



**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**

**Université « Dr. Moulay Tahar » de Saida**

**FACULTE DES SCIENCES**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**Laboratoire De Biotoxicologie, Pharmacognosie Et Valorisation**

**Biologie Des Plantes (LBPVBP)**

## **Mémoire**

Présenté par : ABDELHAKEM Rania et DEHINI Maroua

En vue de l'obtention

Du diplôme de **master en Biologie**

Option : **Microbiologie appliquée**

**Intitulé**

**L'effet thérapeutique des quelques probiotiques contre  
l'intoxication des éléments traces (plomb, mercure, cadmium)**

Mr. KAHLOULA Khaled **Professeur U T. M. de Saïda** **Président**

Mr. ZIANI Kaddour **Maître de conférences -A- U T. M. de Saïda** **Examineur**

Mr. ADLI Djelal Eddine **Maître de conférences -A- U T. M. de Saïda** **Encadreur**

Mr. BRAHMI Mostapha **Invité d'honneur**

*Année Universitaire 2020-2021*

## Résumé

Les éléments traces tels que le plomb, le mercure et le cadmium sont extrêmement toxiques, et il n'existe pas de traitement thérapeutique spécifique, sûr et efficace de la toxicité de ces éléments traces. La littérature scientifique révèle que plusieurs micro-organismes probiotiques atténuent la toxicité des éléments traces expérimentalement chez les animaux. De ce fait, Ce travail tente de rassembler les études expérimentales de certaines études réalisées dans le monde sur les probiotiques ayant des effets bénéfiques sur la toxicité des éléments traces. En effet, l'étude de la littérature a révélé que les microorganismes probiotiques tel que *Lactobacillus reuteri P16*, *Bacillus subtilis*...ect, ont montré une protection significative des paramètres hématologiques contre la toxicité des éléments traces. Par ailleurs, les résultats des paramètres antioxydants, ont montré que les probiotiques tel que, *Lactobacillus pentosus ITA23*, *Lactobacillus acidipiscis ITA44*, *Escherichia coli Nissle 1917*, *Bacillus coagulans* et *Lactobacillus plantarum CNR273* possédait une activité antioxydante suite à une exposition aux (Plomb, mercure et cadmium). De plus, les résultats des paramètres biochimiques démontré que *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus KLDS1.0207* atténue la toxicité de la fonction hépatique et rénale induit par le plomb.

**Mots clés :** Probiotiques. Les éléments traces, plomb, mercure, cadmium, paramètres hématologiques, paramètres biochimiques Stress oxydatif.

## Summary

Trace elements such as lead, mercury and cadmium are extremely toxic, and there is no specific, safe and effective therapeutic treatment for trace element toxicity. The scientific literature reveals that several probiotic microorganisms attenuate the toxicity of trace elements experimentally in animals. Therefore, this work tries to gather the experimental studies of some studies carried out in the world on probiotics having beneficial effects on the toxicity of trace elements. Indeed, the literature review revealed that probiotic microorganisms such as *Lactobacillus reuteri P16*, *Bacillus subtilis*...ect, showed significant protection of hematological parameters against trace element toxicity. Moreover, the results of antioxidant parameters, showed that probiotics such as, *Lactobacillus pentosus ITA23*, *Lactobacillus acidipiscis ITA44*, *Escherichia coli Nissle 1917*, *Bacillus coagulans* and *Lactobacillus plantarum CNR273* possessed antioxidant activity following exposure to (Lead, mercury and cadmium). Moreover, the results of biochemical parameters showed that *Lactobacillus*

*delbrueckii subsp. bulgaricus* KLDS1.0207 attenuates the toxicity of liver and kidney function induced by lead.

**Key words:** Probiotics, Trace elements, lead, mercury, cadmium, hematological parameters, biochemical parameters Oxidative stress.

## ملخص

تعتبر العناصر النزرة مثل الرصاص والزنك والكاديوم شديدة السمية ، ولا يوجد علاج محدد وآمن وفعال لسمية العناصر النزرة. تكشف المقالات العلمية أن العديد من الكائنات الحية الدقيقة بروبيوتيك تخفف من سمية العناصر النزرة تجريبياً في الحيوانات. لذلك يحاول هذا العمل جمع الدراسات التجريبية لبعض الدراسات التي أجريت في العالم على البروبيوتيك التي لها آثار مفيدة على سمية العناصر النزرة. في الواقع ، كشفت مراجعة المقالات أن الكائنات الحية الدقيقة بروبيوتيك مثل *Lactobacillus reuteri* P16 ، *Bacillus subtilis*... إلخ ، أظهرت حماية معنوية للمعلمات الدموية ضد سمية العناصر النزرة. كما أظهرت نتائج معاملات مضادات الأكسدة أن البروبيوتيك مثل *Lactobacillus pentosus* و *Bacillus coagulans* و *Escherichia coli* Nissle 1917 و *Lactobacillus acidipiscis* ITA44 و *JTA23* و *Lactobacillus plantarum* CNR273 تمتلك نشاطاً مضاداً للأكسدة بعد التعرض لـ (الرصاص ، الزنك والكاديوم). علاوة على ذلك ، أظهرت نتائج المعلمات البيوكيميائية أن *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* KLDS1.0207 يخفف من سمية وظائف الكبد والكلية التي يسببها الرصاص.

**الكلمات المفتاحية:** البروبيوتيك، العناصر النزرة ، الرصاص ، الزنك ، الكاديوم ، المعايير الدموية، المعايير البيوكيميائية ، الإجهاد التأكسدي.

## *Remerciements*

*Tout d'abord, nous remercions Allah pour nous avoir donné de la force, la patience et la volonté d'accomplir ce modeste travail .*

*Nos sincères remerciements sont adressés premièrement à notre encadreur*

*Dr. ADLI et notre Coencadreur Dr. BRAHIMI qui nous a guidé lors de l'élaboration de ce travail avec ses encouragements, sa patience et ses conseils judicieux, nous la prions d'accepter nos sincères remerciements, notre profond respect et entiers dévouements.*

*Nos vifs remerciements s'adressent aux membres de jury qui ont accepté d'évaluer notre travail, d'avoir pris de son temps pour examiner ce travail.*

*Nos remerciements vont également à tout le corps enseignant de la faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université de Moulay Taher de Saida, on adresse nos sincères remerciements à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Merci tout le monde*

## **Dédicaces**

*Je dédie ce modeste travail à*

*A toute ma famille*

*Aux deux êtres qui me sont les plus chères dans ma vie pour leurs bontés, leurs générosités, leurs compréhensions, leurs soutiens et leurs patiences face aux moments difficiles : Mama Mokhtaria et Papa Messaoud que dieu vous garde  
Inchallah.*

*Mon frère, Anes .*

*A mes très chères sœur*

*A ma grand-Mère que Dieu la protège.*

*A mes camarades.*

**ABDELHAKEM Rania**

## **Dédicaces**

*A mon très cher Père Abbes Que Dieu te protège et t'accorde santé et longue vie*

*Je t'aime tellement ...*

*A ma très chère mère Halima Que Dieu te protège et t'accorde santé et longue*

*vie tu m'a toujours soutenue*

*A mon support dans ma vie, qui m'a appris m'a supporté et ma dirigé*

*Mon mari*

*A mes très chères sœur et mon frère je vous souhaite tous le bonheur du monde*

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01:</b> Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'homme. p 17
<b>Tableau 02:</b> Critères de sélection des probiotiques. p 18
<b>Tableau 03:</b> Propriétés physicochimiques de plomb. p 30
<b>Tableau 04:</b> Propriétés physiques et chimique de cadmium. p 38
<b>Tableau 05:</b> Provenance des métaux lourds à partir des différentes sources anthropogènes. p 40
<b>Tableau 06:</b> Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres hématologiques contre la toxicité du plomb p 44
<b>Tableau 07:</b> Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres biochimiques contre la toxicité du plomb.p 49
<b>Tableau 08:</b> Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres biochimiques contre la toxicité du mercure.p 51
<b>Tableau 09:</b> Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres hématologiques contre la toxicité du cadmium. p 57
<b>Tableau 10:</b> Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres biochimiques contre la toxicité du cadmium. p 59

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Composition de la microflore intestinale chez l'humain. p 06
<b>Figure 02:</b> Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal. p 07
<b>Figure 03:</b> Les fonctions du microbiote intestinal. p 10
<b>Figure 04:</b> <i>Lactobacillus casei</i> . p 11
<b>Figure 05:</b> <i>Streptococcus thermophilus</i> . p 12
<b>Figure 06:</b> <i>Enterococcus faecalis</i> . p 13
<b>Figure 07:</b> <i>Lactococcus lactis</i> . p 13
<b>Figure 08:</b> <i>Bifidobacterium Spp.</i> p 14
<b>Figure 09:</b> <i>Echérichia coli Nissle 1917</i> . p 15
<b>Figure 10:</b> <i>Saccharomyces boulardii</i> . p 15
<b>Figure 11:</b> Résumé schématique des mécanismes d'action des probiotiques. p 19
<b>Figure 12:</b> Diagramme de l'axe hypothalamus- hypophyse-surrénalien (HPA) de rétroaction négative et boucle. p 29
<b>Figure 13:</b> La distribution du MeHg dans le corps humain. p 33
<b>Figure 14:</b> Cycle biogéochimique du mercure illustrant une comparaison entre une estimation récente des flux mondiaux de Hg <sup>0</sup> et des estimations du bilan mondial du mercure (indiqué entre parenthèses). p 35
<b>Figure 15:</b> Cadmium- utilisation industrielles et exposition environnementale. p 36



## Liste des abréviations

<b>OMS:</b> Organisation Mondiale de santé.
<b>FAO:</b> Food and Agriculture organization.
<b>ADN:</b> Acide désoxyribonucleique.
<b>FOS:</b> Fructo-Oligo-Saccharides.
<b>GC:</b> Guanine cytosine.
<b>Gras:</b> Generally Recognized As safe.
<b>IgAs:</b> Immunoglobuline A sécrétoire.
<b>UFC:</b> Unités formant colonies.
<b>IFN:</b> Interféron.
<b>Pb:</b> Plomb.
<b>Hg:</b> Mercure.
<b>Cd:</b> Cadmium.
<b>Zn:</b> Zinc.
<b>Cu:</b> Cuivre.
<b>Fe:</b> Fer.
<b>Mn:</b> Manganèse.
<b>Hgs:</b> Mercury sulfide.
<b>°C:</b> Degré Celsius.
<b>As:</b> Arsenic.
<b>ETM:</b> Eléments Traces Métalliques.
<b>CRH:</b> Compte-Rendu d'Hospitalisation.
<b>ACTH:</b> Hormone adrénocorticotrophe.
<b>HPA:</b> eixo hipotalamo hiposife adrenal.
<b>PbO:</b> Oxyde de plomb.
<b>ETOH:</b> ethanol.

<b>MEOH:</b> méthanol.
<b>SOD:</b> superoxide dimustase.
<b>LPO:</b> peroxidation lipidique.
<b>OMS:</b> organization mondiale de la santé.
<b>Ni:</b> Nickel.
<b>ALAD:</b> Acide delta aminolévulinique déhydratase.
<b>DSA:</b> Suppléments diététiques A.
<b>DSB:</b> Suppléments diététiques B.
<b>MDA:</b> malondialdéhyde.
<b>GSH:</b> Glutathione.
<b>GSH-px:</b> GSH peroxide dismutase.
<b>FRAP:</b> Ferric reducing antioxidant.
<b>SOD:</b> Superoxide dismutase.
<b>CAT:</b> Catalase.
<b>ABTS:</b> '2,2 azinobis-3 ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid radical cation'.
<b>T-AOC:</b> Total antioxidant.
<b>ROS:</b> reactive oxygen species.

## Glossaire

**Dysbiose :** Déséquilibre intestinale

**Fructo oligosaccharides :** Appelés également oligofructoses ou FOS, sont des substances composées de deux sucres, le glucose et le fructose. Les fructo-oligosaccharides ne sont pas assimilables par l'organisme mais sont digérés par la flore intestinale. Les FOS font partie des substances dites prébiotiques, c'est-à-dire qui favoriseraient la prolifération des bactéries probiotiques.

**Inuline :** longue molécule complexe, polysaccharide composé essentiellement de fructose. L'hydrolyse de l'inuline donne des FOS.

**Bactériocine :** Les bactériocines sont définies comme des protéines, ou complexes de protéines, avec une activité bactéricide contre des espèces proches de la souche productrice.

**Métalloïde :** est un corps simple qui n'est pas un métal, car il ne comporte pas les mêmes caractères physiques que les métaux. Le métalloïde ressemble néanmoins à un métal par ses propriétés ou par son éclat.

**Hématopoïétique :** Qui produit des cellules sanguines.

**Endocrinien :** Relatif aux glandes endocrines et à leurs sécrétions.

**Hypothalamus :** Région du cerveau constituant la partie antérieure et inférieure du diencephale, et contrôlant le système nerveux végétatif et une partie du système hormonal.

**Corticotrophine :** Hormone sécrétée par l'antéhypophyse.

**Hypophyse :** Petite glande endocrine (sécrétant des hormones) reliée à la partie antérieure du cerveau.

**Amyloïdes :** Se dit de la substance glycoprotéique anormale qui infiltre électivement le tissu conjonctif au cours de l'amylose.

**Ostéomalacie :** Déminéralisation des os due notamment à une carence en vitamine D, et équivalente chez l'adulte du rachitisme.

**Athérosclérose :** Maladie dégénérative des artères, très répandue, due à l'athérome et comportant un épaississement et un durcissement de leur paroi gênant la circulation sanguine.

**Hyperplasie :** Augmentation bénigne du volume d'un tissu par multiplication des cellules qui le constituent.

**Hypertrophie :** Augmentation de volume d'un tissu, d'un organe, due à une augmentation de volume de ses cellules.

**Anthropique :** Se dit d'un paysage, d'un sol, d'un relief dont la formation résulte essentiellement de l'intervention de l'homme.

**Basophile :** Se dit d'un composant cellulaire ou tissulaire qui fixe les colorants basiques .

**Sidéroblaste :** Érythroblaste médullaire porteur d'inclusions ferriques non hémoglobiniques (20 à 50 % des érythroblastes de la moelle).

**Ferriprive :** Se dit d'un état, telle une anémie, où existe une carence en fer.

**L'acide delta-aminolévulinique (ALA) :** est le produit de la première étape de la biosynthèse de l'hème. Une forte augmentation urinaire de l'ALA, avec augmentation du porphobilinogène (PBG), est caractéristique d'une crise de porphyrie aiguë hépatique. L'ALA, en excès, est considéré comme neurotoxique.

# Table des matières

## I-Résumé

## II-Remerciements

## III-Dédicaces

## IV-Liste des tableaux

## V-Liste des figures

## VI-Liste des abréviations

## VII-Glossaire

Introduction .....01

## Chapitre I : Probiotiques

I-Généralité.....03

I-1-Découvert. ....03

I-2-Définition.....04

I-3-Source : microbiote intestinal.....04

I-3-1-Composition et répartition de microbiote intestinal.....05

I-3-2- Facteur influençant l’implantation et la stabilité du microbiote intestinal.....07

I-3-3-Fonction de microbiote intestinal.....08

I-3-3-1-Fonction métabolique .....08

I-3-3-2-Fonction trophiques.....09

I-3-3-3-L’effet barrière .....09

I-3-3-4-Fonction immunes.....09

I-4-Classification des probiotiques.....10

I-4-1-Les bactéries lactiques.....10

I-4-1-1-Les lactobacilles.....11

I-4-1-2-Les coques.....12

I-4-1-3-Les bifidobactéries .....13

I-4-2-Les bactéries non lactiques.....15

I-4-3-Les levures.....15

I-5-Nomenclature .....	17
I-6-Propriétés et Critères de sélection des souches probiotiques .....	18
I-7-Mécanisme d'action et effets bénéfiques .....	19
I-7-1-Effets sur les fonctions intestinales.....	20
I-7-1-1-Activité enzymatique .....	20
I-7-1-2-Motricité intestinale et transit.....	20
I-7-2-Modulation du microbiote intestinal.....	21
I-7-2-1-Production de bactériocine.....	21
I-7-2-2-Diminition du PH intra-luminal intestinal.....	22
I-7-2-3-Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes.....	22
I-7-2-4-Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments.....	23
I-7-3-Régulation du système immunitaire .....	23
I-7-3-1-Immunodulation non spécifiques.....	23
I-7-3-2-Modulation de la phagocytose.....	23
I-7-3-3-Diminution des concentrations fécales d'uréase.....	24
I-7-3-4-Modulation des médiateurs de l'inflammation.....	24
I-7-4-Effets sur la réponse immunitaire humorale.....	24
I-7-4-1-Augmentation de la production d'IgA .....	24
 <b>Chapitre II : Métaux lourds</b>	
II-Risques d'exposition aux métaux lourds et microbiotes .....	27
II-1-Généralités sur les métaux lourds .....	27
II-2-Plomb.....	27
II-2-1-Définition.....	27
II-2-2-Toxicité.....	28
A-Effets hématopoïétiques.....	28
B-Effet sur le système neurologique.....	28

C-Effet sur le système cardiovasculaire.....	29
II-2-3-Propriétés physiques et chimiques.....	30
II-3-Mercure.....	31
II-3-1-Définition.....	31
II-3-2-Toxicité.....	32
A-Effet sur le système nerveux.....	33
B-Mercure et stress oxydative.....	33
C-Effet de mercure sur les reins.....	34
II-3-3-Propriétés physiques et chimiques.....	34
II-4-Cadmium.....	35
II-4-1-Définition.....	35
II-4-2-Toxicité.....	36
A- Cadmium et dysfonctionnement cardiovasculaire.....	37
B- Cadmium et infection rénale.....	38
II-4-3-Propriétés physiques et chimiques.....	38
II-5-De l’agriculture à l’industrie, les sources anthropiques varient .....	39
II-6-Répartition des métaux lourds dans l’environnement .....	40
<b>Chapitre III : Résultat et discussion</b>	
III-1-L’effet thérapeutique des probiotiques contre l’intoxication au plomb.....	43
III-1-1-Paramètres hématologiques.....	43
III-1-2-Paramètres biochimiques.....	47
III-2-L’effet thérapeutique des probiotiques contre l’intoxication au mercure.....	51
III-2-1-Paramètres biochimiques.....	51
III-3-L’effet thérapeutique des probiotiques contre l’intoxication au Cadmium .....	56
III-3-1-Paramètres hématologiques.....	56

<b>III-3-2-Paramètres biochimiques.....</b>	<b>58</b>
<b>Conclusion.....</b>	<b>61</b>
<b>Références.....</b>	<b>64</b>



# *Introduction*

Les métaux lourds sont des éléments majeurs polluant notre univers (**Abdel-Salam et al., 2018**). Ils forment des composés chimiques qui sont naturellement présents dans l'environnement. De plus, les activités humaines telles que l'exploitation minière, l'industrie et les transports augmentent leurs niveaux dans l'environnement. Par conséquent, ils peuvent également se présenter sous forme de résidus dans les aliments et leur accumulation dans l'organisme peut entraîner des effets nocifs au fil du temps (**Zoghi et al., 2014**).

En effet, Les probiotiques sont des micro-organismes vivants, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, confèrent un avantage pour la santé de l'hôte (**Vandenplas et al., 2015**). Certaines espèces probiotiques protectrices des métaux lourds ont une capacité élevée d'adsorption sur le métal de liaison en raison de la teneur élevée en peptidoglycane et en acide teichoïque dans leurs parois cellulaires (**Majlesi et al., 2017**).

Dans le même contexte, plusieurs bactéries probiotiques ont été administrées par voie gastro-intestinale pour séquestrer les toxines présentes dans les aliments, comme un yaourt de 250 g avec 1010 UFC de *Lactobacillus rhamnosus* complété par des probiotiques pour réduire l'exposition aux métaux chez les femmes enceintes et les enfants présentant des niveaux élevés de plomb dans le sang (**Bisanz et al., 2014**).

De nos jours, les probiotiques sont considérés comme une génération prometteuse pour atténuer la toxicité des métaux lourds (**Giri et al., 2018; Veiga et al., 2014**). De nombreuses études in vitro ont étudié la supériorité des probiotiques en tant que candidats de liaison aux métaux lourds en plus des propriétés de détoxification. Les probiotiques adhèrent fortement à la muqueuse intestinale, ont une forte capacité de régulation des paramètres hématologiques, biochimiques et immunitaire, tolèrent le liquide gastro-intestinal et répriment le développement des agents pathogènes (**Larsen et al., 2013; Milatovic, Gupta, Yin, Zaja-Milatovic, & Aschner, 2017; Zhai et al., 2019**). Ils étaient auparavant enregistrés pour leur puissante capacité à lier de nombreuses cibles et à les éliminer avec les matières fécales. Ces cibles peuvent être le plomb, le mercure, ou le cadmium (**Abdel-Megeed, 2021**).

Connaitre les probiotiques qui ont des effets sur les métaux lourds en amont permettrait d'étudier les mécanismes par lesquels ces microorganismes sont capables de contenir l'intoxication provoquée par ces métaux.

A la lumière de ces données, notre travail a pour objectif d'explorer et de résumer de certains résultats des recherches réalisées dans le monde sur l'effets des probiotiques contre l'intoxication aux métaux lourds.

# *Chapitre I : Probiotiques*

## I-Généralité

### I-1-Découvert

Il y a près d'un siècle, Elie Metchnikoff, scientifique, a obtenu un prix de Nobel en 1908 et professeur à l'Institut Pasteur à Paris, était le premier à être convaincu de l'intérêt pour la santé des bactéries lactiques. Il a ainsi élaboré un régime alimentaire à base de lait fermenté par une bactérie : « *Bacille bulgare* ». Le but étant de substituer les microorganismes tels que *Clostridium* produisant des substances toxiques, par des bactéries bénéfiques, permettant ainsi d'augmenter la longévité et de lutter contre « l'auto-intoxication intestinale » et le vieillissement qui en découle (**Ait 2006, WGO 2011**).

En 1917, c'est au tour du scientifique Alfred Nissle de faire une avancée importante dans ce domaine en isolant pour la première fois une souche non pathogène d'*Escherichia Coli*. Il s'agit là d'une des exceptions de probiotiques n'appartenant pas aux bactéries lactiques (**WGO 2011**).

Henry Tissier isola par la suite une bifidobactérie : *Bacillus bifidus* communis. En étudiant les selles d'enfants atteints de diarrhée, il constata un nombre réduit de bifidobactéries par rapport aux enfants témoins. Il préconisa donc l'utilisation de *Bacillus bifidus* communis chez les enfants atteints de diarrhée afin de remplacer le micro-organisme protéolytique à l'origine de la diarrhée (**Whorwell et al., 2006**).

La définition du terme probiotique a évolué au cours du temps mais ce n'est qu'en 1965 que Lilly et Stillwell introduisent pour la première fois ce terme « probiotiques », terme qui vient s'opposer aux « antibiotiques » et défini à l'époque comme « facteurs promoteurs de croissance produits par des micro-organismes » (**Lilly et al., 1965**).

Cette définition fut élargie par Parker en 1974, qui caractérisa alors les probiotiques de la façon suivante : « organismes et substances qui contribuent à l'équilibre de la flore ». Plus tard, en 1989, Roy Fuller, insista sur le rôle bénéfique des probiotiques et sur la nécessité de leur survie. Il proposa également une définition plus proche du sens actuel, à savoir : « Supplément alimentaire microbien vivant qui affecte de façon bénéfique l'hôte en améliorant l'équilibre de la flore intestinale » (**WGO 2011, Ait 2006**).

## I-2-Définition

Le terme de probiotique a été construit à partir des mots grecs pro, préfixe signifiant « pour » ou « en faveur de », et bios, désignant la vie. Probiotique signifie donc étymologiquement « en faveur de la vie » (**Coudeyras et al., 2010**).

Ce n'est qu'en 2001 que la FAO (Food and Agriculture Organization) et l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) donnent une définition officielle des probiotiques. Il s'agit en fait de « micro-organismes vivants (bactéries) qui, lorsqu'ils sont administrés en quantités adéquates, présentent un effet bénéfique sur la santé ». On les retrouve dans les compléments alimentaires mais aussi dans les médicaments (**FAO-OMS 2001 ; Farah 2020**).

## I-3-Source : le microbiote intestinal

Les souches probiotiques d'origine humaine sont considérées comme les plus compatibles avec le tractus intestinal humain. Les probiotiques modulent la composition et l'activité de la flore intestinale. Le tube digestif de l'Homme héberge des bactéries, des virus et des Archaeae. Parmi toute cette communauté microbienne, les bactéries forment le groupe le plus largement représenté. On peut donc considérer que le microbiote intestinal correspond à l'ensemble des bactéries qui colonisent notre tractus digestif (**Quevrain et al., 2013**).

Il représente une biomasse et un potentiel génétique considérable avec  $10^{14}$  bactéries correspondant à environ 1000 espèces bactériennes, et plus de 5 millions de gènes, ce qui dépasse largement le nombre de cellules et gènes eucaryotes. La diversité qualitative et quantitative du microbiote intestinal crée un équilibre qui peut être considéré comme unique pour chaque individu, presque au même titre qu'une empreinte digitale. (**Sommer et al., 2013**).

L'étude de cette diversité n'est pas simple et les techniques classiques de mise en culture ne permettent pas la mise en évidence de la totalité des espèces présentes. On estime que 60% de la microflore colique dominante de l'homme n'est pas cultivable. Ces dernières années, avec le développement de nouvelles techniques de biologie moléculaire, la représentation du microbiote intestinal devient de plus en plus proche de la réalité. Ceci a bien évidemment un coût. Ces nouvelles techniques d'identification sont basées sur la séquence de gènes et non plus seulement sur des caractéristiques morphologiques et métaboliques telles que sont la coloration de Gram, la fermentation des sucres ou encore la présence d'enzymes spécifiques (**Cinquin, 2005 ; Campeotto et al., 2007**).

### I-3-1-Composition et répartition de microbiote intestinal

La composition de la flore varie tout au long du tube digestif avec un gradient croissant dans le sens oral-anal.

On distingue trois populations :

. **La flore dominante** qui est la plus nombreuse se localise essentiellement au niveau du colon où le taux de colonisation de chacun des groupes bactériens qui la compose atteint  $10^9$  à  $10^{11}$  germes/ g ou ml de contenu intraluminal avec très peu de variations interindividuelles. Certaines espèces dominantes, qui sont présentes chez la majorité des individus, restent stables et permettent d'effectuer les fonctions essentielles du microbiote, elles sont associées à des populations minoritaires qui sont propres à chacun d'entre nous. Les bactéries dominantes du microbiote sont celles des Bifidobactéries et des lactobacilles (**Barbut et al.,2010 ; Dolié 2018**).

. **Flore sous dominante**, La population bactérienne du microbiote sous-dominant est présente à des taux compris entre  $10^6$  et  $10^8$  UFC par gramme de contenu colique. Ces bactéries sont aéroanaérobies facultatives et appartiennent notamment à différentes espèces de la famille des *Enterobacteriaceae* (surtout *E. coli*) et aux genres *Streptococcus*, *Enterococcus* et *Lactobacillus*. Les effets exercés par ce microbiote semblent être minimes (**Collignon 2004**).

. **La flore de passage**, variable, transitoire, est normalement en faible concentration  $< 10^4$ -  $10^6$  germes/g. Elle est polymorphe composée de tous ce qui peut être ingérés (bactéries, virus, levures), et sauf circonstances pathologiques elle est incapable de s'implanter dans le tube digestif et d'exprimer son potentiel pathogène (**Bouhnik 2001 , Seignalet 2004 ;Ezzariga2015**).

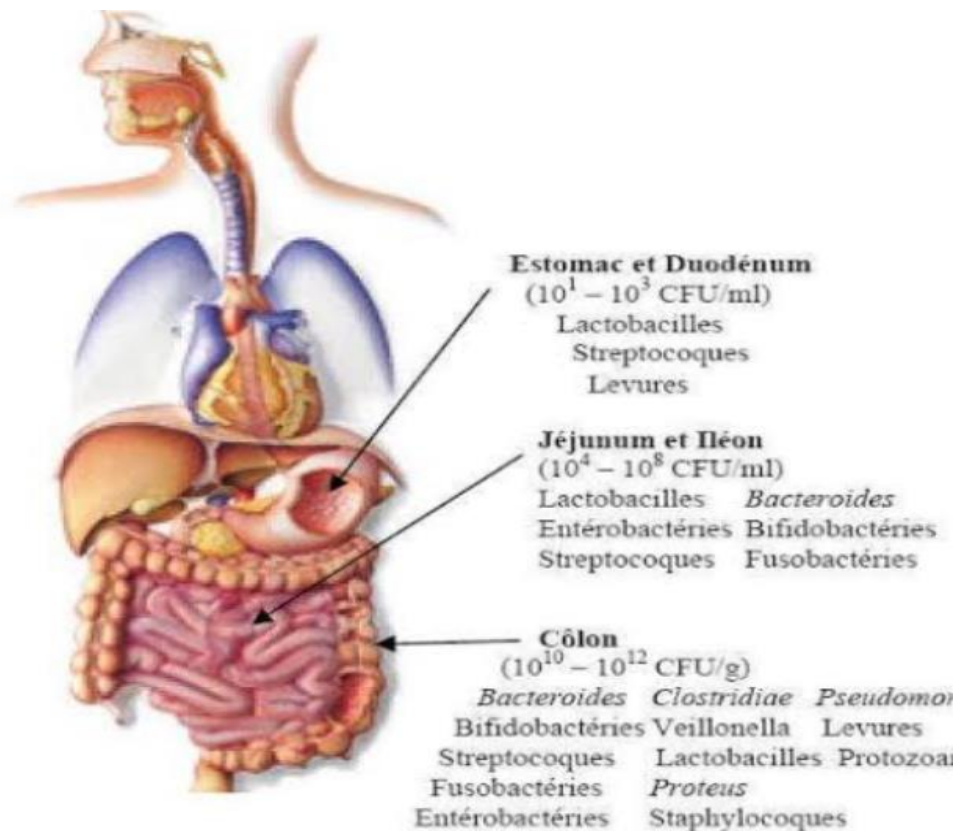
De la bouche à l'anus, il existe une série d'habitats microbiens (**figure1**). A l'état d'équilibre les différents habitats du tube digestif sont occupés par les germes de la flore intestinale, mais le taux de colonisation varie selon les germes et les segments (**Pei et al.,2004; Ezzariga2015**).

- L'œsophage contient un microbiote principalement transitoire mais une étude révèle l'existence d'un microbiote résident dans sa partie distale avec une majorité de bactéries appartenant aux phyla Firmicutes (*Streptococcus* et *Veillonella*) et *Bacteroidetes(Prevotella)*(**Figure 01**).

- Au niveau de l'estomac, du duodénum, du jéjunum et de l'iléon proximal : la flore est plutôt clairsemée, et bien que variable en fonction des prises alimentaires elle ne dépasse pas normalement des concentrations de  $10^5$  germes/ml.

- L'iléon distal marque une zone transition avec présence d'une flore aéro-anaérobies (flore dominante et sous-dominante) à des concentrations de  $10^5$ - $10^7$  germes /g.

- Le colon est le segment le plus riches en germes, avec des concentrations atteignant  $10^{11}$  germes /g notamment au niveau du caecum, du colon droit et du rectum. 99% des germes de la flore colique sont des anaérobies stricts (flore dominante) et 1% sont des aéro-anaérobies (flore sous-dominante).



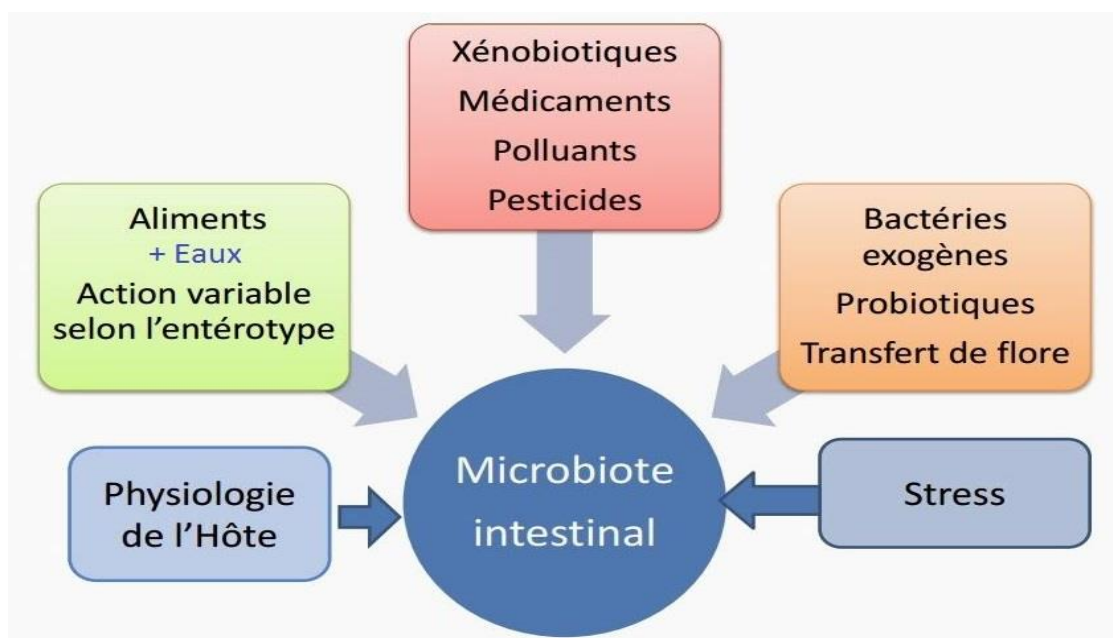
**Figure 01** : composition de la microflore intestinale chez l'humain (Gagnon, 2007).

### I-3-2-Facteurs influençant l'implantation et la stabilité du microbiote intestinal

Au début et à la fin de la vie jeunesse au cours de la naissance naturelle, un nouveau-né est exposé au microbiote environnemental, principalement maternel, qui commence l'acquisition de ce que nous supposons être un microbiote normal. Le mode de livraison affecte fortement la composition du microbiote. Dans le cas d'un accouchement par césarienne (césarienne), d'autres bactéries environnementales constituent la base du microbiote à la place des bactéries vaginales et fécales de la mère, entraînant une réduction substantielle des bifidobactéries (**Biasucci et al., 2008**).

La composition et les fonctions de la microflore du tractus gastro intestinale sont influencées par divers facteurs liés au changement des conditions physiologiques de l'hôte (âge, état de santé) de la composition du régime alimentaire et des circonstances environnementale (contamination par les pathogènes , antibiothérapie, chimiothérapie climat , stress hygiène) (**figure 02**) (**Hopkins et al., 2002** ).

Les bactéries commensales et les bactéries pathogènes du microbiote. La dysbiose s'avère être le dénominateur commun à plusieurs pathologies : l'obésité, les hépatopathies alcooliques et non alcooliques et enfin les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. (**Gronlund et al., 1999, Schwartz et al., 2003** ).



**Figure 02** : Facteurs influençant la stabilité du microbiote intestinal (**Bourlioux 2013**).



### **I-3-3-Fonctions de microbiote intestinal**

Le microbiote intestinal joue un rôle multiple et complexe, aussi bien sur le plan nutritionnel que sur le développement des défenses immunitaires de la muqueuse intestinale (**Figure 03**).

#### **I-3-3-1-Fonctions métabolique**

Ces agents microbiologiques interviennent à tous les stades du métabolisme des aliments.

##### **a) Métabolisme des glucides**

Les glucides sont métabolisés d'une part par des enzymes digestives et d'autre part par des microorganismes. La fermentation des hydrates de carbone dans l'intestin est une source importante d'énergie. Les hydrates de carbone, non digestibles par des enzymes intestinales, incluent de grands polysaccharides (cellulose, hémicellulose, lignine, pectine et gommes), quelques oligosaccharides ou ce qu'on appelle les prébiotiques (fructooligosaccharides FOS, inuline, galactosaccharides et lactulose), des sucres inabsorbables et des alcools. Le produit final du métabolisme est la génération d'acides gras à courte chaîne et d'oses (**Eckburg et al., 2005**).

##### **b) Métabolisme des lipides**

La flore intestinale exerce une action indirecte en modifiant le métabolisme du cholestérol et des sels biliaires. Les lipides servent de substrat aux Lactobacilles et aux Bifidobactéries, d'où la production d'acides gras à chaînes courtes, et notamment de propionate. Le propionate agirait alors de la même façon que les résines chélatrices de sels biliaires, en fixant les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble. Le cycle entérohépatique des acides biliaires est alors inhibé et leur élimination fécale augmentée. De plus, le cholestérol absorbé est alors utilisé pour la synthèse de nouveaux acides biliaires et le taux sanguin de cholestérol diminue (**Nicholson et al., 2012**).

##### **c) Métabolisme des protéines**

Le métabolisme anaérobie des peptides et des protéines par la microflore microbienne produit des acides gras à courte chaîne, mais aussi en même temps une série de substances potentiellement toxiques incluant l'ammoniac, des amines, des phénols, des thiols et des indoles. Les protéines disponibles incluent l'élastine et le collagène d'origine alimentaire, les enzymes pancréatiques, les cellules épithéliales dégénérées et les bactéries lysées (**Smith et al., 1996**).

#### d) Métabolisme minéral et vitaminique

Le butyrate est presque entièrement consommé par l'épithélium du colon et c'est une source majeure d'énergie pour les colonocytes. Acétate et propionate passent dans le sang de la circulation porte et sont éventuellement métabolisés par le foie (propionate) ou par les tissus périphériques en particulier le muscle (acétate). L'Acétate et le propionate pourraient avoir un rôle de modulateurs du métabolisme du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline (**Guarner et al., 2003 , Franks et al., 2013**).

#### I-3-3-2-Fonctions trophiques

La différenciation des cellules épithéliales est considérablement affectée par l'interaction avec les microorganismes résidents. Acétate, propionate et butyrate stimulent la prolifération et la différenciation des cellules épithéliales dans l'intestin grêle et le colon. Cependant, le butyrate inhibe la prolifération cellulaire anarchique et stimule la différenciation cellulaire dans les lignées des cellules épithéliales d'origine néoplasique in vitro. Ainsi, le butyrate favorise la transformation de cellules néoplasiques en phénotypes non néoplasiques. Un rôle inhibiteur des acides gras à chaîne courte dans le développement d'états pathologiques, comme les ulcères chroniques et le cancer du côlon, est fortement suspecté (**Hooper et al., 2001 , Blaser et al., 2013**).

#### I-3-3-3-L'effet barrière

Le microbiote et les cellules épithéliales intestinales de l'hôte entretiennent une relation symbiotique dont la conséquence est un effet de barrière protectrice efficace. Cette protection est exercée par interférence bactérienne. Le pH légèrement acide, résultant du processus de fermentation des bactéries lactiques et de la production d'acides gras courts, inhibe le développement des germes potentiellement pathogènes dans le tube digestif. En revanche, de nombreuses espèces de bactéries aérobies et anaérobies sont capables de produire des substances nocives pour l'organisme comme l'ammoniac, des amines, des thiols, des phénols et des indoles. Ces produits peuvent être à l'origine de lésions intestinales. Ceci explique l'importance d'entretenir la flore intestinale commensale en favorisant sa croissance afin d'assurer un rôle protecteur efficace pour limiter ces effets (**Salminen et al., 1995**).

#### I-3-3-4-Fonctions immunes

Le microbiote intestinal stimule le développement de système immunitaire inné et adaptatif de l'hôte. Les nombreuses fonctions associées au microbiote intestinal font que tout

déséquilibre, dysbiose, peut être à l'origine du développement de pathologies (Mitsuoka 1992).

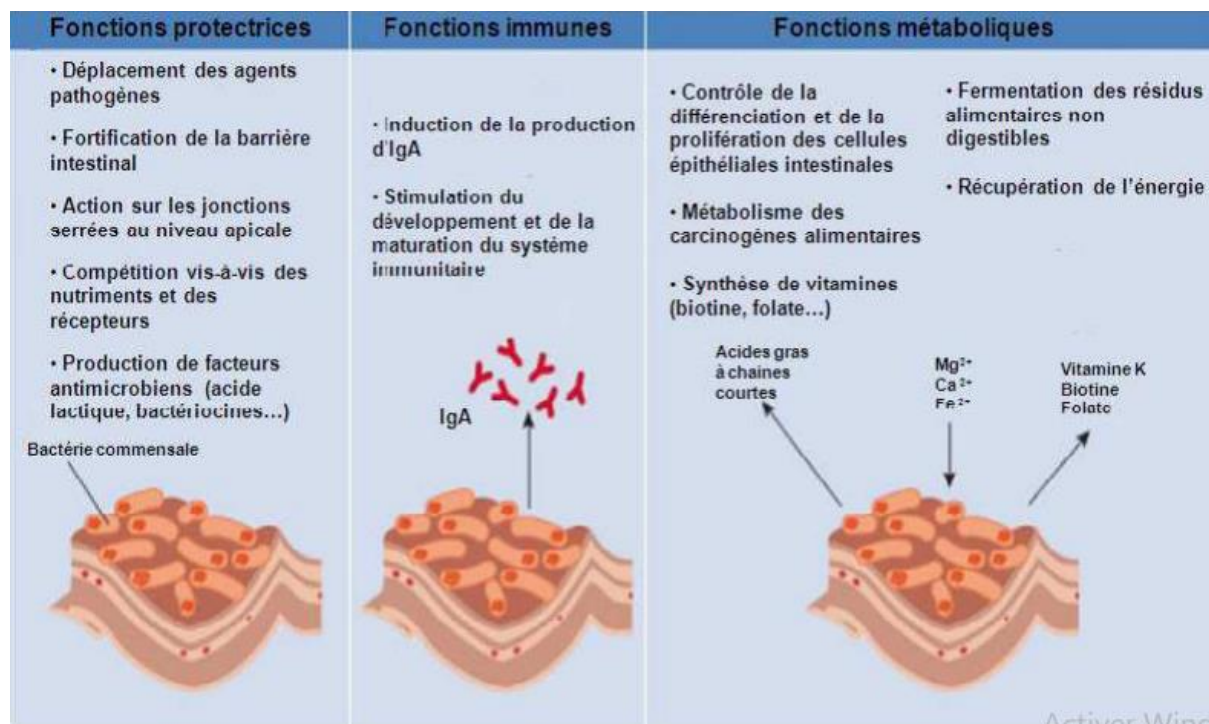


Figure 03 : les fonctions du microbiote intestinal (O'Hara *et al.*, 2006).

#### I-4-Classification des probiotiques

Les probiotiques sont souvent des bactéries lactiques (lactobacilles et bifidobactéries) ou des levures introduites dans l'alimentation sous forme de produits lactés fermentés ou de suppléments alimentaires.

##### I-4-1-Les bactéries lactiques

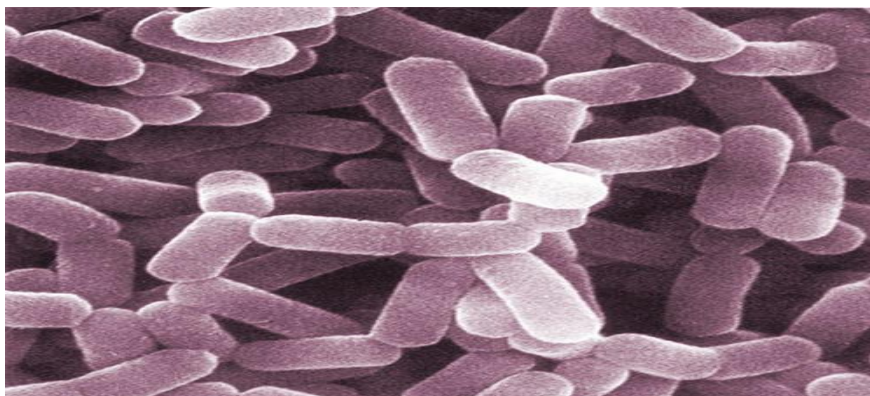
Les bactéries lactiques sont utilisées depuis des siècles pour la conservation et la fabrication d'aliments, notamment des produits laitiers, bien avant que l'on ne connaisse leur existence en tant que telles. Elles constituent un groupe hétérogène réunissant plusieurs genres caractérisés par leur capacité à fermenter les glucides en produisant de l'acide lactique. La fermentation est dite homolactique lorsque l'acide lactique est le seul métabolite formé ; elle est qualifiée hétérolactique lorsque d'autres composés (éthanol, dioxyde de carbone, acides organiques volatils) sont produits en plus de l'acide acétique. Selon le mode de fermentation obligatoire ou préférentielle, on parle de bactéries homofermentaires ou hétérofermentaires (Ventura *et al.*, 2004, Colado *et al.*, 2005).

Les bactéries lactiques sont souvent associées à la nourriture puisqu'elles ont la capacité de préserver les aliments. En effet, la production d'acide lactique réduit la croissance d'autres microorganismes, réduisant à son tour les dommages pouvant être causés par une telle prolifération. Leur habitat naturel varie grandement, passant de la nourriture, aux plantes et à l'eau usée. Les bactéries lactiques colonisent aussi la cavité buccale et uro-génitale ainsi que le tractus gastro-intestinal des humains et des animaux (Stiles et al., 1996, Corrieu et al., 2008, Paquette 2013).

Les bactéries lactiques incluent les genres *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Leuconostoc* et *Pediococcus*. Ce sont des bactéries à Gram positif, généralement immobiles, asporulées, anaérobies ou microaérophiles. Le pourcentage en bases guanine et cytosine (% GC) de leur ADN montre une hétérogénéité des espèces constituant ces genres. Selon leur morphologie, les bactéries lactiques peuvent être divisées en trois catégories : les lactobacilles, les coques et les bifidobactéries (Claesson et al., 2007, Corrieu et al., 2008).

#### I-4-1-1-Les lactobacilles

Les lactobacilles font partie du phylum des *Firmicutes*, de la classe des *Bacilli*, de l'ordre des *Lactobacillales* et de la famille des *Lactobacillaceae* (Figure 04). Ces bactéries ont une forme de bâtonnets qui sont souvent groupés en chaînettes (Leveau et al., 1993, Felis et al., 2007).



**Figure 04 :** *Lactobacillus casei* (Corrieu et al., 2008 ).

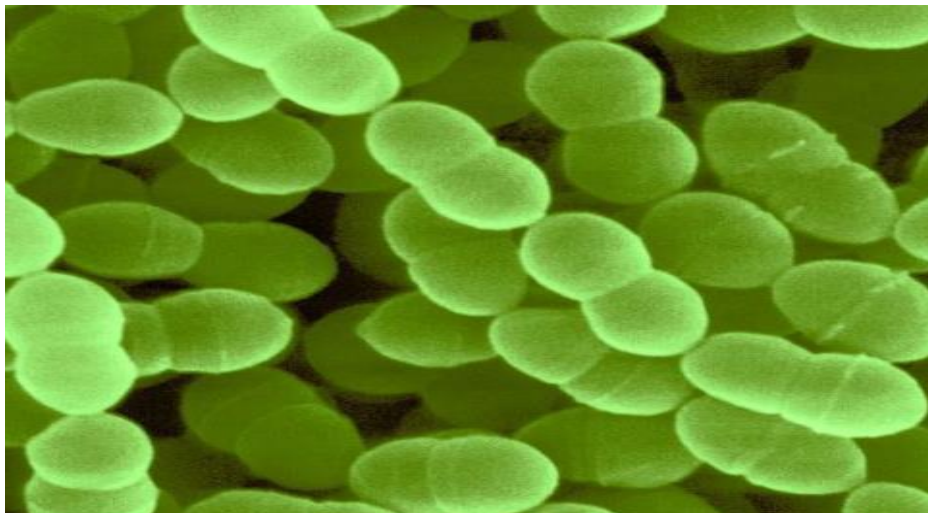
Le genre *Lactobacillus* regroupe à ce jour plus de cent espèces, largement répandues dans les règnes humain, animal et végétal. Elles sont caractérisées par leur hétérogénéité : le % GC varie de 32 à 53 %. De par leur variété, elles sont présentes dans des milieux très différents (laits fermentés comme le kéfir, les végétaux fermentés comme la choucroute,

l'ensilage ou le vin, les viandes fraîches ou fermentées, le tube digestif de l'homme et des animaux) (Guiraud 2003 ,Galvez et al., 2008 ).

Les lactobacilles sont les bactéries majoritairement utilisées comme probiotiques, en particulier *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei* (**figure 04**) et *Lactobacillus rhamnosus*, car ces trois espèces offrent une bonne résistance à l'acidité gastrique et présentent une forte capacité d'adhérence aux cellules intestinales (AFMO 2007, Bernardeau et al., 2008 ).

#### I-4-1-2-Les coques

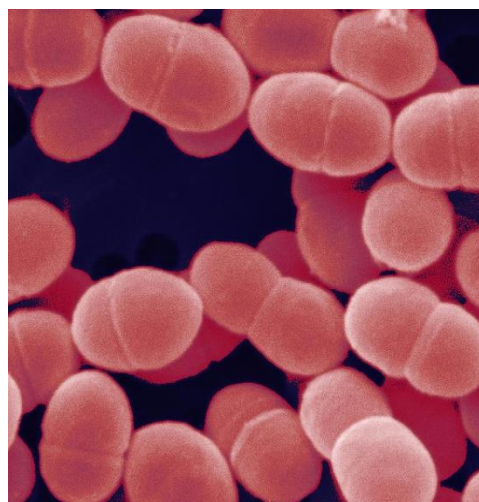
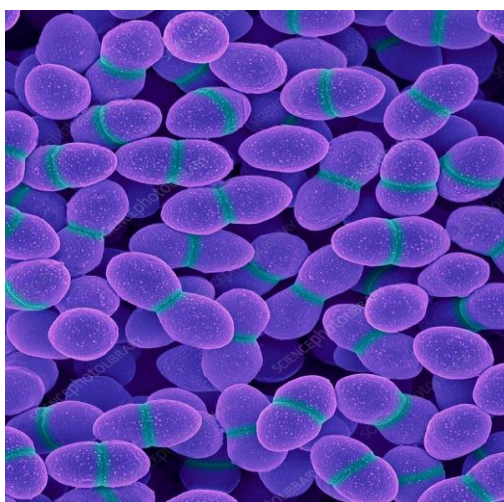
Les bactéries lactiques des genres *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactococcus*, *Pediococcus* et *Leuconostoc* sont des coques sphériques ou ovoïdes, généralement groupés en paires, en chaînettes ou en tétrades.



**Figure 05 :** *Streptococcus thermophilus* (Corrieu et al., 2008 ).

Seuls les *Streptococcus*, les *Enterococcus* et éventuellement les *Lactococcus* sont utilisés comme probiotiques. Ces trois genres appartiennent au phylum des *Firmicutes*, à la classe des *Bacilli*, à l'ordre des *Lactobacillales* et à la famille des *Streptococcaceae*. Les streptocoques appartiennent en majorité au genre *Streptococcus*, qui comprend essentiellement des espèces d'origine humaine ou animale. Certaines sont pathogènes et ne sont donc pas utilisées comme probiotiques, mais d'autres sont saprophytes de la cavité orale ou de l'intestin de l'Homme. L'espèce *Streptococcus thermophilus* (**figure 05**), largement présente dans le lait et les produits laitiers comme agent d'acidification, possède le statut GRAS (Generally Recognized As Safe) et est utilisée dans certains produits probiotiques. (Corrieu et al., 2008).

Les espèces du genre *Enterococcus* se caractérisent par leur grande résistance aux facteurs environnementaux. Elles sont présentes notamment dans l'intestin de l'Homme et des animaux, les produits végétaux, le sol et les produits laitiers. Les espèces *Enterococcus faecalis* (**figure 06**) et *Enterococcus faecium*, anciennement désignées « streptocoques fécaux », sont toutes les deux utilisées comme probiotiques. Les espèces du genre *Lactococcus* ne possèdent aucun caractère pathogène. Elles sont largement présentes dans le lait et les produits laitiers, mais les produits végétaux constituent leur réservoir principal. Seule l'espèce *Lactococcus lactis* (**figure 07**) est utilisée pour ses effets probiotiques (**Guiraud 2003 ,Corrieu et al.,2008**).



**Figure 06 :** *Enterococcus faecalis* (Dennis 2018). **Figure 07 :** *Lactococcus lactis* (Scimat 2016).

#### I-4-1-3-Les bifidobactéries

Les premières bifidobactéries isolées et décrites aux débuts du XXIème siècle ont été observées par Henri Tissier en 1906. Il avait remarqué que les enfants nourris au lait maternel avaient une flore microbienne intestinale beaucoup plus riche en bactéries de forme Y et irrégulières, contrairement aux enfants nourris au biberon (.Leahy et al., 2005).

Actuellement, 30 espèces font partie de ce genre; 10 sont de source humaine, 17 de source animale, 2 proviennent de l'eau usée et 1 provient du lait fermenté. Les bifidobactéries forment un genre dans la branche des Actinomycètes qui contiennent un génome ayant un haut taux de cytosine et de guanine (G + C) et qui sont gram+ (Gomez et al., 1999 ,Leahy et al., 2005).

Elles ont généralement un pH optimal de croissance autour de 6,5 à 7 et aucune croissance bactérienne n'est observée sous un pH de 4,5 à 5 et au-dessus de 8,0 à 8,5. Elles

ont la forme irrégulière d'un V ou bien une morphologie bifide en forme de Y. Les souches de bifidobactéries de source humaine ont habituellement une température de croissance optimale de 36 à 38°C et les souches de source animale, une température optimale de 41 à 43°C. Ces organismes sont saccharolytiques et toutes les espèces ont la capacité de fermenter le glucose, le galactose et le fructose (**Gomez et al., 1999, Leahy et al., 2005**).

Les espèces *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium breve* et *Bifidobacterium longum* se trouvent dans l'intestin des enfants et des adultes. *Bifidobacterium longum* fait partie des *bifidobactéries* qui sont reconnues pour leur potentiel probiotique. Il semble qu'elle ait un effet positif sur la muqueuse intestinale lorsque les patients souffrent de diarrhée suite à un traitement aux antibiotiques (**Fioramonti et al., 2003**).

La souche *Bifidobacterium longum* R0175 s'est révélée avoir des effets bénéfiques sur les colites ulcéreuses chez l'enfant lorsqu'elle est consommée avec un prébiotique tel que l'inuline (**Haskey et al., 2009**).

Une diminution de la douleur et des saignements a été observée suite à l'administration de  $2 \times 10^{10}$  UFC/comprimé à tous les jours pendant quelques semaines. Par ailleurs, il a déjà été démontré que l'addition de *Bifidobacterium longum* R0175 avec une supplémentation en fructooligosaccharides augmente le nombre de bifidobactéries dans le contenu du tractus gastro-intestinal chez le porcelet (**Wallace et al., 2003**).



**Figure 08 : *Bifidobacterium* spp (Wallace et al., 2003).**

### I-4-2-Les bactéries non lactiques

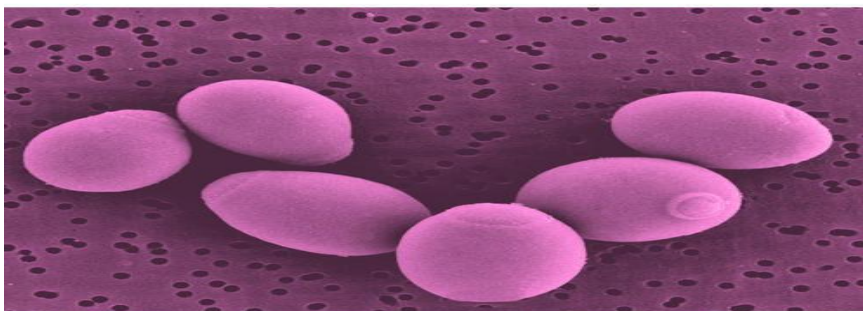
D'autres bactéries, dont le métabolisme est différent des précédentes, font également preuve d'intérêt en tant que probiotiques. Il s'agit notamment de la souche *Escherichia coli* Nissle 1917 et de bactéries sporulées dont *Bacillus subtilis* et *Bifidobacterium cereus*.



**Figure 09 :** *Escherichia coli* Nissle 1917 (Krammer et al., 2006 ).

### I-4-3-Les levures

Les levures, chez lesquels la forme unicellulaire prédomine, sont utilisées depuis des siècles par l'Homme en panification et pour la fermentation de boissons alcooliques. Depuis de nombreuses années, elles sont également utilisées comme additifs alimentaires chez les animaux pour améliorer les performances zootechniques et comme régulateur du microbiote intestinal chez l'Homme. Les levures utilisées comme probiotiques sont des souches de *Saccharomyces cerevisiae*, et en particulier une souche bien déterminée dénommée *Saccharomyces boulardii* (figure 10) ( Rampal 1996 , Dalmasso et al., 2006).



**Figure 10 :** *Saccharomyces boulardii* ( Rampal 1996 ).



L'histoire de *Saccharomyces boulardii* est singulière à bien des égards. Elle remonte au début des années 1920 lorsque le Docteur Henri Boulard, microbiologiste de formation, se rend en Indochine, accompagné de brasseurs français qui souhaitent produire de la bière sur place. Les souches de *Saccharomyces cerevisiae* utilisées à l'époque comme levure de bière en France, avaient une température optimale de développement d'environ 4°C, donc totalement inadaptées au climat des tropiques. Il convenait dès lors de trouver une souche se développant à une température beaucoup plus élevée. Séjournant au Vietnam, le Docteur Boulard apprend qu'une population locale utilise une décoction d'écorces de litchis à des fins anti-diarrhéiques (**Billoo et al.,2006, Zanello et al., 2008 , Goulet 2009** ).

L'analyse microbiologique de cette préparation a alors permis d'identifier une souche de *Saccharomyces* se développant à très haute température (37°C) pour une levure, soit celle du corps humain. De retour en France, le Docteur Boulard brevète sa découverte et lui associe son nom. Il la commercialise sous forme d'ampoules buvables sous le nom d'Ultra-levure®, comme médicament anti-diarrhéique (« ultra » parce que *Saccharomyces boulardii* à une température de croissance optimale « ultra-haute » par rapport aux souches utilisées en brasserie ou en boulangerie). Ce médicament est cédé dans les années 1950 à un industriel, François Vallet, qui s'associe à un pharmacien, Michel Hublot, pour fonder le laboratoire Biocodex qui, depuis, diffuse le médicament dans plus de quatre-vingts pays. La maîtrise technologique du laboratoire permis, dès 1962, la lyophilisation du filtrat de *Saccharomyces boulardii*, assurant ainsi une stabilité du produit dans le temps (**Billoo et al.,2006, Zanello et al., 2008 , Goulet 2009** ).

Depuis les années 1970, de nombreux travaux de recherche ont été effectués sur *Saccharomyces boulardii*. Ils ont permis à cette levure d'évoluer d'une observation clinique à la démonstration de ses multiples propriétés biologiques et de ses mécanismes d'action. Ceux ci mettent en jeu :

- Des effets trophiques, anti-sécrétoires et anti-inflammatoires sur la muqueuse intestinale ;

- Une stimulation du système immunitaire de l'hôte, notamment la stimulation de la production d'IgAs et la modulation de la signalisation cellulaire de l'hôte ;

- Des effets spécifiques sur les bactéries entéropathogènes, en particulier par son activité protéolytique et par l'inhibition de l'adhérence bactérienne aux cellules épithéliales (**Villarruel et al 2007 ,Collignon et al 2010** ).

En plus de ses effets, cette levure se caractérise par sa capacité de résistance à la température et au pH acide de l'estomac. Le concept de microorganisme probiotique s'applique ainsi parfaitement à *Saccharomyces boulardii* (Villarruel et al., 2007, Collignon et al 2010).

**Tableau 01:** Principaux microorganismes utilisés comme probiotiques chez l'Homme (Piquepaille 2013).

Bactéries lactiques		Bactéries non lactiques Et levure	
Espèce de <i>Lactobacillus</i>	Espèces de <i>Bifidobacterium</i>	Autres	
<i>L. acidophilus</i>	<i>B. adolescentis</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Bacillus cereus</i>
<i>L. brevis</i>	<i>B. animalis</i>	<i>Faecium</i>	<i>B. subtilis</i>
<i>L. casei</i>	<i>B. bifidum</i>		
<i>L. crispatus</i>	<i>B. breve</i>		
<i>L. delbrueckii</i>	<i>B. infantis</i>	<i>E. faecalis</i>	
<i>Subsp. Bulgaris</i>	<i>B. lactis</i>	<i>Streptococcus</i>	<i>Escherichia coli</i> <i>Nissle</i>
<i>L. fermentum</i>	<i>B. longum</i>	<i>Lactis</i>	<i>1917</i>
<i>L. gasseri</i>			
<i>L. helveticus</i>			
<i>L. johnsonii</i>		<i>S. thermophilus</i>	<i>Saccharomyces</i> <i>boulardii</i>
<i>L. lactis</i>		<i>Lactococcus</i>	
<i>L. paracasei</i>		<i>Lactis</i>	<i>S. cerevisiae</i>
<i>L. plantarum</i>			
<i>L. reuteri</i>			
<i>L. rhamnosus</i>			
<i>L. salivarius</i>			

*L* : *Lactobacillus* *B* : *Bifidobacterium* *S* : *Streptococcus* *S* : *Saccharomyces*

*E* : *Enterococcus*

### I-5-Nomenclature

Dans la communauté scientifique, il existe une nomenclature reconnue pour les souches probiotiques, elles doivent être classées par genre, espèce, avec une désignation alphanumérique ; par exemple : *Lactobacillus casei* DN-114 001 ou *Lactobacillus rhamnosus* GG. Il n'existe pas de réglementation pour les noms commerciaux et les marques, et les

compagnies peuvent appeler leurs « produits » probiotiques comme elles le désirent par exemple : LGG pour *Lactobacillus rhamnosus GG* (WGO 2008).

### I-6- Propriétés et Critères de sélection des souches probiotiques

Afin qu'un microorganisme puisse être reconnu en tant que potentiel probiotique, il lui faut répondre à certains critères. Tout d'abord, il doit être non pathogène et être reconnu comme sécuritaire. Il doit avoir la capacité de survivre et de croître dans les conditions physiologique du tube digestif, ainsi qu'avoir une bonne tolérance au PH acide rencontré au niveau de l'estomac et sels biliaires rencontrés au niveau du duodénum (Dunne et al., 2001).

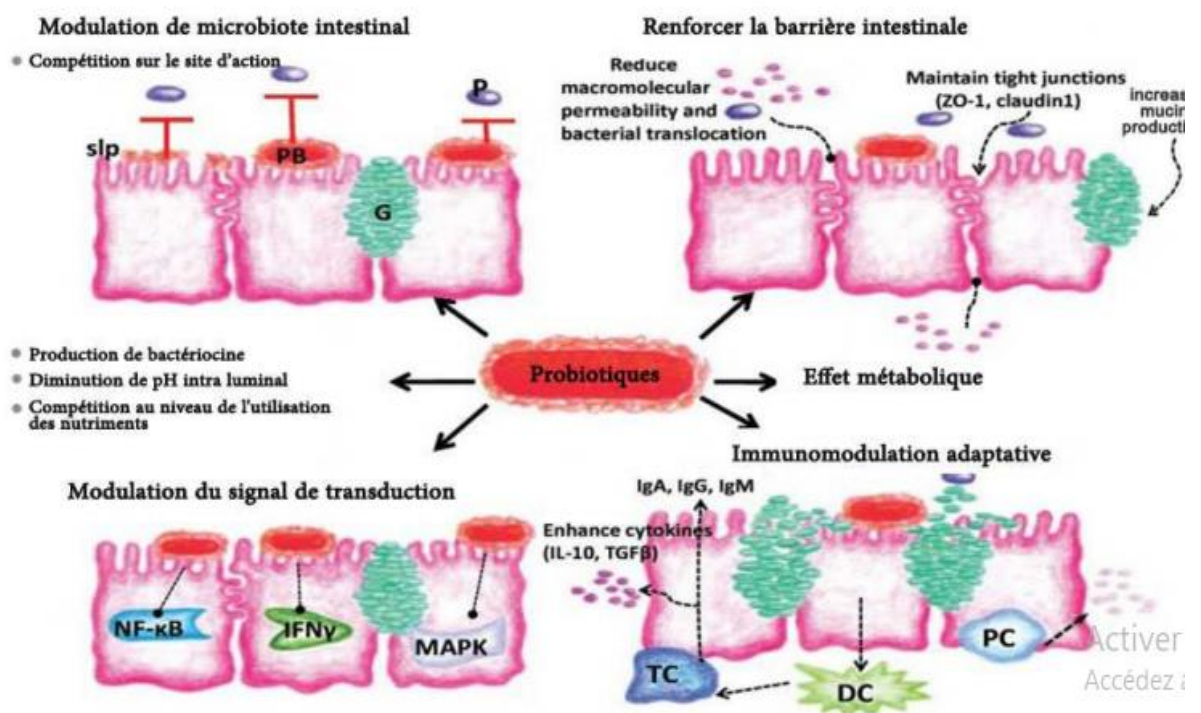
Le tableau 02 rapporte les critères les plus utilisés pour la sélection des probiotiques.

**Tableau 02 :** Critères de sélection des probiotiques (Nousiainen et al., 2004).

Critères	But recherché
Résistance à l'acidité gastrique	Survie pendant le passage par l'estomac et duodénum
Résistance aux sels biliaires	Survie pendant le passage par l'intestin grêle
Production d'acide (à partir de glucose et lactose)	Production (de barrière acide) efficace dans l'intestin
Adhésion au mucus et /ou aux cellules épithéliales humaines	Colonisation efficace, réduction des sites d'adhésion des pathogènes à la surface
Production de substance antimicrobienne	Inhibition du développement des germes pathogènes
Résistance à la chaleur	Survie pendant le processus de transformation
Bonnes propriétés technologiques	Stabilité, croissance sur une large échelle, survie dans le produit, résistance aux bactériophages

## I-7-Mécanisme d'action et effets bénéfiques des probiotiques

La diversité des situations cliniques dans lesquelles une efficacité des probiotiques a été démontrée suggère qu'un mécanisme d'action unique est improbable, et qu'au contraire, ce sont de multiples mécanismes qui sont impliqués. Les bactéries probiotiques ont le potentiel d'améliorer la santé gastro-intestinale de l'hôte et d'atténuer les symptômes de certaines maladies. Les effets santé des probiotiques peuvent être classés selon trois modes d'action généraux. D'abord, ils agissent sur les fonctions intestinales en modifiant l'activité enzymatique et la motricité intestinale. Ensuite, ils modulent le microbiote intestinal en influençant la production de certaines substances microbiennes (toxines), en faisant compétition avec les pathogènes ou en modifiant la physico-chimie de la lumière intestinale. Finalement, ils ont aussi le potentiel de moduler la réponse immunitaire de l'hôte, incluant l'immunité innée et adaptative. Ces modes d'action sont grandement impliqués dans la défense contre les infections, la prévention du cancer, la stabilisation et la reconstitution du microbiote intestinal (Figure 11) (Sherman et al., 2009, Paquette 2013).



**Figure 11** : Résumé schématique des mécanismes d'action des probiotiques (Sherman et al., 2009).

## **I-7-1-Effets sur les fonctions intestinales**

### **I-7-1-1-Activité enzymatique**

Les probiotiques, en produisant et/ou en augmentant l'activité de nombreuses enzymes digestives, permettent d'améliorer significativement la digestion et l'absorption intestinales, notamment chez des sujets ayant un déficit enzymatique. L'un des effets des bactéries lactiques qui a été le plus mis en avant et démontré chez l'homme est l'amélioration de l'intolérance au lactose. Le lactose, présent exclusivement dans le lait et ses dérivés, est formé de glucose et de galactose reliés entre eux par une liaison  $\beta$ . Sa digestion nécessite une lactase, ou  $\beta$ galactosidase, qui hydrolyse cette liaison et permet alors l'absorption des sucres simples libérés. Chez les personnes souffrant d'intolérance au lactose, un déclin de la production de cette enzyme est observé au-delà de la petite enfance. La deuxième cause d'intolérance (intolérance secondaire) est représentée par les maladies dont la conséquence est une réduction de la surface de digestion-absorption ou accélération de transit jéjunal (**Marteau et al.,1990 , Burgain et al., 2012**).

Plusieurs études ont montrés que la  $\beta$ -galactosidase des bactéries lactiques participait à la digestion du lactose dans l'intestin. En principe, le remplacement du lait par du yaourt conduit à une meilleure absorption et une meilleure tolérance chez les sujets présentant une intolérance au lactose. Il a été montré que les bactéries qui survivaient dans l'intestin gardaient une activité métabolique suffisante pour hydrolyser le lactose, et que celles dont la membrane est facilement lysée par les acides biliaires libéraient leur lactase dans l'intestin (**Rambaud et al. 2004 ,Flourie et al., 2007**).

Dans le même ordre d'idées, un travail a montré que l'ingestion de *Saccharomyces cerevisiae*, qui est riche en saccharase, aidait à la digestion du saccharose et supprimait les signes cliniques d'intolérance chez les enfants ayant une carence congénitale en saccharaseisomaltase (**Marteau et al., 2004**).

### **I-7-1-2-Motricité intestinale et transit**

Certaines souches probiotiques accélèrent le transit colique, total et/ou segmentaire. A ce sujet, les effets de l'ingestion de *Bifidobacterium animalis* DN- 173 010 ont été les mieux étudiés. Ainsi, une étude menée chez des volontaires sains âgés de 21 à 42 ans, a montré que l'ingestion quotidienne de trois pots de yaourt contenant *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 ( $10^8$ UFC par gramme) pendant onze jours raccourcissait d'environ 20 % le temps de transit colique par rapport à une même période d'ingestion de yaourt sans supplémentation du

probiotique. Les mécanismes impliqués ne sont pas connus. Les probiotiques pourraient agir directement ou indirectement par l'intermédiaire des effets de leurs produits fermentaires sur l'activité motrice colique (**Flourie et al., 2007, Adam 2010, Kheadr et al., 2010**).

### **I-7-2-Modulation du microbiote intestinal**

Les bactéries probiotiques n'ont pas la capacité de coloniser de façon permanente le tractus gastro-intestinal. Par contre, la consommation sur une base régulière permet de modifier la microflore intestinale et d'atteindre un équilibre entre les mauvaises bactéries et les microorganismes bénéfiques. L'administration des probiotiques provoque une augmentation des lactobacilles et des bifidobactéries, et une diminution des germes pathogènes en créant un environnement peu favorable à leur développement. Différentes propriétés antagonistes des probiotiques sont impliquées pour inhiber les microorganismes pathogènes : - Production de substances antimicrobiennes, en particulier des bactériocines - Acidification du contenu colique via la sécrétion d'acides organiques - Compétition pour les sites d'adhérence Compétition pour les nutriments (**Parada et al., 2007, Sherman et al., 2009**).

#### **I-7-2-1-Production de bactériocines**

Les probiotiques sont capables d'exercer un effet antimicrobien direct en produisant des molécules inhibitrices bactéricides ou bactériostatiques. Il s'agit notamment des bactériocines. Les bactériocines sont des molécules de nature protéique synthétisées par voie ribosomique possédant des propriétés antibiotiques. Il en existe différents types. Elles agissent principalement sur la membrane cellulaire des pathogènes : elles se fixent à certains récepteurs membranaires des bactéries, formant ainsi des pores qui rendent la membrane cytoplasmique perméable et qui mènent à la libération du contenu intracellulaire et donc la mort de la bactérie affectée. Puisqu'elles semblent agir sur la membrane cellulaire cytoplasmique, elles ont une activité dirigée essentiellement contre les bactéries Gram positives ; la membrane externe des bactéries Gram-négatives ne leur permettant pas d'atteindre la membrane interne. Les bactériocines ont un spectre d'action relativement étroit, l'activité bactéricide ou bactériostatique est essentiellement dirigée contre des espèces taxonomiquement proches de la souche productrice (**Morisset et al., 2005, Kheadr et al., 2010**).

Les lactobacilles sont souvent associés à la production de bactériocines. Il a par exemple été démontré in vivo que *Lactobacillus salivarius* produit une bactériocine dirigée

contre *Listeria monocytogenes*. La production de bactériocines par les souches de bifidobactéries est moins documentée ( **Dortu et al., 2009** ).

### **I-7-2-2-Diminution du pH intra-luminal intestinal**

Les probiotiques, notamment les souches de lactobacilles, produisent des acides organiques tels que l'acétate, le lactate ou le propionate qui abaissent le pH local intraluminal colique. Grâce à cette propriété, les probiotiques peuvent exercer un effet antimicrobien contre les microorganismes pathogènes. En effet, l'acidification du milieu permet d'inhiber l'activité enzymatique des bactéries acidosensibles Gram-négatives et donc leur croissance. Par ce mécanisme, il a été démontré que les souches *Lactobacillus lactis*, *Lactobacillus casei* Shirota et *Lactobacillus acidophilus* YIT0070 réduisaient la croissance d'*Escherichia coli* O157:H7.

De plus, en abaissant le pH intestinal, les probiotiques limitent le microbiote de putréfaction du côlon descendant dont le développement est favorisé en milieu alcalin et qui génère des amines toxiques (putrescine et cadavérine notamment), de l'ammoniac et des indoles ( **AFMO 2007, Vanderpool et al., 2008** ).

### **I-7-2-3-Inhibition compétitive de l'adhésion des pathogènes**

L'interaction des probiotiques avec l'épithélium intestinal est essentielle pour bloquer l'adhésion des pathogènes, en se fixant sur les mêmes sites récepteurs. Plusieurs souches de lactobacilles et de bifidobactéries sont en mesure de rivaliser avec des bactéries pathogènes. Plusieurs études ayant démontré ce mécanisme d'action sont décrites dans la littérature. *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus delbrueckii*, *Saccharomyces cerevisiae* et certaines espèces d'*Enterococcus* possèdent tous la propriété d'adhérer fermement aux cellules de l'épithélium. Cette inhibition compétitive est proportionnelle à la concentration de probiotiques ajouté ( **Kiarie et al., 2011** ).

Par ailleurs, des chercheurs ont étudié l'adhésion des souches *Lactobacillus casei* Shirota et *Lactobacillus rhamnosus* GG en présence de souches d'*Escherichia coli* et de *Salmonella* sur des glycoprotéines de muqueuse intestinale humaine et sur des cellules Caco2. Ils ont constaté que les lactobacilles étaient capables d'exclure et de déplacer les pathogènes étudiés de façon significative sur le mucus. Le degré de compétition était dépendant de chaque souche, probablement en raison de l'affinité respective des adhésines présentes à la surface des bactéries aux glycoprotéines du mucus ( **Rastall et al., 2005** ).

#### **I-7-2-4-Compétition au niveau de l'utilisation des nutriments**

L'inhibition de la croissance des pathogènes peut également s'effectuer par un processus de restriction des nutriments. Les probiotiques entrent en compétition avec les pathogènes en utilisant les mêmes substrats présents dans la lumière intestinale. La diminution des substrats disponibles rend l'environnement peu favorable à la croissance des pathogènes (**Delcenserie et al., 2008, Wealleans et al., 2010**).

#### **I-7-3-Régulation du système immunitaire**

Les probiotiques permettent de favoriser les mécanismes de défense endogène de l'hôte. En plus des effets des probiotiques sur la défense non immunologique de l'intestin, qui est caractérisée par la stabilisation de la flore microbienne intestinale, il a été prouvé que les bactéries probiotiques augmentent les réactions immunitaires humorales et contribuent à améliorer la qualité de la défense assurée par les cellules de l'épithélium intestinal (**Isolauri et al., 1997**).

##### **I-7-3-1-Immunomodulation non spécifique**

L'absorption orale de lactobacilles peut augmenter la réponse immunitaire non spécifique de l'hôte aux agents pathogènes et ainsi faciliter leur élimination au niveau de l'intestin (**Perdigon et al., 1998**).

Plusieurs souches vivantes de bactéries lactiques ont induit in vitro la libération de cytokines pro-inflammatoires et de l'interleukine 6 (IL6), reflétant la stimulation de l'immunité non spécifique (**Guarner, 2003**).

##### **I-7-3-2-Modulation de la phagocytose**

L'absorption orale de *L. casei* et de *L. bulgaricus* active la production de macrophages (**Perdigon et al., 1998**). L'administration de *L. casei* et *L. acidophilus* active la phagocytose chez les souris (**Perdigon et al., 1998**). La stimulation de la phagocytose est aussi rapportée chez l'homme après ingestion de *L. acidophilus* (**Schiffrin et al., 1994**). La phagocytose est responsable de l'activation précoce de la réponse inflammatoire avant la production d'anticorps. Les phagocytes libèrent des agents toxiques comme les éléments chimiques intermédiaires de l'oxygène et les enzymes lytiques dans diverses réactions inflammatoires (**Isolauri et al., 1997**).



### **I-7-3-3-Diminution des concentrations fécales d'uréase**

En général, l'inflammation intestinale s'accompagne du déséquilibre de la microflore intestinale. La diarrhée à rotavirus est associée à une augmentation des concentrations d'uréase dans les fèces (**Isolauri et al., 1994**). L'uréase est un médiateur pro-inflammatoire qui prédispose à la destruction du mucus intestinal par l'ammoniac et potentialise le développement de bactéries produisant de l'uréase. Dans de tels états inflammatoires d'étiologie infectieuse ou non infectieuse, la thérapie probiotique normalise la concentration fécale d'uréase et peut aider à stabiliser l'environnement microbien intestinal et à empêcher de ce fait la génération des médiateurs inflammatoires (**Isolauri, 2001**).

### **I-7-3-4-Modulation des médiateurs de l'inflammation**

L'ingestion de bactéries probiotiques peut stabiliser la barrière immunologique du mucus intestinal en réduisant la production locale de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF  $\alpha$ ) et en renforçant la production systémique d'interféron gamma (IFN  $\gamma$ ). Cependant, la production anormale d'IFN  $\gamma$  peut interférer avec l'induction de la tolérance orale (la tolérance immunologique périphérique) et perturber l'intégrité épithéliale de la barrière intestinale (**Isolauri, 2001**). Par conséquent, il est intéressant d'observer que des souches spécifiques de bactéries probiotiques peuvent normaliser la production d'IFN  $\gamma$  induite par des antigènes *in vitro* (**Perdigon et al., 1998**). Ces données indiquent que les effets immunomodulateurs de bactéries probiotiques peuvent être très différents en fonction du statut immunologique de l'hôte. De plus, les effets sur la modulation de la réponse immunitaire pourraient aussi être dépendants de différentes souches ou d'espèces de probiotiques (**Perdigon et al., 1998**).

### **I-7-4-Effets sur la réponse immunitaire humorale**

#### **I-7-4-1-Augmentation de la production d'IgA**

L'utilisation de probiotiques a pour but de moduler la réponse immunitaire de l'hôte afin de limiter les effets d'antigènes potentiellement délétères (**Moreau et al., 1990**). L'ingestion de *B. breve* stimule la réponse des IgA en présence de la toxine cholérique chez les souris. De la même manière, une réaction immunitaire humorale accrue est observée contre les rotavirus, chez des enfants traités par *L. rhamnosus* pendant la phase aiguë de la diarrhée à rotavirus (**Isolauri, 2001**).

La concentration moyenne d'IgA dirigée contre les rotavirus, dans le sérum, était également plus élevée chez les individus ayant reçu *L. rhamnosus*. En accord avec ces

observations, l'ingestion de lactobacilles chez des rats nourrissons, sensibilisés avec du lait de vache, a augmenté le nombre de cellules sécrétant des anticorps de type IgA dirigés contre la  $\beta$ -lactoglobuline (**Isolaure et al., 1993**). Chez les enfants en bas âge, l'allergie au lait de vache est associée à l'hypersensibilité retardée aux protéines du lait et a une production défectueuse des IgA locales. Chez les enfants en bas âge avec une allergie prouvée au lait de vache, l'évolution clinique de la dermatite atopique s'améliore significativement lorsque l'enfant suit un régime alimentaire supplémenté en probiotiques (**Isolaure, 2001**).

*Chapitre III : Généralités  
sur les métaux lourds*

## II-Risques d'exposition aux métaux lourds et microbiotes

### II-1-Généralités sur les métaux lourds

On appelle métaux lourds tout élément métallique naturel dont la masse volumique dépasse 5g/cm<sup>3</sup> (Bothe *et al.*, 2017 ; Zare *et al.*, 2018). Cependant ce terme est assez abusif et souvent controversé car il regroupe l'ensemble des métaux et des métalloïdes présentant un caractère toxique pour la santé et l'environnement (Pourret *et al.*, 2018). Certains métaux toxiques ne sont pas principalement lourds comme le zinc (Zn), tandis que d'autres éléments toxiques ne sont pas tous des métaux, exemple : l'arsenic (As). A cet effet, le terme « métaux lourds » est de plus en plus remplacé par l'appellation « éléments traces métalliques » ou « ETM » (Miquel, 2001 ; Ali *et al.*, 2013 ; Pourret *et al.*, 2018).

Les métaux lourds sont présents naturellement dans l'environnement en quantité très faible mais à plus fortes doses ils peuvent s'avérer nocifs et très dangereux. Ceux qui sont le plus souvent considérés comme toxiques pour l'Homme et qu'on qualifie de métaux lourds non essentiels sont le plomb (Pb), le mercure (Hg), l'arsenic (As), le chrome (Cr) et le cadmium (Cd). Les métaux lourds essentiels comme le cuivre (Cu), le zinc (Zn), le nickel (Ni), le fer (Fe) et le manganèse (Mn), pourtant nécessaires à l'organisme en petites quantités et deviennent toxiques en dépassant un certain seuil (Tchounwou *et al.*, 2012 ; Kinoshita *et al.*, 2013 ; Zoghi *et al.*, 2014 ; Bothe *et al.*, 2017).

### II-2-Le plomb

#### II-2-1-Définition

Le plomb (pb) est connu des Babétiens et des Egyptiens sous sa forme métallique. Des petits objets de plomb font partie de la vie de ces premières civilisations (Olivier, 2020).

Le plomb est un métal gris bleuâtre d'origine naturelle que l'on trouve en petites quantités dans la croûte terrestre. Le plomb peut être trouvé dans toutes les parties de notre environnement. Une grande partie provient des activités humaines, notamment la combustion de combustibles fossiles, l'exploitation minière et la fabrication. Le plomb a de nombreuses utilisations différentes. Il est utilisé dans la production de batteries, de munitions, de produits métalliques (soudure et tuyaux) et de dispositifs de protection contre les rayons X. En raison de problèmes de santé, le plomb provenant de l'essence, des peintures et des produits céramiques, du calfeutrage et de la soudure des tuyaux a été considérablement réduit ces dernières années (NCBI, 2021).

## II-2-2-Toxicité

Le plomb (Pb) est l'une des plus anciennes toxines professionnelles, et des preuves d'empoisonnement au plomb remontent à l'époque romaine. Le plomb est le plus omniprésent des métaux néphrotoxiques, et les humains sont exposés à cet agent dans l'air, les aliments et l'eau. L'intoxication aiguë est extrêmement rare et survient après ingestion accidentelle ou intentionnelle de sels de plomb inorganiques hydrosolubles ou inhalation de plomb tétraéthyle (**Lentini et al., 2019**).

La peinture au plomb, l'eau potable, les céramiques émaillées au plomb et les remèdes à base de plantes d'Asie sont des sources potentielles d'exposition au plomb. Les travailleurs de certaines professions sont exposés à des niveaux élevés de plomb, y compris la fabrication de munitions, de batteries, de feuilles de plomb, de plomberie en bronze, d'écrans anti-rayonnement et de pompes intraveineuses. Le plomb contamine également les émissions des automobiles avec des additifs antidétonants (plomb tétraméthyle) (**Lentini et al., 2019**).

Les systèmes d'autres organes, y compris les systèmes endocrinien, gastro-intestinal, hématopoïétique, immunitaire et rénal, sont également modifiés par le plomb, et leurs altérations peuvent influencer les systèmes nerveux central et périphérique. Il est maintenant évident qu'il existe une énorme quantité d'interactions et d'interférences entre les systèmes nerveux, endocrinien et immunitaire (**Manley et al., 2018**).

### A-Effets hématopoïétiques

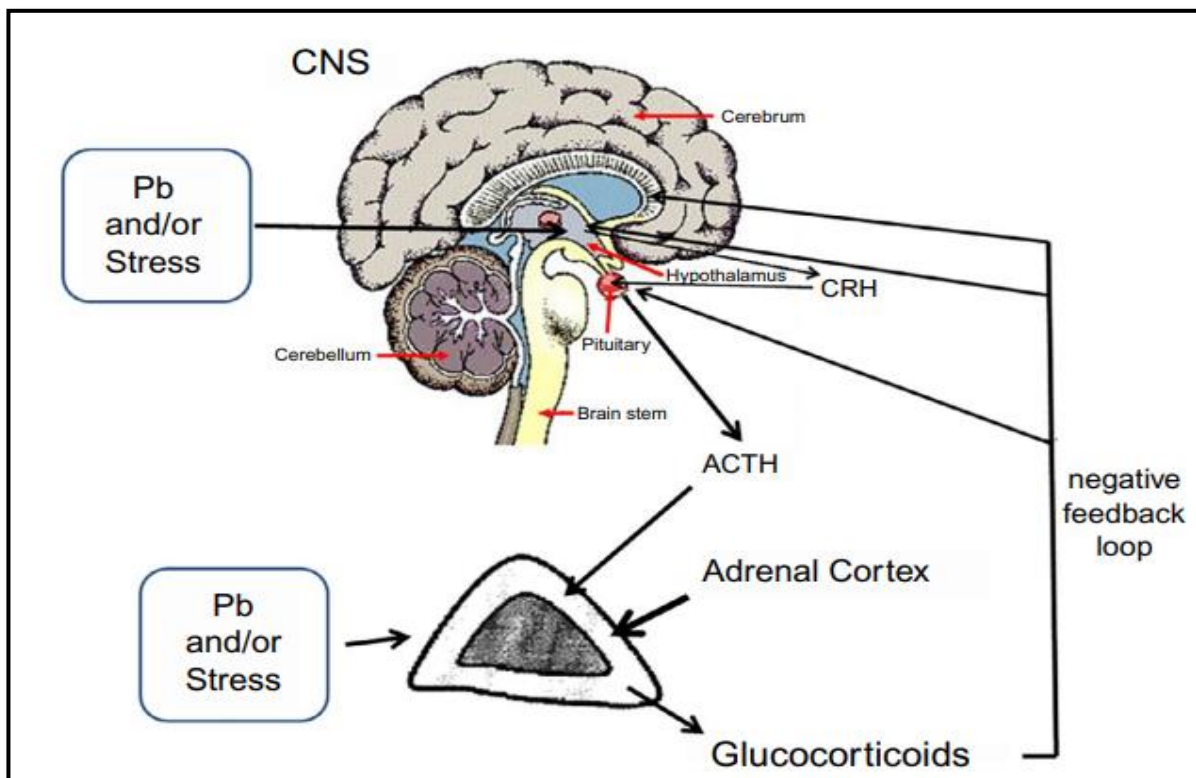
L'empoisonnement au plomb est souvent associé à une anémie légère avec une durée de vie réduite des globules rouges, une réticulocytose et la présence de cellules basophiles pointillées dans le sang périphérique. Elle résulte généralement de deux défauts fondamentaux : la durée de vie des érythrocytes raccourcie et une altération de la synthèse de l'hème. L'anémie due au saturnisme présente de nombreuses caractéristiques morphologiques en commun avec l'anémie ferriprive et la thalassémie. Les préparations de moelle osseuse d'individus souffrant d'anémie induite par le plomb montrent systématiquement un nombre considérablement accru de sidéroblastes, ce qui le distingue de celui dû à l'anémie ferriprive (**Abdulla, 2020**).

### B-Effet sur le système neurologique

L'exposition au plomb et/ou le stress environnemental affecteront diverses zones du cerveau et déclencheront l'hypothalamus pour sécréter l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH). La CRH sécrétée va induire l'hypophyse à produire et à sécréter l'hormone adrénocorticotrope (ACTH), qui à son tour va induire le cortex surrénalien à

produire des glucocorticoïdes en réponse au stress. Pour maintenir l'homéostasie, les glucocorticoïdes fourniront une rétroaction négative à l'hypophyse et au cerveau pour réguler à la baisse la sécrétion de glucocorticoïdes. Une exposition prolongée au début de la vie au plomb et/ou au stress environnemental perturbera de manière permanente la fonction de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien (HPA) (**figure 12**) (**Kasten-Jolly et al., 2019**).

Le plomb, comme l'Al, est un neurotoxique. Il est bien connu que l'exposition pendant l'enfance entraîne une diminution des performances cognitives et des troubles du comportement. L'exposition des adultes entraîne une diminution de la cognition. Cependant, dans aucune de ces études humaines, il n'a été démontré que la toxicité du plomb produisait la pathologie cérébrale, les plaques amyloïdes et les enchevêtrements neurofibrillaires de la maladie d'Alzheimer (**Brewer, 2018**).



**Figure 12** : Diagramme de l'axe hypothalamus-hypophyse-surrénalien (HPA) et boucle de rétroaction négative (**Kasten-Jolly et al., 2019**).

### C-Effet sur le système cardiovasculaire

L'exposition chronique au plomb est préjudiciable, malgré une exposition à de très faibles niveaux. Les systèmes hématologique et cardiovasculaire sont parmi les systèmes couramment touchés en raison de l'exposition chronique au plomb (**Upadhyayet al., 2021**).

La toxicité du plomb est associée à un certain nombre de changements biochimiques et morphologiques dans le système cardiovasculaire des humains et des animaux de laboratoire. Ces changements comprennent une incidence plus élevée d'hypertension chez les travailleurs exposés au plomb. Des études épidémiologiques indiquent une association entre une charge corporelle élevée en plomb due à une exposition professionnelle et une augmentation de la pression artérielle. C'est souvent lié à l'âge et au sexe. Certaines études ont établi que le plomb inhibe le cytochrome P450, entraînant une accumulation de lipides dans les parois cellulaires. Il a également été démontré que le plomb inhibe le superoxyde dismutase (SOD) entraînant une élévation des peroxydes lipidiques sériques (Abdulla, 2020).

### II-2-3-Propriétés physiques et chimiques

Le plomb existe sous trois formes différentes : le plomb métallique, le plomb inorganique (sels de plomb hydrosolubles) et le plomb organique tel que le plomb tétraéthyle, qui est plus toxique que la forme inorganique (Lentini et al., 2019).

Le plomb métallique exposé à l'air se couvre spontanément d'une couche d'oxydation qui provoque une passivation de sa surface par l'oxyde plomb PbO et l'hydroxyde de plomb Pb(OH)<sub>2</sub>. Cette passivation permet de faire des objets durables qui ne sont pas attaqués par l'eau, même ne réagissent pas avec les acides dilués (Olivier, 2020). Le plomb a des propriétés physiques similaires à d'autres métaux lourds avec une densité élevée et un point de fusion bas, et est un conducteur d'électricité et de chaleur. Il est mou, ductile et malléable. Le plomb est un métal de post-transition relativement peu réactif. Son faible caractère métallique est illustré par son caractère amphotère (Tableau 03).

**Tableau 03** : propriétés physicochimique de plomb

<b>Groupe</b>	<b>14</b>	<b>Point de fusion</b>	<b>327.462°C, 621.432°F, 600.612 K</b>
<b>Période</b>	<b>6</b>	<b>Point d'ébullition</b>	<b>1749°C, 3180°F, 2022 K</b>
<b>Block</b>	<b>P</b>	<b>Densité (g cm<sup>-3</sup>)</b>	<b>11.3</b>
<b>Numéro atomique</b>	<b>82</b>	<b>Masse atomique relative</b>	<b>207.2</b>
<b>Etat à 20°C</b>	<b>Solid</b>	<b>Isotopes clés</b>	<b>208Pb</b>
<b>Configuration</b>	<b>[Xe] 4f<sup>14</sup>5d<sup>10</sup>6s<sup>2</sup>6p<sup>2</sup></b>	<b>Numero CAS</b>	<b>7439-92-1</b>

**électronique**

ChemSpider ID	<u>4509317</u>	<b>ChemSpider</b>	is a free chemical structure database
---------------	----------------	-------------------	---------------------------------------

Le métal et ses oxydes peuvent réagir avec les acides et les bases et forment généralement des liaisons covalentes. Les composés de plomb se trouvent généralement dans les états d'oxydation +2 plutôt que dans l'état +4 qui est commun avec les membres plus légers du groupe carboné. L'exception à cet égard est limitée aux composés organiques du plomb. Le métal peut par lui-même former des anneaux, des chaînes et des structures polyédriques. Avec le carbone, le plomb forme des composés organiques du plomb, et la nature oxydante de ces composés comme le plomb tétra éthyle est exploité commercialement. Les utilisations de ces composés organiques du plomb, notamment dans l'essence, sont actuellement limitées en raison de leurs effets toxiques. L'utilisation d'essence au plomb est interdite dans tous les pays industrialisés. Elle est cependant encore autorisée dans certains pays du monde en développement. Le plomb fraîchement extrait perd son éclat métallique lorsqu'il est exposé à l'air, formant de l'oxyde de plomb à sa surface. L'oxyde de plomb nouvellement formé peut en outre réagir avec le dioxyde de carbone pour former du carbonate de plomb et ainsi protéger la majeure partie du métal contre d'autres réactions (**Abdulla, 2020**).

**II-3-Le Mercure****II-3-1-Définition**

Le mercure (Hg) existe naturellement dans l'environnement (sol, eau et air) et, par conséquent, tout le monde est exposé à des niveaux très faibles. Aristote l'a nommé « vif-argent », car c'est un liquide de couleur argentée. L'empoisonnement des animaux par le mercure est rare en raison des réglementations fédérales, étatiques et locales strictes. Les formes naturelles de mercure les plus courantes dans l'environnement sont le mercure métallique, le sulfure de mercure, le chlorure mercurique et le méthylmercure (**Gupta et al., 2018**).

Le mercure est un élément naturel qui existe sous plusieurs formes, telles que élémentaire (métallique), inorganique et organique (vapeur de mercure, mercure liquide, sels de mercure, composés d'alkylmercure à chaîne courte, composés d'alcoxyalkylmercure et composés de phénylmercure), tous avec des propriétés toxicologiques différentes. Environ 80 % du mercure rejeté dans l'environnement est du mercure métallique ; il provient des activités



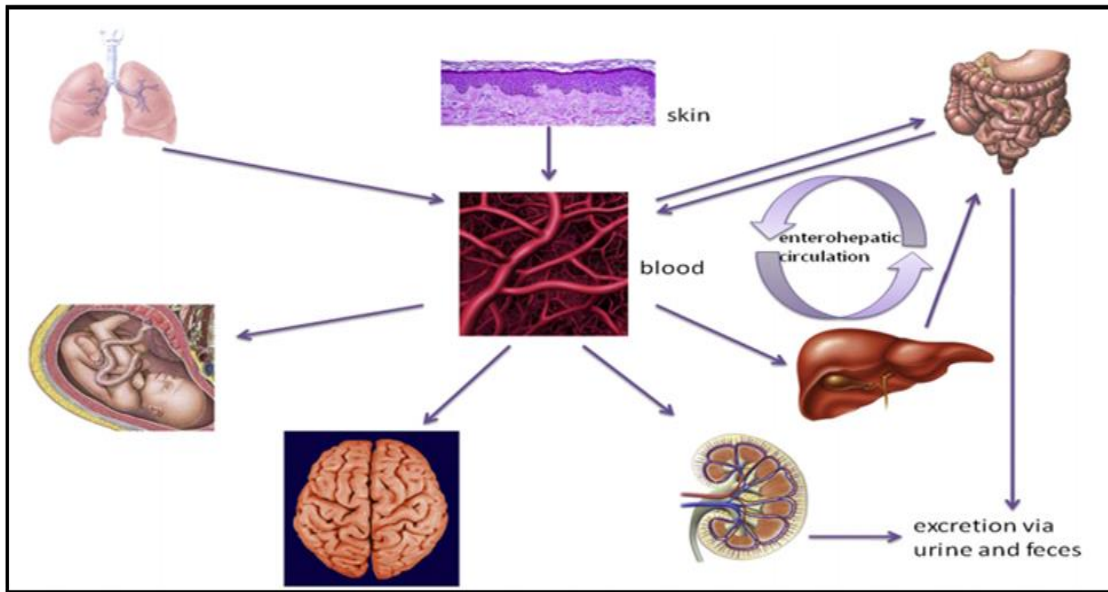
humaines, telles que la combustion de combustibles fossiles, l'exploitation minière, la fonte et l'incinération des déchets solides, ainsi que des volcans et des incendies de forêt. Les activités humaines peuvent conduire à des niveaux de mercure dans le sol jusqu'à 200 000 fois plus élevés que les niveaux naturels (**Berlin et al., 2015; Gupta et al., 2018**).

### **II-3-2-Toxicité**

Les sols pollués par le mercure représentent un grave problème environnemental mondial. Les sources de pollution au mercure comprennent à la fois les activités naturelles et anthropiques. Dans la nature, le mercure apparaît sous diverses formes (**García-Sánchez et al., 2016**).

Des concentrations de Hg relativement élevées, allant de 8 à 10 mg/kg, ont été trouvées dans les horizons de surface alors que les horizons du sol minéral contenaient des concentrations de Hg relativement faibles (0,6 mg/kg). Dans ce contexte, la matière organique du sol semblait être le facteur le plus important pour déterminer la distribution en profondeur du Hg dans les profils de sol (**Zhang et al., 2015**).

Le MeHg est facilement absorbé par les poumons, la peau et le tractus gastro-intestinal. Une fois dans la circulation, le MeHg s'accumule principalement dans les globules rouges et est lentement redistribué à d'autres systèmes organiques, notamment le système nerveux central, les reins et le foie (**figure 13**). Le MeHg peut traverser la barrière sanguine placentaire et il s'accumule chez le fœtus à des concentrations plus élevées que chez la mère. Le MeHg dérivé d'une exposition alimentaire ou professionnelle est efficacement absorbé (90 %) et a un long temps de rétention (demi-vie de 70 jours). Après ingestion, la distribution dans le compartiment sanguin est complète en 30 h et le taux sanguin représente environ 7 % de la dose ingérée (**Ni et al., 2017**). Le mercure exerce une variété d'effets toxiques, selon le composé spécifique et la voie d'exposition. Cependant, la neurotoxicité en raison de ses conséquences sur la santé est la plus grande préoccupation des toxicologues. Ceci est particulièrement vrai en ce qui concerne le développement fœtal, où les effets neurotoxiques sont beaucoup plus sévères que chez l'adulte, et le seuil de toxicité est plus bas (**Branco et al., 2021**).



**Figure 13** : La distribution du MeHg dans le corps humain (Ni *et al.*, 2017).

### A-Effet sur le système nerveux

Les effets nocifs sur le système nerveux des animaux se produisent à des doses plus faibles que les effets nocifs sur la plupart des autres systèmes du corps. Cette différence indique que le système nerveux est plus sensible au mercure que les autres organes du corps. Les études animales fournissent également des preuves de dommages au système nerveux dus à l'exposition au méthylmercure au cours du développement, et les résultats suggèrent que les effets s'aggravent avec l'âge, même après l'arrêt de l'exposition. La raison de cette plus grande sensibilité est que le mercure affecte des processus uniques au système nerveux en développement, à savoir la migration cellulaire et la division cellulaire (Ni *et al.*, 2017).

### B-Mercure et stress oxydatif

Le mercure induit un stress oxydatif qui provoque des dommages membranaires, des dommages enzymatiques et l'oxydation des biomolécules. Il a été rapporté que l'exposition au mercure diminue l'activité catalytique du GPx chez le rat et favorise la synthèse de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de produits de peroxydation lipidique (LPO) dans les reins et les mitochondries. Le méthylmercure (CH<sub>3</sub>Hg<sub>+</sub>) est neurotoxique : il endommage les microtubules et les mitochondries ; elle module l'accumulation de biomolécules neurotoxiques à fortes concentrations, telles que la sérotonine, le glutamate (Glu) et l'aspartate (Asp), et elle altère l'homéostasie intracellulaire du Ca<sub>2</sub><sup>+</sup> (Sanchez, 2018).

### C-Effet de mercure sur les reins

Les différentes formes d'Hg sont néphrotoxiques. Cependant, l'exposition à  $\text{Hg}_2^+$  conjugué au Pb produit une néphropathie plus sévère, et les tubules proximaux semblent être les plus sensibles, tandis que d'autres segments ne sont touchés qu'à fortes doses (**Orr et al., 2017**). Des analyses par microscopie électronique ont montré que 12 h après l'exposition au  $\text{HgCl}_2$ , les cellules des tubules rénaux présentaient une rupture des membranes plasmiques, une perte de microvillosités, une diminution du contact avec la membrane basale et une destruction de la morphologie cellulaire. Les sels de mercure affectent principalement le tractus gastro-intestinal et les reins, et provoquent une nécrose tubulaire aiguë, une glomérulonéphrite immunologique ou un syndrome néphrotique après une exposition prolongée (**Joel et al., 2019**).

### II-3-3-Propriétés physiques et chimiques

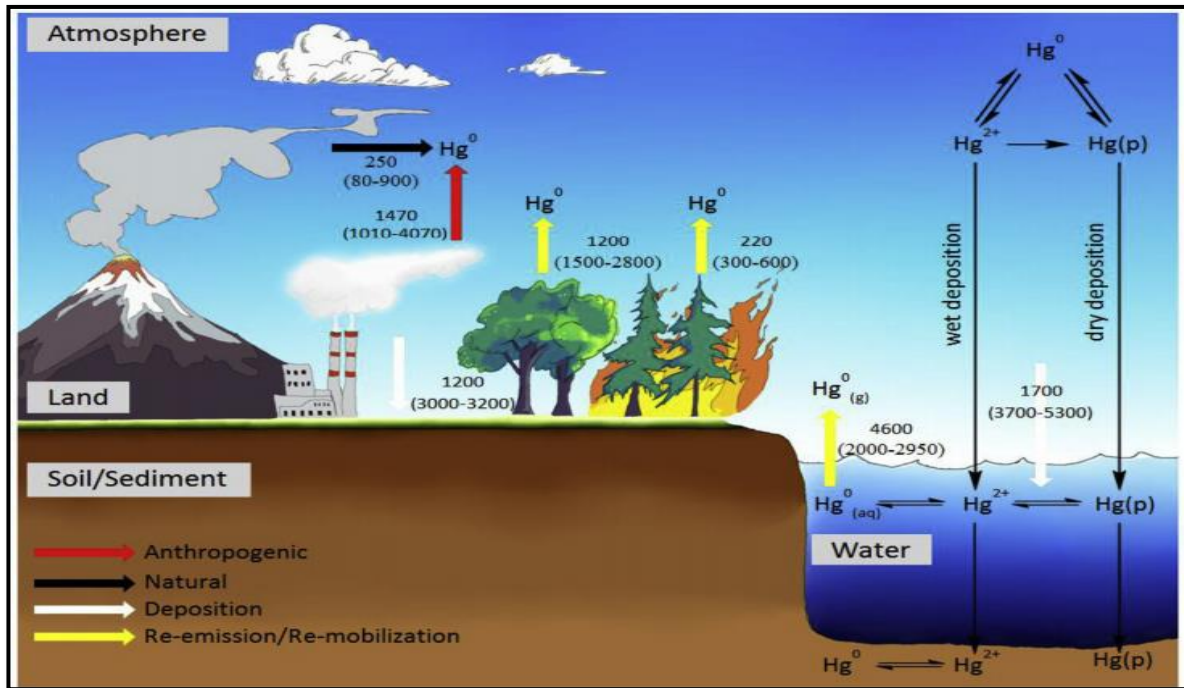
Le mercure se trouve sous forme de métal trace dans les roches ignées et est localement concentré dans les gisements économiques d'un minéral rouge connu sous le nom de cinabre ( $\text{HgS}$ ) qui est souvent associé à la roche altérée hydrothermiquement. Les volcans sont une importante source naturelle d'émissions de mercure dans l'atmosphère terrestre, sous la forme de mercure élémentaire,  $\text{Hg}^0$  - un métal volatil (**Schlesinger et al., 2020**).

L'Hg élémentaire inorganique ( $\text{Hg}^0$ ) se trouve sous forme liquide à température ambiante, mais en raison de sa faible pression de vapeur (0,2613 Pa à 25 °C), il se volatilise lentement et de plus en plus avec l'élévation de la température (**Gonzalez-Raymat et al., 2017**).

$\text{Hg}^0$  est oxydé dans l'atmosphère en  $\text{Hg}^{+2}$ , qui est la forme dominante trouvée dans les dépôts humides et secs sur la majeure partie de la surface de la Terre. La durée de vie de l'Hg dans l'atmosphère varie d'environ un an pour  $\text{Hg}^0$  à quelques semaines pour  $\text{Hg}^{+2}$ , donc le mercure montre des modèles régionaux de dépôt qui reflètent les émissions locales provenant de sources naturelles et de centrales électriques. Une variété d'isotopes stables de Hg (par exemple,  $^{202}\text{Hg}$ ,  $^{201}\text{Hg}$  et  $^{198}\text{Hg}$ ), qui sont fractionnés de manière différentielle par des processus physiques et biologiques, semblent prometteurs pour élucider les facteurs affectant le cycle du mercure dans l'environnement (**figure 14**) (**Schlesinger et al., 2020**).

Le mercure métallique est assez stable dans les conditions ambiantes ; cependant, dans le sol et l'eau, les réactions biochimiques créent des composés organiques du mercure tels que des sels de monométhylmercure ( $\text{CH}_3\text{Hg}^+$ ). Si le mercure provenant de sources anthropiques ou de sources naturelles majeures, comme l'éruption volcanique, pénètre dans les systèmes aqueux, les processus biologiques naturels convertissent le mercure en la neurotoxine

diméthylmercure,  $(\text{CH}_3)_2\text{Hg}$ . La transformation des composés inorganiques du mercure est catalysée par des micro-organismes. Les aérobies oxydent des matériaux tels que le  $\text{HgS}$  pour former des sulfites et des sulfates qui forment du  $\text{Hg}^{2+}$  soluble dans l'eau. Les enzymes présentes dans certaines bactéries réduisent le  $\text{Hg}^{2+}$  en mercure élémentaire,  $\text{Hg}^0$  (Miller, 2017).



**Figure 14 :** Cycle biogéochimique du mercure illustrant une comparaison entre une estimation récente des flux mondiaux de  $\text{Hg}^0$  et des estimations du bilan mondial du mercure (indiqué entre parenthèses) (Gonzalez-Raymat et al., 2017).

## II-4-Cadmium

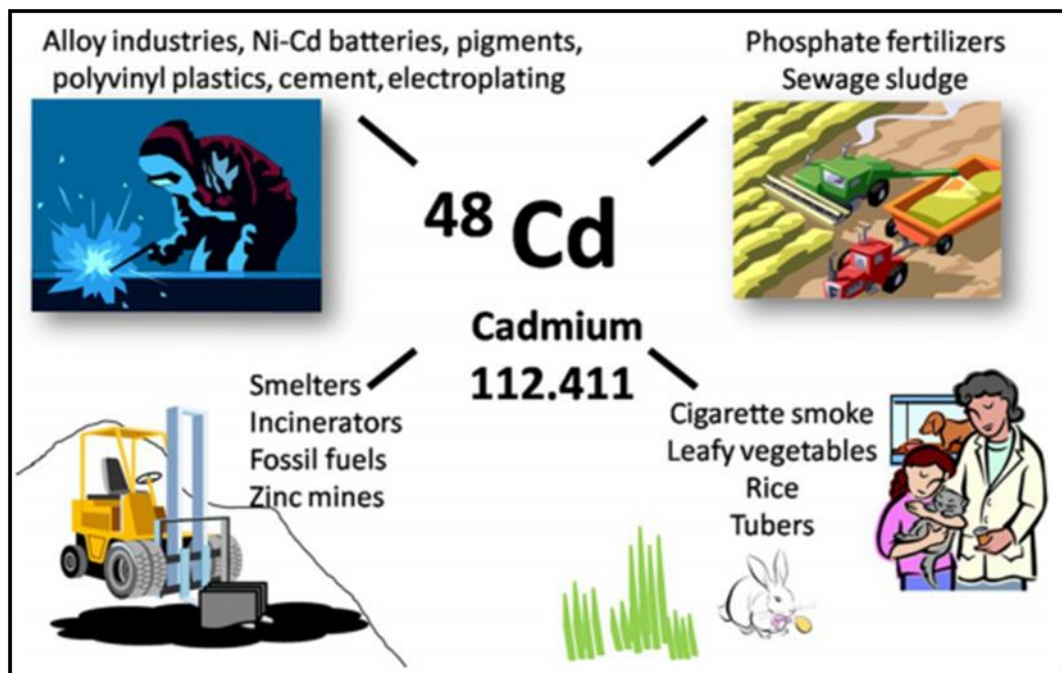
### II-4-1-Définition

cadmium (Cd) est un membre du groupe IIB du tableau périodique, avec le numéro de masse 112,48 et le numéro atomique 48 (Banaei et al., 2017). L'état d'oxydation le plus courant du cadmium est +2, et certains composés de l'état d'oxydation +1 sont également présents dans les écosystèmes naturels, mais l'état métallique  $\text{Cd}^0$  est insoluble et rarement présent dans l'eau. En raison de sa ressemblance chimique avec le zinc, il assure sa présence naturellement dans les réservoirs contenant des minerais de zinc et de sulfure de plomb (Beheshti et al., 2015).

Le Cd est un métal présent presque dans tous les instruments utilisés par l'homme (figure 15). L'hydroxyde de cadmium est l'un des deux principaux matériaux d'électrode des

batteries Ni-Cd. Environ 70,0% du Cd raffiné est utilisé pour la fabrication de batteries Ni-Cd.

Ces batteries fonctionnent bien à des températures basses et élevées, par rapport à d'autres chimies de batteries. Le sulfure de cadmium et le sulfoséléniure de cadmium sont utilisés pour colorer du jaune vif au rouge foncé dans les plastiques, les céramiques, les verres les émaux. La dégradation du polychlorure de vinyle est retardée en présence de Cd ; par conséquent, le métal est utilisé dans les stabilisateurs en plastique (Sebastian *et al.*, 2019).



**Figure 15 :** Cadmium—utilisations industrielles et exposition environnementale (Sebastian *et al.*, 2019).

#### II-4-2-Toxicité

Le cadmium est un métal hautement toxique. Sa toxicité a été découverte au Japon au milieu des années 1950 sous le nom de maladie Itai-itai. La maladie d'Itai-itai est une intoxication chronique au cadmium caractérisée par un dysfonctionnement tubulaire rénal suivi d'une ostéomalacie (Djurasevic *et al.*, 2019).

La fumée de tabac transporte le Cd dans les poumons. Le sang le transporte ensuite vers le reste du corps où il augmente les effets en potentialisant le Cd déjà présent dans les aliments riches en Cd. D'autres expositions élevées au Cd peuvent survenir chez les personnes qui vivent à proximité de sites de déchets dangereux ou d'usines qui libèrent du Cd dans l'air

et les personnes qui travaillent dans l'industrie des raffineries de métaux. L'inhalation de Cd peut gravement endommager les poumons et peut même entraîner la mort. De nombreuses études ont montré une association entre l'exposition environnementale à des produits chimiques dangereux, notamment des métaux toxiques, et l'obésité, le diabète et le syndrome métabolique (**Fatima et al., 2019**).

Il a plusieurs effets toxiques sur la santé humaine, notamment la cancérogénicité, la néphrotoxicité, l'hépatotoxicité, les toxicités cardiovasculaires, reproductives, neurotoxicité (**Gonçalves et al., 2021**), dysfonctionnement rénal chronique, l'ostéomalacie, l'insuffisance cardiaque aiguë, l'hypertension secondaire et l'athérosclérose (**Lin et al., 2021**).

Le cadmium a été répertorié comme l'un des 126 polluants prioritaires et un cancérogène de catégorie I. Les effets cancérogènes du cadmium sur les poumons, les testicules et la prostate sont largement reconnus. Le cadmium a l'affinité de s'accumuler non seulement dans le foie, les reins et le pancréas, mais aussi dans la glande thyroïde. Il a été établi que la concentration sanguine de cadmium est en corrélation positive avec son accumulation dans la glande thyroïde. Les femmes en âge de procréer ont des concentrations de cadmium dans le sang et l'urine plus élevées que les hommes. Malgré son inertie redox, le cadmium provoque un stress oxydatif et des dommages aux tissus par des mécanismes indirects. Les mitochondries sont considérées comme les principales cibles intracellulaires du cadmium. Le goitre kystique colloïde, l'hyperplasie adénomatoïde folliculaire avec dysplasie de bas grade et hypo- et asécrétion de thyroglobuline, et l'hyperplasie et l'hypertrophie diffuses et nodulaires des cellules parafolliculaires sont souvent retrouvés dans la toxicité chronique du cadmium (**Jancic et al., 2014**).

#### **A-Cadmium et dysfonctionnement cardiovasculaire**

Dans le système cardiovasculaire, les dommages cardiaques induits par le Cd sont associés à une altération de la défense antioxydante par une génération accrue de ROS, ce qui entraîne une réduction du débit sanguin coronaire et une inhibition de la chaîne de transport d'électrons dans les cardiomyocytes. On pense que l'endothélium vasculaire est le site principal au niveau duquel les effets délétères de l'hypertension artérielle, des taux élevés de glucose dans le diabète et des concentrations élevées de lipides plasmatiques peuvent entraîner une altération de la fonction endothéliale. Par conséquent, l'endothélium est probablement affecté par le Cd (**Fatima et al., 2019**).

## B-Cadmium et infection rénale

Il a également été rapporté que l'exposition environnementale à long terme au Cd provoquait un dysfonctionnement rénal, qui se manifestait initialement par des lésions tubulaires, suivies d'une lésion glomérulaire. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a confirmé que le rein est l'organe cible le plus important pour la toxicité du Cd, et une évaluation quantitative brute a été menée en 1992 (OMS 1992). Le Cd est un important polluant néphrotoxique, qui pose des risques croissants pour les populations dans de nombreuses régions du monde. En cas d'exposition chronique, le Cd s'accumule dans les cellules épithéliales du tubule proximal du rein. Lorsqu'une concentration seuil de 150 à 200  $\mu\text{g/g}$  tissulaire est atteinte, le Cd provoque un dysfonctionnement généralisé du tubule proximal caractérisé par une polyurie, une protéinurie de bas poids moléculaire et une glucosurie (Fatima et al., 2019).

### II-4-3-Propriétés physiques et chimiques

**Tableau 04** : les propriétés physiques et chimiques du cadmium (Faroon et al., 2012).

Propriété	Cadmium	Carbonate de cadmium	Chlorure de cadmium	Oxyde de cadmium
<b>Masse moléculaire</b>	112.41	172.42	183.32	128.41
<b>Couleur</b>	Argent-blanc	Blanc	blanc	Marron foncé
<b>État physique</b>	Métal brillant	Feuillets en poudre ou rhomboédriques	Cristaux rhomboédriques	Poudre infusible ou cristaux cubiques
<b>Point de fusion</b>	321 °C	Se décompose à 357 °C	568 °C	Décompose à 950 °C
<b>Point d'ébullition</b>	765 °C	/	960 °C	Décompose à 950 °C
<b>Densité à 20 °C</b>	8,65 $\text{g/cm}^3$ à 25 °C	4,58 $\text{g/cm}^3$	4.047 $\text{g/cm}^3$ à 25 °C	Cristaux 8,15 $\text{g/cm}^3$ ; poudre

				amorphe 6,95 g/cm <sup>3</sup>
<b>Odeur</b>	Inodore	/	Inodore	Inodore
<b>Eau à 20 °C</b>	Insoluble	Insoluble	Soluble	Insoluble
<b>Solvants organiques</b>	Acides, NH <sub>4</sub> NO <sub>3</sub>	Acides, en particulier HNO <sub>3</sub> , solutions concentrées de NH <sub>4</sub>	Acetone, slightly soluble in MEOH and ETOH	Acide dilué, lentement soluble dans les sels de NH <sub>4</sub>

## II-5-De l'agriculture à l'industrie, les sources anthropiques varient

Les métaux lourds sont des éléments constitutifs naturels de la croûte terrestre, leur inconvénient majeur est qu'ils ne sont pas biodégradables et persistent dans l'environnement et dans les organismes (**Anticó et al., 2017**). Ils peuvent être émis vers l'atmosphère par érosion éolienne, les activités volcaniques, l'altération des continents, des embruns marins et des feux de forêts. (**Tchounwou et al., 2012**).

A côté de ces processus naturels, les éléments traces métalliques ont été massivement utilisés par l'Homme dans l'agriculture et dans l'industrie. Bien que le développement et l'industrialisation aient apporté beaucoup à l'humanité les séquelles sont malheureusement présentes et leur apparition augmente au fil des années (**Ranathunga et al., 2017 ; Kobielska et al., 2018 ; Ramachandra et al., 2018**). L'Homme est malheureusement prisonnier de ses propres exploits car les retombées atmosphériques d'aérosols de ses activités, souvent intentionnelles ou pas, telles que les exploitations minières, l'industrie métallurgique, le rejet des eaux usées ménagères et des raffineries, l'utilisation des engrais phosphatés et des insecticides, le non-recyclage des déchets industriels ou urbains toxiques, se retrouvent dans les différents compartiments environnementaux (sol, eau et air) mais aussi dans la chaîne alimentaire et établissent des liens directs avec l'exposition humaine, sa contamination et son intoxication (**Kobielska et al., 2018 ; Ramachandra et al., 2018**).



Dans tableau 05, on citera certains métaux lourds, qui sont introduits dans l'environnement sous forme de gaz ou de particules en milieu aqueux ou solide, trouvés dans les différents secteurs agricoles et industriels.

**Tableau 05 :** Provenance des métaux lourds à partir des différentes sources anthropogènes. (Kobielska et al., 2018 ; Lee et al., 2018).

Métal lourd	Sources anthropogènes
<b>Plomb (Pb)</b>	Alliage, céramique, plastiques, verrerie, tuyaux et tubes, pigments.
<b>Cadmium (Cd)</b>	Batteries au nickel-cadmium, revêtements métalliques anticorrosifs, alliages, combustion du charbon, pigments
<b>Mercure (Hg)</b>	Amalgamation (procédé d'extraction du métal), appareils électriques et de mesure, obturations dentaires, lampes à vapeur de mercure, soudures, tubes à rayons X, produits pharmaceutiques, fongicides, instruments scientifiques.

## II-6-Répartition des métaux lourds dans l'environnement

Le sol est un milieu complexe et très varié, il occupe une place centrale dans l'équilibre des écosystèmes. Tous les sols contiennent naturellement des métaux lourds. On parle de pollution des sols par un élément trace métallique (ETM) lorsque ce dernier est présent à une dose constituant une menace pour l'activité biologique ou les fonctions du sol. En effet, la population microbienne, la faune et la flore du sol qui sont exposées à ce risque peuvent perturber tout un biotope et atteindre l'Homme si celui-ci n'est pas directement lié. C'est pour cela que la pollution des sols est devenue un enjeu mondial majeur car ses impacts sont très nocifs pour la santé humaine à court et à long terme. Les contaminations sont principalement dues aux phénomènes naturels et activités anthropiques citées précédemment. (Jung, 2008 ; Jiao et al., 2015).

Outre la contamination des sols, la présence des ETM dans ces derniers entraîne leur migration vers les nappes phréatiques, qui sont la principale source d'eau potable et sont d'une grande importance pour l'humanité. Ainsi la concentration des métaux lourds est déterminée par différents paramètres qui influencent leur dissémination, on citera : la forme

chimique initiale du métal, le degré de solubilité du métal qui est aussi liée à la nature, la perméabilité, la porosité et l'acidité du sol, les conditions d'oxydoréduction, l'aération des sols, la température, l'apport de matières fertilisantes et le types de végétaux et d'animaux . **(Kobielska et al., 2018).**

Quant à la pollution de l'air c'est un sérieux problème environnemental sur tout le globe. Il est bien connu que la pollution de l'air affecte la santé humaine. Les particules atmosphériques contaminées par des métaux lourds ont un impact sévère sur le système respiratoire et cardiovasculaire. Ces métaux lourds sont transférés dans les constituants de la biosphère sous forme de particules en suspension dans l'air et sont absorbées par les racines des plantes ou déposées sur les organes végétaux externes et peuvent ainsi pénétrer dans le sol et le contaminer et de ce fait engendrer la contamination du cycle de l'eau et de la chaîne alimentaire. **(Kayee et al., 2015 ; Nadgorska-Socha et al., 2017).**

*Chapitre III : Résultat et  
discussion*



Dans ce chapitre nous allons présenter des résultats de différentes expériences concernant l'effet thérapeutique des probiotiques contre l'intoxication aux métaux lourds (plomb, Mercure, cadmium) et on va faire une étude comparative entre les paramètres hématologiques et biochimiques de différentes expériences afin de comprendre la contribution des probiotiques dans l'atténuation de la toxicité des métaux lourds.

### III-1-L'effet thérapeutique des probiotiques contre l'intoxication au plomb

#### III-1-1-Paramètres hématologiques

D'après les résultats obtenus deux types de micro-organismes probiotiques, trois bactériés à savoir : *Lactobacillus plantarum* CCFM8661, *Lactobacillus reuteri* P16, *Lactobacillus fermentum* et une bactérie non lactique sporulé : *Bacillus subtilis* été signalées comme possédant un potentiel préclinique d'amélioration de la toxicité du plomb. Les détails sont résumés dans **le tableau 06**.

Les quatre études in vivo sur les modèles intacts, deux ont utilisé des espèces de poissons des carpes communes *Cyprinus carpio* et des carpes de prusses *Carassius auratus gibelio*, une étude sur des souris et une autre étude sur des rats.

D'après Zhai et al., 2018 l'effet de *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 sur le sang des souris traitées au Pb induit une réduction plus marquée des niveaux de Pb dans le sang.

D'après Giri et al., 2018 l'exposition au plomb a diminué le taux des globules rouges, les globules blancs, hématocrites et hémoglobines. Cependant les diminutions de ces paramètres ont été inversées par la supplémentation en *Lactobacillus reuteri* P16.

En effet, d'après Ghazanfarpour et al., 2019 les résultats ont présenté une différence significative sur les paramètres hématologiques dans le sang des rats après l'addition de *Lactobacillus fermentum* une atténuation des effets nocifs du Pb.

De plus, d'après Yin et al., 2018 les résultats ont montré que l'administration de *Bacillus subtilis* peut fournir une protection contre la toxicité du Pb en récupérant de l'acide  $\delta$ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) et en optimisant les paramètres hématologiques.

**Tableau 06 :** Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres hématologiques contre la toxicité du plomb.

SI NO	Microorganismes probiotiques	Modèle expérimentale ligne cellulaire	Effets observés avec mécanismes proposés	Références
01	<i>Lactobacillus plantarum</i> CCFM8661	Souris	Atténuation de la toxicité du Pb en diminuant la concentration de Pb dans le sang.	Zhai et al., 2018
02	<i>Lactobacillus reuteri</i> P16	<i>Cyprinus carpio</i> (Carpe commune)	Amélioration de la croissance et des paramètres hématologiques.	Giri et al., 2018
03	<i>Lactobacillus fermentum</i>	Rats	Inhibition et minimisation des effets nocifs du Pb sur les paramètres hématologiques en se liant au métal lourd et en éliminant de l'organisme.	Ghazanfarpour et al., 2019
04	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Carassius auratus gibelio</i> (Carpe de Prusse)	La régulation des paramètres hématologiques (numération des globules rouges , activité de l'acide $\delta$ -aminolévulinique déshydratase (ALAD) et concentration de l'hémoglobine). La possession d'un potentiel d'atténuer les effets de la toxicité du Pb en aquaculture.	Yin et al.,2018

La toxicité chronique du plomb est considérée comme un problème grave pour la biosphère. Outre les conseils pour éviter l'exposition au plomb dans ou professionnelle, une sensibilisation pertinente et certains traitements aigus et symptomatiques, il n'existe pas de traitement définitif basé sur des preuves pour combattre la toxicité subchronique ou chronique du plomb chez l'homme (Kim et al. 2015 ; Lamidi & Akefe, 2017). Au cours des 10 dernières années, la consommation mondiale de Pb n'a cessé d'augmenter et les pays en développement sont particulièrement confrontés à de graves problèmes de pollution par le Pb (Zhai et al., 2015).

Une fois accumulé dans le corps humain, le Pb est difficile à excréter, et sa demi-vie biologique peut être de plusieurs décennies (**Sugita, 1978**). Ceci est confirmé par les résultats de Zhai et *al.*, 2018 car les niveaux de Pb chez les souris du groupe Pb seul n'ont pas diminué même après que l'exposition ait été arrêtée pendant 9 semaines .

En outre, le système hématologique est un cible clé dans la progression de la toxicité du Pb. L'ALAD est une enzyme vitale dans système hématologique, qui est sensible à l'exposition au Pb (**Wang et Fowler, 2008**). L'inhibition de l'ALAD endommage la synthèse de l'hème et augmente le niveau de ZPP, qui l'hémoglobine dans le sang (**Alexander et al., 1998**).

De plus, le **DSA** et le **DSB** ont pu réduire de manière significative les niveaux de Pb dans le sang des souris. La protection offerte par le premier complément peut être due aux capacités de chélation du Pb des catéchines et de *Lactobacillus plantarum* CCFM8661 (**Chen et al., 2002 ; Yin et al., 2016**). Les probiotiques peuvent également protéger le système hématologique, ce qui peut à son tour inhiber les effets de la maladie.

Une étude menée par Giri et *al.*, 2018 a montré une réduction significative des paramètres hématologiques tels que la concentration de globules rouges, globules blancs, hématocrites et hémoglobines après l'exposition au Pb dans l'eau était cohérente avec les rapports précédents (**Kim et al., 2017**).

Cependant, l'exposition aux métaux lourds induit généralement la lyse des érythrocytes chez les animaux aquatiques, conduisant à la déplétion de hématocrite et hémoglobine (**Gabbianelli et al., 2003**).

De plus, Le plomb inhibe directement la synthèse de l'hémoglobine en inhibant diverses enzymes clés impliquées dans la synthèse de l'hème , et réduit la durée de vie des globules rouges en augmentant la fragilité des membranes cellulaires ( **Flora et al., 2012**).

En effet, dans le groupe Pb + P16. L'augmentation du niveau de protéines sériques pourrait être partiellement liée à l'augmentation du nombre de globules blancs, qui est une source majeure de production de protéines sériques (**Giri et al., 2017**).

En outre, l'amélioration du niveau de protéines dans groupe nourri avec *Lactobacillus reuteri* P16 n'indique qu'une amélioration de l'état de santé des poissons grâce à la supplémentation en probiotiques. D'après Ghazanfarpour et *al.*, 2019 été menée pour étudier

les effets protecteurs de *Lactobacillus fermentum* chez les rats exposés à l'acétate de plomb comme substance toxique. Ils ont observé une réduction considérable du nombre de globules rouges en réponse à l'acétate de plomb, ce qui suggère que le plomb provoque l'anémie en altérant la biosynthèse de l'hème et de l'érythropoïétine (**Dongre et al.,2011, Hegazy et al.,2010**).

Ces deux molécules jouent un rôle important dans la formation des érythrocytes. Cependant, il n'y a pas eu de changements significatifs du nombre d'érythrocytes dans les groupes qui ont été traités avec de l'acétate de plomb et *Lactobacillus fermentum* . En outre, l'acétate de plomb a probablement diminué la concentration de hémoglobine en inhibant les enzymes acide δaminolevulinique déshydratase et ferrochélatase, toutes deux impliquées dans le processus d'oxydation du sang qui participent toutes deux à la biosynthèse de l'hème (**Hegazy et al.,2010**). Les résultats de Ghazanfarpour et al., 2019 suggèrent que *Lactobacillus fermentum* intact mais pas l'extrait, est capable d'inhiber les effets néfastes du plomb sur les facteurs impliqués dans la formation et la prolifération des globules rouges dans la moelle osseuse (**Haya et al.,2014, Golalipour et al.,2007**).

Les éléments toxiques, dont le Pb ont une toxicité sanguine élevée et de nombreux auteurs ont signalé des changements hématologiques chez des animaux aquatiques exposés à divers éléments toxiques (**Amoskroohs et al.,2016, Reckziegel et al.,2016**).

D'après Yin et al., 2018 la concentration de Pb dans le sang de *Carassius auratus gibelio* était significativement augmentée après une exposition au Pb dans l'alimentation. Cependant, la supplémentation en *Bacillus subtilis* a été efficace pour atténuer les niveaux d'accumulation. Ils ont suggéré que le sang peut être une section d'accumulation notable parce que le métal absorbé dans les organes (y compris l'intestin, le foie, et les reins) sont transportés par la circulation sanguine (**Kim et al.,2017**). Le Pb est également connu pour inhiber la biosynthèse de l'hème à plusieurs niveaux enzymatiques (**Lilis et al.,1978**).

Les résultats de l'étude actuelle déterminent que l'activité ALAD et la concentration d'hémoglobine ont été significativement augmentées après la supplémentation en *Bacillus subtilis*. De nombreux rapports suggèrent que les métabolites secondaires des probiotiques exercent des effets bénéfiques sur l'hôte (**Wickens et al.,2017 , Balzaretto et al.,2017**).



### III-1-2-Paramètres biochimiques

D'après les résultats obtenus des paramètres biochimiques deux types de microorganismes probiotiques trois bactéries à savoir : *Lactobacillus delbrueckii subsp. Bulgaricus KLDS1.0207*, *Lactobacillus pentosus ITA23* et *Lactobacillus acidipiscis ITA44* et une bactériés non lactique sporulé : *Bacillus subtilis* sont présenté dans le **tableau 07**.

Les trois études in vivo sur des modèles intacts, la première a utilisé des souris, la deuxième sur le poulet de chair et la dernière étude sur espèce de poisson *Carassius auratus gibelio*.

D'après Li et *al.*,2017 les deux groupes de prévention et de thérapie, l'exposition aiguë au Pb a induit une augmentation remarquable des niveaux de MDA (malondialdéhyde) et une diminution marquée des niveaux de GSH (glutathione), GSH-PX (GSH peroxidase) et T-SOD (total superoxide dismutase) dans le foie. Toutes les administrations de *Lactobacillus.bulgaricus KLDS1.0207* ont eu des effets protecteurs significatifs sur la capacité antioxydante .En particulier, le groupe à forte dose était significativement différent du groupe à faible dose, du groupe à dose moyenne et du groupe traité au Pb. Le groupe médicament, ce qui indique que la dose élevée de *Lactobacillus.bulgaricus KLDS1.0207* pouvait soulager plus efficacement le stress oxydatif dans le foie. En général, dans le rein, il y avait des différences significatives dans les niveaux de MDA, GSH et GSH-PX dans tous les groupes de dose .Cependant, une augmentation significative des niveaux de T-SOD a été observée seulement dans le groupe de dose élevée. Les niveaux de MDA du groupe pré-LAB ont montré des tendances à la baisse non significatives par rapport au groupe pré-Pb. Il y avait une tendance à la baisse dans le niveau de MDA de tous les groupes de dose. En revanche, le groupe médicamenteux présentait un taux de MDA significativement plus élevé que le groupe Pb. Ce qui indique que le groupe médicamenteux a eu un effet négatif significatif sur les reins. Dans l'ensemble, la dose élevée de *Lactobacillus.bulgaricus KLDS1.0207* pourrait servir d'antioxydant efficace dans le foie et les reins.

D'après Jahromi et *al.*,2016 les effets de la supplémentation en Pb et LABs '*Lactobacillus pentosus ITA23* et *Lactobacillus acidipiscis ITA44* 'sur le MDA et l'activité antioxydante (FRAP 'Ferric reducing antioxidant power' et ABTS '2,2-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid radical cation') augmenté dans le foie des oiseaux ayant reçu du Pb de près de deux fois par rapport à celui du groupe témoin. L'élévation de MDA représente une augmentation significative de la peroxydation lipidique. Tel que mesuré par

marqueurs de l'oxydation (MDA) et du statut antioxydant (FRAP 'Ferric reducing antioxidant power' et ABTS '2,2-azinobis-3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid radical cation'), nos résultats attribuent les effets négatifs de l'exposition au Pb à la génération de radicaux libres, par conséquent, l'élévation de la MDA ou de la FRAP et de ABTS pourrait être expliquée par la production massive d'acides gras libres. Augmentation significative de la peroxydation lipidique. Tel que mesuré par marqueurs de l'oxydation (MDA) et du statut antioxydant (FRAP et ABTS), les résultats attribuent les effets négatifs de l'exposition au Pb à la génération de radicaux libres ont fait le même constat, par conséquent, l'élévation de la MDA ou de la FRAP et de ABTS pourrait être expliquée par la production massive d'acides gras libres et l'épuisement précédent de l'activité enzymatique antioxydante. Il est intéressant de noter que dans notre étude, la supplémentation en LABs '*Lactobacillus pentosus* ITA23 et *Lactobacillus acidipiscis* ITA44' a complètement restauré le statut oxydatif et antioxydatif des oiseaux à son état normal.

D'après Yin et *al.*, 2018 les activités SOD (Superoxide dismutase), GSH (glutathione), CAT (catalase), et T-AOC (total antioxydant) de *Carassius auratus gibelio* exposées au Pb alimentaire et au *Bacillus subtilis*. A 15 et 30 jours, les niveaux de SOD et GSH dans le foie étaient significativement augmentés dans les groupes traités par 0,120, et 240 mg/kg de Pb- *B. subtilis* par rapport aux groupes traités par Pb seul. Après 15 jours, l'activité CAT dans le foie a augmenté de manière significative dans le groupe traité par 240 mg/kg de Pb-*B.subtilis*, tandis qu'à 30 jours, elle a augmenté de façon significative ( $P < 0,05$ ) dans les groupes traités par 120 et 240 mg/kg de Pb- *B. subtilis* par rapport aux groupes traités par Pb seul. Il n'y avait pas de différences significatives dans l'activité T-AOC dans le foie entre les groupes traités par Pb seul et Pb- *B. subtilis* à 15 jours. Cependant, l'activité T-AOC a diminué de façon significative dans les groupes ayant reçu 120 et 240 mg/kg de Pb-*B. subtilis* à 30 jours, par rapport aux groupes traités par Pb seul.

**Tableau 07 :** Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres biochimiques contre la toxicité du plomb.

SI NO	Microorganismes probiotiques	Modèle expérimentale ligne cellulaire	Effets observés avec mécanismes proposés	Références
01	<i>Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus</i> KLDS1.0207	Souris	Atténuation de la toxicité hépatique et rénale induite par le plomb par l'excrétion de Pb dans les fèces	Li et al., 2017
02	<i>Lactobacillus pentosus</i> ITA23 et <i>Lactobacillus acidipiscis</i> ITA44	Le poulet de chair	Diminution de l'accumulation de plomb dans les tissus avec normalisation des paramètres antioxydants	Jahromi et al.,2016
03	<i>Bacillus subtilis</i>	<i>Carassius auratus gibelio</i> (Carpe de Prusse)	La réduction de l'accumulation de Pb dans les organes, la régulation de l'activité antioxydante suite à une exposition au Pb.	Yin.,et al 2018

Le Pb est un polluant environnemental répandu qui ne joue aucun rôle biologique bénéfique. Il induit négativement des dommages de stress oxydatif à l'hôte. De nombreuses recherches ont rapporté que les LAB peuvent non seulement séquestrer le Pb, mais aussi réduire les dommages oxydatifs (Fewtrell et al.,2004, Okro et al.,2015).

La concentration élevée de Pb dans différents tissus a été associée à une réaction oxydative accrue, qui pourrait être responsable, au moins en partie, des effets toxiques induits par le Pb (Patra et al.,2000). Plusieurs études ont rapporté un lien possible entre le stress oxydatif et la perturbation de l'homéostasie des ions métalliques (Jomova et al.,2011 ,Odewabi et al.,2016).

D'après Li et al.,2017 les résultats ont montré que *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* KLDS1.0207 a réduit le stress oxydatif induit par le plomb et a joué un rôle protecteur en réduisant le peroxyde lipidique en diminuant la concentration de MDA et en améliorant d'autres antioxydants, tels que T-SOD, GSH et GSH-Px dans le foie et les reins. L'AST/ALT est un indicateur biochimique important. Les modifications des taux d'ALT

et d'AST sont souvent utilisées pour l'examen pathologique du foie (**Vijayavel et al.,2006 , Agrahari et al.,2009**).

L'exposition au Pb a augmenté de manière significative la peroxydation lipidique et a diminué l'activité antioxydante dans le foie. D'après Jahromi et al.,2016 ces changements sont revenus à un niveau normal après l'ajout de *Lactobacillus pentosus ITA23* et *Lactobacillus acidipiscis ITA44* , l'ajout de LABs a éliminé la lésion du tissu hépatique et la suppression de la performance chez les poussins exposés au Pb. L'analyse des échantillons de foie et de sérum a indiqué une réduction de 48% et 28% de l'accumulation de Pb, respectivement. , les résultats de cette étude ont montré que *Lactobacillus pentosus ITA23* et *Lactobacillus acidipiscis* biosorbent et expulsent efficacement le Pb alimentaire du tractus gastro-intestinal des poulets (**Jahromi et al., 2016**).

Parmi les différents métaux lourds, de nombreuses études ont signalé que le plomb est un inducteur critique du stress oxydatif (**Mousa et al.,2002 , Dai et al.,2018**).Les réponses du système antioxydant jouent un rôle important dans les effets de la pollution chez les animaux aquatiques. Les enzymes antioxydantes endogènes, y compris T-AOC, SOD, GSH, et CAT, sont la première ligne de défense contre les ROS (**Chan 1987 ; Yin et al., 2018**) .

De nombreux auteurs ont suggéré que le plomb peut réduire l'activité des enzymes antioxydantes dans les tissus du foie des poissons (**Kim et al.,2014 , Kim et al.,2017**). Ainsi induire un stress oxydatif. Cependant, quelques études ont rapporté dans que *B. subtilis* montre un bon effet d'augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes (**Yan et al.,2014**).

Il suggèrent que *B. subtilis HAINUP40* est capable de survivre à un pH faible et à des températures plus élevées, et d'améliorer la SOD, l'AOC et du LZM chez le tilapia(*Oreochromis niloticus*) (**Liu et al.,2017**). D'après Yin et al.,2018 les niveaux de SOD et GSH dans le foie ont augmenté de manière significative après la supplémentation en *B. subtilis* à 0, 120 et 240 mg/kg. Cependant, les activités CAT et T-AOC dans le foie ont été significativement modifiées après une supplémentation en *B. subtilis* à 120 et 240 mg/kg.

Des études antérieures ont signalé que les probiotiques susmentionnés améliorent la capacité antioxydante de l'hôte après au moins 21 jours de traitement par probiotiques (**Liu et al.,2017**).

En fait, les *B. subtilis* ont déjà été signalés comme ayant des effets antioxydants via la modification de l'activité enzymatique antioxydante chez les poissons. La capacité

antioxydante pourrait être l'un des principaux mécanismes par lesquels *B.subtilis* atténue la toxicité du plomb. Les résultats de cette étude suggèrent que *B. subtilis* peut réduire l'accumulation de Pb dans les organes, réguler et modifier l'activité antioxydante (SOD, CAT, T-AOC et GSH), suite à une exposition au Pb chez *Carassius auratus gibelio*. Ces résultats indiquent que *B. subtilis* a le potentiel d'atténuer les effets de la toxicité du plomb en aquaculture.

### III-2-L'effet thérapeutique des probiotiques contre l'intoxication au mercure

#### III-2-1-Paramètres biochimiques

**Tableau 08 :** Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres biochimiques contre la toxicité du mercure.

SI NO	Microorganismes probiotiques	Modèle expérimentale ligne cellulaire	Effets observés avec mécanismes proposés	Références
01	Probiotique <i>Escherichia coli Nissle 1917</i> génétiquement modifié (EcN-2, EcN-20, EcN-21 )	Les rats	<p>Pyrroloquinoléine quinone (PQQ) d'EcN-20 s'est avéré plus efficace que EcN-2 (souche EcN avec intégration génomique des gènes <i>vgb</i> et <i>gfp</i>) administrée par voie orale contre le stress oxydatif induit par le Hg.</p> <p>EcN-20 supplémenté en acide citrique par voie orale était plus efficace contre la toxicité du Hg par rapport à EcN-2+acide citrique (oral), EcN-2+PQQ (oral), EcN-2+PQQ (oral)+acide citrique (oral ), EcN-20 et EcN-21. Cependant, la protection montrée par EcN-21 était similaire à EcN-20.</p>	(Raghuvanshi, Chaudhari, & Kumar, 2016)

02	<i>Streptococcus thermophilus</i> , <i>Lactobacillus acidophilus</i> et <i>Bifidobacterium bifidum</i>	rats mâles albinos Wister	<p>L'administration des extraits de plantes (dates) et leur mélange avec des probiotiques améliorent la défense de l'organisme et contiennent un facteur protecteur contre la neurotoxicité du mercure et pour maintenir des niveaux normaux de testostérone chez les rats mâles.</p> <p>De plus, le traitement a rétabli les niveaux de contrôle normaux des attributs biochimiques et de l'architecture histologique (couche moléculaire, couche cellulaire de Purkinje et couche granulaire)</p>	<b>(Abdel – Salam et al.,2018)</b>
03	<i>Lactobacillus brevis</i> 23017 (LAB, <i>L. brevis</i> 23017)	Souris	<p><i>L. brevis</i> 23017 protège l'intégrité des petites villosités intestinales, ce qui ralentit la perte de poids en réponse à l'exposition au Hg. Les résultats qRT-PCR démontrent que <i>L. brevis</i> 23017 maintient une barrière muqueuse normale via la modulation des protéines de jonction serrée</p> <p><i>L. brevis</i> 23017 améliore efficacement les lésions de l'intestin grêle en réduisant l'inflammation intestinale et en atténuant le stress oxydatif dans les modèles animaux.</p> <p>De plus, <i>L. brevis</i> 23017 bloque le stress oxydatif et l'inflammation par les voies Mitogen-activated protein kinases (MAPK) et nuclear factor-kappa B (NF-κB), comme le montre le western blot.</p>	<b>(Jiang et al., 2018)</b>

04	probiotiques <i>Bacillus Coagulans</i> et <i>Lactobacillus Plantarum</i>	Rats Wistar males	L'administration orale de l'un ou l'autre probiotique s'est avérée offrir une protection significative contre la toxicité du mercure en diminuant le niveau de mercure dans le foie et les reins et en empêchant les altérations des niveaux de glutathione peroxydase (GPx) et de superoxyde dismutase (SOD) qui jouent un rôle important dans le système de défense antioxydant.  Le traitement probiotique a généré une réduction marquée des taux de créatinine, d'urée, de bilirubine, d'alanine transaminase (ALT) et d'aspartate transaminase (AST) indiquant l'influence positive des probiotiques sur les effets indésirables du Hg dans le corps.	<b>(Majlesi et al., 2017)</b>
05	probiotique <i>Lactobacillus plantarum</i> et <i>Lactobacillus bifermentans</i>	Souris <i>Rattus norvegicus</i>	Le résultat de la recherche montre que l'apport de bactéries probiotiques à diminuer la concentration de méthylmercure dans le sang. Le meilleur potentiel des bactéries probiotiques comme antidote est <i>Lactobacillus bifermentans</i> car il peut réduire la concentration de donner du méthylmercure autour de 90,7 %. Les groupes de traitement qui ont reçu le probiotique <i>Lactobacillus bifermentans</i> , <i>Lactobacillus plantarum</i> ont une concentration moyenne de mercure d'environ 0,094 ppm 0,429 ppm successivement. Tandis que le groupe de traitement qui était utilisé comme témoin négatif et n'avait reçu que du mercure sans bactéries probiotiques présentait la concentration de mercure la plus élevée, autour de 1,006 ppm. Le groupe qui n'a reçu aucun traitement et	<b>(Dwyana, Haedar, Priosambodo, &amp; Alam, 2019)</b>

			qui a été témoin positif a une concentration en mercure d'environ 0,203 ppm.	
06	<i>Lactobacillus casei</i> BL23 et <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC4356	Souris	<p><i>L. casei</i> et <i>L. plantarum</i> pourraient représenter des stratégies prometteuses pour réduire la biodisponibilité du MeHg. Les souches <i>L. casei</i> BL23 et <i>L. acidophilus</i> BL17 ont considérablement réduit la perméabilité de Hg (II) (74 à 94 %) lorsqu'elles sont appliquées à une DO de 0,3. Cependant, cette densité cellulaire n'a pas réduit de perméabilité de MeHg. L'augmentation de la quantité de bactéries à une DO de 0,6 n'a pas modifié la perméabilité pour le MeHg et des réductions significatives (20 à 31 %) n'ont été obtenues qu'à une DO de 1,2.</p> <p>Cependant, il a été démontré que l'ajout de <i>L. casei</i> et <i>L. plantarum</i> au milieu entraînait une réduction significative de la perméabilité de jaune Lucifer (réduction de 15 à 25 %; données non présentées), indiquant que ces micro-organismes pourraient diminuer le transport paracellulaire.</p>	<b>Jadán-Piedra et al., 2019)</b>

On pense que les propriétés bénéfiques des bactéries probiotiques sont liées à leur capacité à agir par différents mécanismes en dehors de la modulation du microbiome intestinal, entraînant ainsi une amélioration de l'équilibre microbien intestinal et d'autres avantages pour l'hôte (**Monachese et al. 2012**).



Les travaux de recherche préclinique actuels ont démontré que les micro-organismes probiotiques sont capables de protéger les animaux/poissons/lignées cellulaires de la toxicité du mercure principalement par des effets antioxydants, anti-inflammatoires, réduction la perméabilité et par la diminution du transport paracellulaire de Hg .

L'administration orale de ces agents a efficacement réduit l'accumulation de mercure dans les tissus, a atténué le stress oxydatif des tissus; ont inversé les lésions hépatiques, rénales, intestinales et de neurone et amélioré les modifications histopathologiques correspondantes des tissus exposés au Hg. On rapporte que les organismes des lactobacilles sont efficaces.

Des chercheurs précédents ont noté une propriété antioxydante potentielle des probiotiques in vitro et in vivo, y compris des sujets humains (**Raghuvanshi, Chaudhari, & Kumar, 2016; Jiang et al., 2018; Majlesi et al., 2017**), présentant le mode d'action des probiotiques pour l'amélioration de la toxicité du Hg in vivo. Le mécanisme cardinal est l'abrogation du stress oxydatif induit par le Hg par des probiotiques, opérant dans la circulation systémique (sang) suivi par les organes de détoxification (foie), d'excrétion (rein) et d'autres organes vitaux, atténuant ainsi la toxicité tissulaire (**tableau 08**).

D'après la poignée de résultats protecteurs démontrés des études précliniques, il apparaît que les probiotiques ou les mélanges de probiotiques ont la perspective d'atténuer et de traiter la toxicité du mercure chez l'homme. Néanmoins, cette recherche préclinique semble être à un stade tout à fait initial. Des études cliniques définitives sont nécessaires pour être dûment corroborées. Les probiotiques éprouvés en préclinique pourraient être testés cliniquement seuls ou avec des agents chélatants putatifs ou plus récents. Sur la base des résultats, les probiotiques peuvent produire une synergie, aider à l'inversion de la maladie ou peuvent servir d'agents auxiliaires, complémentaires ou modificateurs de la maladie et pourraient ainsi aider à réduire les adversités du patient en tant que thérapie palliative.

Une étude réalisée par Jadán-Piedra et al., 2019 assure que les probiotiques (*L. casei* BL23 et *L. acidophilus* BL17) sont capables de réduire la perméabilité de mercure. Selon une étude réalisée par Raghuvanshi, Chaudhari, & Kumar, 2016, les métabolites produits par les probiotiques (pyrroloquinoléine quinone) sont efficace pour traiter les lésions hépatiques et rénales induites par le Hg en présence de l'acide citrique qui sont administrés par voie orale. Cette stratégie était meilleure dans le foie que dans les reins.

### III-3-L'effet thérapeutique des probiotiques contre l'intoxication au cadmium

#### III-3-1-Paramètres hématologiques

D'après les résultats obtenus des paramètres hématologiques trois types de microorganismes trois bactériés à savoir : *Lactobacillus. rhamnosus Rosell-11*, *Lactobacillus. acidophilus Rosell-52*, *Lactobacillus plantarum CCFM8610* un *Bifidobacterium longum Rosell-175* et une bactérie lactique coque *Streptococcus thermophilus* les détails sont résumé dans le **tableau 09**.

Les trois études in vivo sur des modèles intacts, la première étude sur les rats, la deuxième a été réalisée sur le poisson tilapia du Nil *Oreochromis niloticus* et la troisième a utilisé des souris.

D'après Djurasevic et *al.*, 2017 l'exposition des animaux au CdCl<sub>2</sub> a augmenté la concentration de cadmium dans le sang et les fèces, par rapport au groupe d'animaux témoins. L'ajout de probiotiques à cadmium a augmenté la concentration de Cd dans les fèces, mais a diminué la concentration de Cd dans le sang par rapport au groupe traité à CdCl<sub>2</sub>. L'ajout de probiotiques à cadmium a augmenté la concentration de Cd dans les fèces, mais a diminué la concentration de Cd dans le sang par rapport au groupe traité au CdCl<sub>2</sub>.

D'après Zhai et *al.*, 2017 l'exposition au Cd a significativement diminué les niveaux des paramètres hématologiques hématocrite, hémoglobine et globules blancs. Par rapport aux sujets exposés au Cd seulement, les diminutions des niveaux d'hémoglobines et de globules blancs ont été nettement inversées par le traitement par *Lactobacillus. plantarum CCFM8610* (Zhai et *al.*, 2017).

D'après Allam et *al.*, 2018 le modèle d'exposition au cadmium chez la souris a été établi pour déterminer les effets de *Streptococcus thermophilus* sur la réduction de la toxicité du Cd.

**Tableau 09 :** Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres hématologiques contre la toxicité du cadmium.

SI NO	Microorganismes probiotiques	Modèle expérimentale ligne cellulaire	Effets observés avec mécanismes proposés	Références
01	Mélange de <i>Lactobacillus. rhamnosus Rosell-11</i> , <i>Lactobacillus. acidophilus Rosell-52</i> , et <i>Bifidobacterium longumRosell-175</i>	Rats	Atténuation de la toxicité en augmentant la concentration de Cd dans les fèces et en diminuant la concentration de Cd dans le sang et les tissus	<b>Djurasevic et al., 2017</b>
02	<i>Lactobacillus plantarum CCFM8610</i>	Le poisson tilapia du Nil ( <i>Oreochromis niloticus</i> )	Promotion de la croissance et de l'arrêt de la mort des poissons exposés au Cd. diminution de l'accumulation de Cd, normalisation des paramètres hématologiques	<b>Zhai et al.,2017</b>
03	<i>Streptococcus thermophilus</i>	Souris	Atténuation de la toxicité aiguë du Cd par diminution de la concentration de Cd dans le sang.	<b>Allam et al.,2018</b>

La présente étude sur les travaux de recherche préclinique a démontré que les micro-organismes probiotiques sont capables de protéger les animaux tels que les rongeurs contre la toxicité aiguë et chronique du cadmium. D'après Djurasevic et al., 2017 l'exposition des rats à la combinaison des probiotiques et de cadmium augmente la teneur en Cd dans les fèces, mais la diminue dans le sang, le foie et les reins .Les résultats suggèrent que les probiotiques accélèrent l'élimination du cadmium par les fèces, ce qui entraîne une diminution de son accumulation dans le sang et les tissus ( **Djurasevic et al., 2017**).

D'après Zhai et al.,2017 l'inhibition de la croissance et la mortalité anormale des poissons induites par le Cd ont également été nettement inversées par le traitement par *Lactobacillus. plantarum CCFM8610* .Il a été signalé que l'exposition au Cd affecte le métabolisme du fer et entraîne une anémie microcytaire hypochrome, avec une diminution des paramètres hématologiques (**Pratap 2008 ; Reynders et al.,2006**). La supplémentation

alimentaire avec *Lactobacillus. plantarum CCFM8610* a été efficace pour rétablir les niveaux de hémoglobine et de globules blancs chez les poissons exposés au Cd, ce qui indique que cette souche est contre les dysfonctions du système immunitaire induites par le Cd système immunitaire et protège l'état de santé du tilapia du Nil (**Davis et al.,2008** ).

Les chercheurs précédents ont rapporté que les bactéries probiotiques, dont *Lactobacillus.rhamnosus*, *Lactobacillus.plantarum*, et *Bifidobacterium longum* sont capables de fixer les métaux lourds in vitro ( **Halttunen et al.,2003** , **Patel et al.,2017**).

La capacité significative de *Streptococcus.thermophilus* à de réduire les niveaux de cadmium dans le sang des souris après une exposition aiguë, peut être attribuée aux capacités rapides et efficaces de liaison et d'élimination du cadmium de *Streptococcus.thermophilus* et empêcher le transport d'un niveau élevé de Cd dans l'organisme. (**Allam et al.,2018**)

### **III-3-2-Paramètres biochimiques**

D'après les résultats obtenus des paramètres biochimiques trois types de microorganismes à savoir : *Lactobacillus plantarum CNR273*, *Bacillus coagulans* et *Pediococcus pentosaceus GS4* les détails sont résumé dans **le tableau 10**.

D'après Jafarpour et al.,2017 traitement des rats induits par le cadmium avec des régimes des probiotiques a amélioré de manière significative les enzymes hépatiques et les paramètres biochimiques qui ont diminué l'AST, l'ALT, la bilirubine totale, le BUN et l'accumulation de métaux dans le foie et les reins. Une augmentation du poids corporel, des valeurs de SOD sériques et hépatiques par rapport au groupe traité au cadmium.

D'après Dubey et al.,2019 les résultats ont montré que *Pediococcus pentosaceus GS4* fixait efficacement le Cd. *Pediococcus pentosaceus GS4* a amélioré de manière significative l'évacuation fécale du Cd avec un effet de réduction du dépôt tissulaire. Histologiquement, l'intestin induit par le Cd a été l'intestin induit par le Cd s'est trouvé significativement réapprovisionné en lactobacilles, en plus d'une réduction de l'hyperplasie.

**Tableau 10 :** Effets protecteurs des probiotiques sur les paramètres biochimiques contre la toxicité du cadmium.

SI NO	Microorganismes probiotiques	Modèle expérimentale ligne cellulaire	Effets observés avec mécanismes proposés	Références
01	<i>Lactobacillus plantarum</i> CNR273  <i>Bacillus coagulans</i>	Rat	La normalisation des paramètres hépatiques et antioxydants et diminution de l'accumulation de Cd dans les tissus	<b>Jafarpour et al.,2017</b>
02	<i>Pediococcus pentosaceus</i> GS4	Souris	Abrogation de la toxicité chronique du Cd en protégeant le foie et l'intestin ; en excréant le Cd dans les fèces et en diminuant le dépôt dans les tissus	<b>Dubey et al.,2019</b>

Dans la présente étude, deux bactéries probiotiques *Lactobacillus plantarum* CNR273 *Bacillus coagulans* en ont été utilisées pour réduire les effets toxiques du cadmium. Dans cette étude, nous avons observé que les probiotiques pouvaient offrir une protection significative contre la toxicité du cadmium dans l'environnement. La protection contre la toxicité du cadmium in vivo en diminuant le cadmium dans le foie et les reins, et en prévenant ainsi les altérations des niveaux de SOD, ALT, AST, BUN et créatinine (**Jafarpour et al.,2017**).

Chez les souris exposées au Cd, les radicaux oxydants sont plus nombreux et les protéines défensives telles que GSH et SOD sont plus faibles. L'étude actuelle montre que le probiotique *P. pentosaceus* GS4 atténue efficacement la toxicité des organes vitaux tels que le foie, les reins et l'intestin causée par l'exposition au Cd dans un modèle murin. Le site mécanisme à l'origine de cette efficacité protectrice du probiotique *P.pentosaceus* GS4 reflète sa capacité à se lier au Cd qui, à son tour, a réduit la déposition tissulaire et a augmenté le taux de mortalité (**Dubey et al.,2019**).

# *Conclusion*

Plusieurs recherches scientifiques et essais cliniques sont en cours d'expérimentation afin de mieux comprendre les rôles et les bienfaits des probiotiques, que ce soit au niveau prophylactique (prévention) ou thérapeutique.

Les probiotiques ont fait l'objet de nombreuses études visant à améliorer la santé humaine, végétale et animale. Différentes souches probiotiques présentent des effets protecteurs des paramètres hématologiques tels que numération des globules rouges RBC  $7.2 \pm 0.3$  (106/mm<sup>3</sup>), les globules blancs WBC  $10.8 \pm 1.2$  (103/mm<sup>3</sup>), hématicrite HCT  $37.9 \pm 1.0$  (%), l'activité ALAD dans le sang a augmenté de manière significative ( $P < 0,05$ ) dans le groupe traité par 120 mg/kg de *Pb-B. subtilis* à 15 et 30 jours et dans le groupe traité avec 240 mg/kg de *Pb-B. subtilis* aussi à 15 et 30 jours, concentration d'hémoglobine HGB  $12.4 \pm 0.3$  (g/dl-1) et modifier l'activité antioxydante (MDA 147.40b (µg malondialdehyde/g liver) contre la toxicité aiguë des métaux lourds. La supplémentation en probiotiques a rétabli les paramètres biochimiques tels que la fonction rénal et hépatique (les niveaux de SOD et GSH dans le foie étaient significativement augmentés dans les groupes traités par 0,120, et 240 mg/kg de *Pb-B. subtilis* par rapport aux groupes traités par Pb seul ( $P < 0,05$ ). Après 15 jours, l'activité CAT dans le foie a augmenté de manière significative ( $P < 0,05$ ) dans le groupe traité par 240 mg/kg de *Pb-B.subtilis*, tandis qu'à 30 jours, elle a augmenté de façon significative ( $P < 0,05$ ) dans les groupes traités par 120 et 240 mg/kg de *Pb-B.subtilis* par rapport aux groupes traités par Pb seul) liés à la toxicité des métaux lourds, atténué le stress oxydatif, et rétabli la population microbienne intestinale et les activités enzymatiques intestinales.

En outre, elles améliorent la bio-élimination des toxines des métaux lourds de l'organisme et les excrètent hors de l'organisme. Cette étude actuelle revue a indiqué que l'application de probiotiques qui peuvent constituer une bonne approche pour contrecarrer l'effet négatif des métaux lourds et pourrait être un candidat prometteur pour biorémediation.

Ce travail a montré que les probiotiques n'ont pas un effet néfaste sur les paramètres hématologiques et biochimiques. Nous recommandons d'autres études menées sur les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans l'interaction des probiotiques et de l'extrait avec des substances toxiques métaux lourds, comme le plomb, qui sont répandus dans l'environnement.

La supplémentation en probiotiques peut être considérée comme une nouvelle stratégie thérapeutique diététique contre la toxicité des métaux lourds.



# *Références*

## A

- Abdel-Megeed, R. M. (2021).** Probiotics: a Promising Generation of Heavy Metal Detoxification. *Biol Trace Elem Res*, 199(6), 2406-2413. doi: 10.1007/s12011-020-02350-1.
- Abdel-Salam, A. M., Al Hemaïd, W. A., Afifi, A. A., Othman, A. I., Farrag, A. R. H., & Zeitoun, M. M. (2018).** Consolidating probiotic with dandelion, coriander and date palm seeds extracts against mercury neurotoxicity and for maintaining normal testosterone levels in male rats. *Toxicology Reports*, 5, 1069-1077. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.10.013>.
- Abdel-Salam, A. M., Al Hemaïd, W. A., Afifi, A. A., Othman, A. I., Farrag, A. R. H., & Zeitoun, M. M. (2018).** Consolidating probiotic with dandelion, coriander and date palm seeds extracts against mercury neurotoxicity and for maintaining normal testosterone levels in male rats. *Toxicology Reports*, 5, 1069-1077. doi: <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.10.013>.
- Abdulla, M. (2020).** Chapter 13 - Lead. In A. S. Prasad & G. J. Brewer (Eds.), *Essential and Toxic Trace Elements and Vitamins in Human Health* (pp. 181-191): Academic Press.
- Adam, C.A.** The probiotic paradox: live and death cells are biological response modifiers. *Nutrition Research Reviews* 2010. Vol. 23 (1) : 37-46.
- Agrahari, S.; Gopal, K. Retracted:** Fluctuations of certain biochemical constituents and markers enzymes as a consequence of monocrotophos toxicity in the edible freshwater fish, channa punctatus. *Pestic. Biochem. Physiol.* 2009, 94, 5–9. [CrossRef].
- Ait Belgnaoui,** “Influence d’un traitement probiotique (*Lactobacillus farciminis*) sur les altérations de la sensibilité viscérale liées au stress : rôle de la barrière épithéliale colique,” 11-Dec-2006. [Online]. Available: <http://ethesis.inptoulouse.fr/archive/00000470/>. [Accessed: 07-Jan-2020].
- Alexander, B. H., Checkoway, H., Costa-Mallen, P., Faustman, E. M., Woods, J. S., Kelsey, K. T., et al. (1998).** Interaction of blood lead and delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype on markers of heme synthesis and sperm production in lead smelter workers. *Environ. Health Perspect.* 106, 213–216. doi: 10.1289/ehp.98106213.

- Ali, H., Khan, E., & Sajad, M. A. (2013).** Phytoremediation of heavy metals—concepts and applications. *Chemosphere*, 91(7), 869-881.
- Allam NG, Ali EMM, Shabanna S, Abd-Elrahman E (2018)** Protective efficacy of *Streptococcus thermophilus* against acute cadmium toxicity in mice. *Iranian J Pharm Res* 17:695–707.
- Amoskroohs RM, Graham DL, Grace CE, Braun AA, Schaefer TL, Skelton MR (2016)** Developmental stress and lead (Pb): effects of maternal separation and/or Pb on corticosterone, monoamines, and blood Pb in rats. *Neurotoxicology* 54:22–33.
- Anticó, E., Cot, S., Ribó, A., Rodríguez-Roda, I., & Fontàs, C. (2017).** Survey of Heavy Metal Contamination in Water Sources in the Municipality of Torola, El Salvador, through In Situ Sorbent Extraction. *Water*, 9(11), 877.

## **B**

- Branco, V., Aschner, M., & Carvalho, C. (2021).** Chapter Seven - Neurotoxicity of mercury: An old issue with contemporary significance. In M. Aschner & L. G. Costa (Eds.), *Advances in Neurotoxicology* (Vol. 5, pp. 239-262): Academic Press.
- Balzaretti S, Taverniti V, Guglielmetti S, Fiore W, Minuzzo M, Ngo HN (2017)** A novel rhamnose-rich hetero-exopolysaccharide isolated from *Lactobacillus paracasei* DG activates THP-1 human monocytic cells. *Appl Environ Microbiol* 83(3):02702–02716.
- Barbut, Frédéric, et Francisca Joly. 2010.** « Le microbiote intestinal : équilibre et dysbio ». *Hépatogastro- & Oncologie Digestive* 17 (6): 511-20 2008. Vol. 126 (3) : 278-285 (Dolie 2012).
- Beheshti, A., Lalegani, A., Behvandi, F., Safaeiyan, F., Sarkarzadeh, A., Bruno, G., & Amiri Rudbari, H. (2015).** Synthesis and structural characterization of dinuclear Cd<sup>2+</sup>, Hg<sup>2+</sup> and Fe<sup>2+</sup> complexes with neutral bi and tetradentate flexible pyrazole-based ligands. *Journal of Molecular Structure*, 1082, 143-150. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2014.11.008>.
- Berlin, M., Zalups, R. K., & Fowler, B. A. (2015).** Chapter 46 - Mercury. In G. F. Nordberg, B. A. Fowler & M. Nordberg (Eds.), *Handbook on the Toxicology of Metals (Fourth Edition)* (pp. 1013-1075). San Diego: Academic Press.

- Bernardeau, M., Vernoux, J. P., Henri-Dubernet, S. & Guénel M.** Safety assessment of dairy microorganisms: The *Lactobacillus* genus. *International Journal of Food Microbiology* **2008**. Vol. **126** (3) : 278-285
- Biasucci, G., Benenati, B., Morelli, L., Bessi, E., and Boehm, G. (2008).** Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria. *J. Nutr.* 138, 1796S–1800S.
- Biloo AG, Memon MA, Khaskheli SA, et al.** Role of a probiotic *Saccharomyces boulardii* in management and prevention of diarrhoea. *World J Gastroenterol* 2006;12:4557—60.
- Bisanz, J. E., Enos, M. K., Mwanga, J. R., Changalucha, J., Burton, J. P., Gloor, G. B., & Reid, G. (2014).** Randomized open-label pilot study of the influence of probiotics and the gut microbiome on toxic metal levels in Tanzanian pregnant women and school children. *MBio*, 5(5), e01580-01514.
- Blaser M, Bork P, Fraser C, Knight R, Wang J.** The microbiome explored: recent insights and future challenges. *Nature RevMicrobiol* 2013;11:213—7.
- Bnaei, A., Saadat, A., Goli, M. M., McArdle, P., Pourbasheer, E., & Pargolghasemi, P. (2017).** Synthesis, characterization, and molecular structures of Ni(II) and Cd(II) complexes derived from dithiophosphonate. *Heteroatom Chemistry*, 28(3), e21367. doi: <https://doi.org/10.1002/hc.21367>
- Bothe, H., & Słomka, A. (2017).** Divergent biology of facultative heavy metal plants. *Journal of Plant Physiology*.
- Bouhnik Yoram.** Prébiotiques et probiotiques : est-il intéressant de modifier la flore intestinale ? *NAFAS pratique*, vol 4. 2001
- Bourlioux P.** Actualité du microbiote intestinal. *Académie de Pharmacie*. 5 juin 2013.
- Brewer, G. J. (2018).** Chapter Four - Candidate Environmental Factors for the Alzheimer's Epidemic Part 1: The Metals—Aluminum, Lead, Mercury, Zinc, Iron, and Copper. In G. J. Brewer (Ed.), *Environmental Causes and Prevention Measures for Alzheimer's Disease* (pp. 31-47). USA: Academic Press.
- Burgain J., Gaiani C., Jeandel C., Cailliez-grimal C., Revol A.-N., Scher J.** « Maldigestion du lactose : formes cliniques et solutions thérapeutiques ». *Cahier de Nutrition et de Diététique*. septembre 2012. Vol. 47, n°4, p. 201-209.insights

and future challenges. *Nature RevMicrobiol* 2013;11:213—7.intestinale ? NAFAS pratique, vol 4. 2001.

## C

- Campeotto F, Waligora-Dupriet AJ, Doucet-Populaire F, Kalach N, Dupont C, Butel MJ.** Establishment of the intestinal microflora in neonates. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:533—42.
- Chan HWS (1987)** Autoxidation of unsaturated lipids. Autoxidation of unsaturated lipids. Academic Press 1987:384-384.
- Chen, L., Yang, X., Jiao, H., and Zhao, B. (2002).** Tea catechins protect against lead-induced cytotoxicity, lipid peroxidation, and membrane fluidity in HepG2 cells. *Toxicol. Sci.* 69, 149–156. doi: 10.1093/toxsci/69.1.149.
- Cinquin, C.** Développement et validation d'un nouveau modèle de fermentation colique in vitro avec cellules immobilisées. Québec : Thèse de recherche, 2005
- Claesson, M. J., Van Sinderen, D. & O'Toole, P. W.** The genus *Lactobacillus* - a genomic basis for understanding its diversity. *Federation of European Microbiological Societies* 2007. Vol. 269 (1) : 22-28.
- Colado M.C., Hernandez M. & Sanz Y.** Production of bacteriocine-like inhibitory compounds by human fecal *Bifidobacterium* strains. *Journal of Food Protection* 2005. 68:1034-1040.
- Collignon A. et Butel M.J. 2004.** Etablissement et composition de la flore microbienne intestinale. In : « Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive ». Montrouge . John Libbey Eurotext. p 19.
- Collignon A., Sandre C., Barc M.-C.** « *Saccharomyces boulardii* module les propriétés des cellules dendritiques et le déséquilibre du microbiote intestinal après un traitement antibiotique ». *Gastroentérologie Clinique et Biologique*. septembre 2010. Vol. 34, n°4, p. 76-83.
- Corrieu, G. & Luquet, F. M.** Bactéries lactiques : De la génétique au ferment. Paris : Édition Tec et Doc 2008, p. 849.

**Coudeyras.S et Forestier.C** « Microbiote et probiotique impact en santé humaine ».

Canadian Journal of Microbiology 56(8),611-650 ( Définition de probiotique p 628 ).

Doi :10.1139 /W10-52.

## **D**

**Dai J, Zhang L, Du X, Zhang P, Li W, Guo X, Yue H (2018)** Effect of lead on antioxidant ability and immune responses of crucian carp. *Biol Trace Elem Res* 1–8.

<https://doi.org/10.1007/s12011-018-1316-z>.

**Dalmaso G, Cottrez F et al.** *Saccharomyces boulardii* inhibits inflammatory bowel disease by trapping T cells in mesenteric lymph nodes. *Gastroenterology*. 2006 Dec; 131(6): 1812-25.

**Davis A, Maney D, Maerz J (2008)** The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Funct Ecol* 22:760–772.

**Delcenserie, V., D. Martel, M. Lamoureux, J. Amiot, B. Y., and D. Roy.** 2008.

Immunomodulatory effects of probiotics in the intestinal tract. *Current Issues of Molecular Biology* 10:37-54.

**Dennis Kunkel** Microscopy/science Photo Library which was uploaded on October 7th, 2018.

**Djurasevic S, Jama A, Jasnica N, Vujovic P, Jovanovic M, MiticCulafic D, Knezevic Vukcevic J, Cakic-Milosevic M, Ilijevic K, Djordjevic J (2017)** The protective effects of probiotic bacteria on cadmium toxicity in rats. *J Med Food* 20:189–196.

**Djurasevic, S., Todorovic, Z., Pavlovic, S., & Pejic, S. (2019).** Chapter 27 - Cadmium and Fullerenes in Liver Diseases. In R. R. Watson & V. R. Preedy (Eds.), *Dietary Interventions in Liver Disease* (pp. 333-344): Academic Press.

Doi 10.1186/s12906-017-1803-3.

**Dongre NN, Suryakar AN, Patil AJ, et al.** Biochemical effects of lead exposure on systolic & diastolic blood pressure, heme biosynthesis and hematological parameters in automobile workers of north Karnataka (India). *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2011;26:400-406.

- Dortu C., Thonart P.** « Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires ». Revue de Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement. mars 2009. Vol. 13, n°1.
- Dubey. V, Mishra .A.K. Ghosh A.R. and Mandal .B.K. (2019)** Probiotic *Pediococcus pentosaceus* GS4 shields brush border membrane and alleviates liver toxicity imposed by chronic cadmium exposure in Swiss albino mice .Doi:10.1111/jam.14195.
- Dunne C., Omahony L., Murphy L.,Thornton G., Morrissey D., Ohalloran S., Feeney M.,Flynn S.,Fitzgerald G., Daly C., Kiely B., Osullivan G.C.,Shanaham F and Collins J.K(2001).**In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings Am.J.Clin.Nutr.,73: 386-392.
- Dwyana, Z., Haedar, N., Priosambodo, D., & Alam, M. (2019).** *The use of probiotic <sup>21A</sup>Lactobacillus plantarum and Lactobacillus bifementans as antidote of mercury metal (Hg) to the mice Rattus norvegicus.* Paper presented at the Journal of Physics: Conference Series.

## *E*

- Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN et al.** Diversity of the human intestinal microbial flora. Science 2005;308:1635-8. BROBIOTIQUES : Applications thérapeutiques et Effets secondaires 103.

## *F*

- FAO/OMS** “Rapport: Consultation mixte d’experts sur l’évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes.” 01-Oct-2001.(Thèse) FARAH 2020.
- Faroon O, Ashizawa A, Wright S, et al.** ( Toxicological Profile for Cadmium. Atlanta (GA): Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US); 2012 Sep. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK158838/>
- Fatima, G., Raza, A. M., Hadi, N., Nigam, N., & Mahdi, A. A. (2019).** Cadmium in Human Diseases: It's More than Just a Mere Metal. *Indian journal of clinical biochemistry :* *IJCB*, 34(4), 371-378. doi: 10.1007/s12291-019-00839-8.

- Felis G. E., Dellaglio F.** « Taxonomy of Lactobacilli and Bifidobacteria ». Current issues in intestinal microbiology. septembre 2007. Vol. 8, n°2, p. 44-61.
- Fewtrell, L.; Prüss-Üstün, A.; Landrigan, P.; Ayuso-Mateos, J.** Estimating the global burden of disease of mild mental retardation and cardiovascular diseases from environmental lead exposure. Environ. Res. **2004**, 94, 120–133. [CrossRef]
- Fioramonti, J., Theodorou, V. & Bueno, L.** Probiotics: What are they? What are their effects on gut physiology? Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2003. Vol. 17 (5) : 711-724.
- Flora G, Gupta D, Tiwari A.** Toxicity of lead: a review with recent updates. Interdiscip Toxicol (2012) 5:47–58. doi:10.2478/v10102-012-0009-2.
- Flourie B., Nancey S.** « Propriétés fonctionnelles des probiotiques ». Cahiers de Nutrition et de Diététique. avril 2007. Vol. 42, n°HS2, p. 38-44.
- Franks I.** Microbiota: gut microbes might promote intestinal angiogenesis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10(1):3.

## G

- Gabbianelli R, Lupidi G, Villarini M, Falcioni G.** DNA damage induced by copper on erythrocytes of gilthead sea bream *Sparus aurata* and mollusk *Scapharca inaequivalvis*. Arch Environ Contam Toxicol (2003) 45:350–6. doi:10.1007/s00244-003-2171-1.
- Gagnon , M, 2007 :** Role des probiotiques lors d'infections entériques d'origine bactérienne et virale : Analyses in vitro et études in vivo chez des modèles murins. Thèse pour l'obtention du grade de philosophiae . Doctor ( Ph.D) en sciences et technologie des aliments . Université Laval. Québec. 1-155.
- Gálvez A., Lopez R.L., Abriouel H., Valdivia E. & Omar N.B.** Application of bacteriocins in the control of food borne pathogenic and spoilage bacteria. Critical Reviews in Biotechnology 2008, 28: 125-152.
- García-Sánchez, M., & Száková, J. (2016).** Chapter 12 - Biological Remediation of Mercury-Polluted Environments. In P. Ahmad (Ed.), *Plant Metal Interaction* (pp. 311-334): Elsevier.



- Ghazanfarpour E, Fatemi M, Ghandehari F. 2019** Protective Effect of *Lactobacillus fermentum* on Lead-induced Hematological and Body Weight Alterations in Rats. *Iran J Toxicol.* 2019; 13 (3): 15-20.
- Giri SS, Jun JW, Sukumaran V, Park SC.** Evaluation of dietary (*Linn F. Muell.*) as a growth and haemato-immunological modulator in *Labeo rohita*. *Fish Shellfish Immunol* (2017) 68:310–7. doi:10.1016/j.fsi.2017.07.009.
- Giri .SS, Yun .S, Jun .JW, Kim .HJ, Kim. SG, Kang. JW, Kim .SW, Han. SJ, Sukumaran .V and Park .SC 2018** Therapeutic Effect of Intestinal Autochthonous *Lactobacillus reuteri* P16 Against Waterborne Lead Toxicity in *Cyprinus carpio*. *Front. Immunol.* 9:1824. doi: 10.3389/fimmu.2018.01824.
- Giri, S. S., Yun, S., Jun, J. W., Kim, H. J., Kim, S. G., Kang, J. W., . . . Park, S. C. (2018).** Therapeutic Effect of Intestinal Autochthonous *Lactobacillus reuteri* P16 Against Waterborne Lead Toxicity in *Cyprinus carpio*. *Frontiers in Immunology*, 9(1824). doi: 10.3389/fimmu.2018.01824.
- Golalipour MJ, Roshandel D, Roshandel G, et al.** Effect of lead intoxication and D-penicillamine treatment on hematological indices in rats. *International Journal of Morphology.* 2007;25:717-722.
- Gomez, A. M. P. & Malcata F.** *Bifidobacterium* spp. and *Lactobacillus acidophilus*: biological, biochemical, technological and therapeutical properties relevant for use as probiotics. *Trends in Food Sciences & Technology* 1999. Vol. 10 (4-5): 139-157.
- Gonçalves, J. F., Dressler, V. L., Assmann, C. E., Morsch, V. M. M., & Schetinger, M. R. C. (2021).** Chapter Three - Cadmium neurotoxicity: From its analytical aspects to neuronal impairment. In M. Aschner & L. G. Costa (Eds.), *Advances in Neurotoxicology* (Vol. 5, pp. 81-113): Academic Press.
- Gonzalez-Raymat, H., Liu, G., Liriano, C., Li, Y., Yin, Y., Shi, J., . . . Cai, Y. (2017).** Elemental mercury: Its unique properties affect its behavior and fate in the environment. *Environmental Pollution*, 229, 69-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.101>
- Goulet O.** « Un probiotique pas comme les autres : d’une histoire tropicale à des propriétés biologiques et des effets cliniques prouvés ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture.* septembre 2009. Vol. 22, n°6, p. 269-272.

- Gronlund MM, Lehtonen OP, Eerola E, et al.** Fecal microflora in healthy infants born
- Guarner F., Malagelada juan R.** Gut flora in health and disease. *Lancet*, 2003, 361 : 512- 9.
- Guiraud J.-P.** Microbiologie alimentaire. Paris : Dunod, 2003. 651 p.
- Gupta, R. C., Milatovic, D., Lall, R., & Srivastava, A. (2018).** Chapter 31 - Mercury. In R. C. Gupta (Ed.), *Veterinary Toxicology (Third Edition)* (pp. 455-462). USA: Academic Press.

## ***H***

- Halttunen T, Kankaanpää P, Tahvonen R, Salminen S, Ouwehand AC (2003)** Cadmium removal by lactic acid bacteria. *Bioscience & Microflora* 22:93–97. analysis of commensal host / microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001, 291 : 881-4.
- Haskey, N. & Dahl, W. J.** Symbiotic therapy improve quality of life and reduce symptoms in pediatric ulcerative colitis. *Infant, Child & Adolescent Nutrition* 2009. Vol. 1 (1): 88-93.
- Haya J, García A, López-Manzanara C, et al.** Importance of lactic acid in maintaining vaginal health: a review of vaginitis and vaginosis etiopathogenic bases and a proposal for a new treatment. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. **2014**;4:787-799.
- Hegazy AA, Zaher MM, Abd el-hafez MA, et al.** Relation between anemia and blood levels of lead, copper, zinc and iron among children. *BMC Research Notes*. 2010;3:1- 9.
- Hooper L.V., Wong M.H., Thelin A., Hansson L., Falk P.G., Gordon J.I.** Molecular analysis of commensal host / microbial relationships in the intestine. *Science*, 2001, 291 : 881-4.
- Hopkins M. J., Sharp R. et Macfarlane G. T. 2002.** Variation in human intestinal microbiota with age. *Digestive and Liver Diseases*. 34 : 12-1

## ***I***

- Isolauri G., Majamaa H., Arvola T., Rantala I., Virtanen E. et Arvilommi H. 1993.** *Lactobacillus casei* train GG reverses increased intestinal permeability induced by cow milk in suckling rats. *Gastroenterology*.105: 1643- 1650.

- Isolauri E., Kaila M., Mykkanen H., Ling W.H. et Salminen S. 1994.** Oral bacteriotherapy for viral gastroenteritis. *Digestive Diseases and Sciences*. 39 : 2595- 600
- Isolauri E., Pelto L., Nuutila J., Majamaa H., Liluis E.M. et Salminen S. 1997.** Altered expression of IGG and complement receptors indicates a significant role of phagocytes in atopic dermatitis. *G. journal of Allergy and Clinical Immunology*. 99 : 707-13.
- Isolauri E. 2001.** Probiotics in prevention and treatment of allergic disease. *Pediatric Allergy and Immunology*. 12(S14): 56-59

## J

- Jadán-Piedra, C., Crespo, Á., Monedero, V., Vélez, D., Devesa, V., & Zúñiga, M. (2019).** Effect of lactic acid bacteria on mercury toxicokinetics. *Food Chem Toxicol*, 128, 147-153. doi: 10.1016/j.fct.2019.04.001.
- Jafarpour.D , Shekarforoush .S.S, Ghaisari.H.R , Saeed Nazifi .S , Javad Sajedianfard .J and EskandariM.H (2018)** Protective effects of synbiotic diets of *Bacillus coagulans*, *Lactobacillus plantarum* and inulin against acute cadmium toxicity in rats .
- Jahromi .M.F , Liang .J.B , Ebrahimi .R , Soleimani .A.F , Rezaeizadeh .A , Abdullah .N and Shokryadan .P ( 2016)** Protective potential of Lactobacillus species in lead toxicity model in broiler chickens doi:10.1017/S175173111600224X.
- Jancic, S. A., & Stosic, B. Z. (2014).** Chapter Fourteen - Cadmium Effects on the Thyroid Gland. In G. Litwack (Ed.), *Vitamins & Hormones* (Vol. 94, pp. 391-425): Academic Press.
- Jiang, X., Gu, S., Liu, D., Zhao, L., Xia, S., He, X., . . . Ge, J. (2018).** Lactobacillus brevis 23017 Relieves Mercury Toxicity in the Colon by Modulation of Oxidative Stress and Inflammation Through the Interplay of MAPK and NF-κB Signaling Cascades. *Frontiers in microbiology*, 9, 2425-2425. doi: 10.3389/fmicb.2018.02425.
- Jiao, X., Teng, Y., Zhan, Y., Wu, J., & Lin, X. (2015).** Soil heavy metal pollution and risk assessment in Shenyang industrial district, Northeast China. *PloS One*, 10(5), e0127736.

- Joel, S.-F., Torres Jasso, J., Bravo, D., Reyna, M., & Torres-Sánchez, E. (2019).** Effects of Mercury, Lead, Arsenic and Zinc to Human Renal Oxidative Stress and Functions: A Review. *Journal of Heavy Metal Toxicity and Diseases, Vol.4 No.1:2*. doi: 10.21767/2473-6457.10027
- Jomova, K.; Valko, M.** Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology* 2011, 283, 65–87. [CrossRef] [PubMed].
- Jung, M. C. (2008).** Heavy metal concentrations in soils and factors affecting metal uptake by plants in the vicinity of a Korean Cu-W mine. *Sensors*, 8(4), 2413-2423.
- K**
- Kasten-Jolly, J., & Lawrence, D. A. (2019).** Chapter Three - Neuroimmunotoxicology of the heavy metal toxicant lead. In M. Aschner & L. G. Costa (Eds.), *Advances in Neurotoxicology* (Vol. 3, pp. 81-119). USA: Academic Press.
- Kayee, P., Songphim, W., & Parkpein, A. (2015).** Using Thai native moss as bio-adsorbent for contaminated heavy metal in air. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 197, 1037-1042.
- Kheadr, E., Zihler, A., Dabour, N., Lacroix, C., Le Blay, G. & Fliss, I.** Study of the physicochemical and biological stability of pediocin PA-1 in the upper gastrointestinal tract conditions using a dynamic in vitro model. *Journal of Applied Microbiology* 2010. Vol. 109 (1): 54-64.
- Kiarie, E., Bhandari, S., Scott, M., Krause, D. O., & Nyachoti, C. M.** Growth performance and gastrointestinal microbial ecology responses of piglets receiving *Saccharomyces cerevisiae* fermentation products after an oral challenge with *Escherichia coli* (K88). *Journal of Animal Sciences* 2011. Vol. 89 (4) : 1062-1078.
- Kim HC, Jang TW, Chae HJ, Choi WJ, Ha MN, Ye BJ, Kim BG, Jeon MJ, Kim SY, Hong YS. (2015).** Evaluation and management of lead exposure. *Ann Occup Environ Med* 27: 30.
- Kim JH, Kang JC (2014)** The selenium accumulation and its effect on growth, and haematological parameters in red sea bream, *Pagrus major*, exposed to waterborne selenium. *Ecotoxicol Environ Saf* 104(104):96–102.

- Kim JH, Kang JC (2017)** Effects of sub-chronic exposure to lead (Pb) and ascorbic acid in juvenile rockfish: antioxidant responses, MT gene expression, and neurotransmitters. *Chemosphere* 171: 520–527.
- Kim JH, Kang JC (2017)** Toxic effects on bioaccumulation and hematological parameters of juvenile rockfish *Sebastes schlegelii* exposed to dietary lead (Pb) and ascorbic acid. *Chemosphere* 176: 131–140.
- Kim J-H, Kang J-C.** Toxic effects on bioaccumulation and hematological parameters of juvenile rockfish *Sebastes schlegelii* exposed to dietary lead (Pb) and ascorbic acid. *Chemosphere* (2017) 176:131–40. doi:10.1016/j.chemosphere. 2017.02.097.
- Kinoshita, H., Sohma, Y., Ohtake, F., Ishida, M., Kawai, Y., Kitazawa, H., & Kimura, K. (2013).** Biosorption of heavy metals by lactic acid bacteria and identification of mercury binding protein. *Research in Microbiology*, 164(7), 701-709.
- Kobielska, P. A., Howarth, A. J., Farha, O. K., & Nayak, S. (2018).** Metal–organic frame works for heavy metal removal from water. *Coordination Chemistry Reviews*, 358, 92-107.
- Krammer HJ, Kamper H, von Bunau R, et al.** Probiotic drug therapy with E. coli strain Nissle 1917 (EcN). *Z Gastroenterol* 2006; 44(8): 651-656

## L

- Lamidi IY, Akefe IO. (2017).** Mitigate effects of antioxidants in lead toxicity. *Clin Pharmacol Toxicol J* 1: 3.
- Larsen, N., Vogensen, F. K., Gøbel, R. J., Michaelsen, K. F., Forssten, S. D., Lahtinen, S. J., & Jakobsen, M. (2013).** Effect of *Lactobacillus salivarius* Ls-33 on fecal microbiota in obese adolescents. *Clinical Nutrition*, 32(6), 935-940.
- Leahy, S. C., Higgins, D. G., Fitzgerald, G. F. & van Sinderen, D.** Getting better with bifidobacteria. *Journal of Applied Microbiology* 2005. Vol. 98 (6): 1303-1315.
- Lee, S. Y., & Choi, H. J. (2018).** Persimmon leaf bio-waste for adsorptive removal of heavy metals from aqueous solution. *Journal of Environmental Management*, 209, 382-392.
- Lemetais G.,** “Sélection et intégration d’une souche probiotique fonctionnelle dans une matrice sèche,” 2012.

- Lentini, P., Zanolli, L., de Cal, M., Granata, A., & Dell'Aquila, R. (2019).** Chapter 222 - Lead and Heavy Metals and the Kidney. In C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum & Z. Ricci (Eds.), *Critical Care Nephrology (Third Edition)* (pp. 1324-1330.e1321). Philadelphia: Elsevier.
- Leveau J.-Y., Bouix M.** Microbiologie industrielle : les micro-organismes d'intérêt industriel. Paris : Tec & Doc - Lavoisier, 1993. 612 p.
- Li. B, Jin. D, Yu. S, Evivie. S. E , Muhammad. Z , Huo .G et Liu .F (2017)** In Vitro and In Vivo Evaluation of *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* KLDS1.0207 for the Alleviative Effect on Lead Toxicity .DOI: 10.3390/nu9080845.
- Lilis R, Eisinger J, Blumberg W, Fischbein A, Selikoff IJ (1978)** Hemoglobin, serum iron, and zinc protoporphyrin in lead-exposed workers. *Environ Health Perspect* 25(25):97–102.
- Lilly D. M. and Stillwell R. H.,** “Probiotics: Growth-Promoting Factors Produced by Microorganisms,” *Science*, vol. 147, no. 3659, pp. 747–748, Feb. 1965.DOI: 10.1126/science.147.3659.747
- Lin, H.-C., Hao, W.-M., & Chu, P.-H. (2021).** Cadmium and cardiovascular disease: An overview of pathophysiology, epidemiology, therapy, and predictive value. *Revista Portuguesa de Cardiologia*. doi: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.01.009>
- Liu H, Wang S, Yan C, Guo X, Cao Z, Zhang Y (2017)** Dietary administration of *bacillus subtilis*, HAINUP40 enhances growth, digestive enzyme activities, innate immune responses and disease resistance of tilapia, *Oreochromis niloticus*. *Fish & Shellfish Immunology* 60:326–333.

## M

- Majlesi, M., Shekarforoush, S. S., Ghaisari, H. R., Nazifi, S., Sajedianfard, J., & Eskandari, M. H. (2017).** Effect of Probiotic *Bacillus Coagulans* and *Lactobacillus Plantarum* on Alleviation of Mercury Toxicity in Rat. *Probiotics Antimicrob Proteins*, 9(3), 300-309. doi: 10.1007/s12602-016-9250-x
- Manley, K., Han, W., Zelin, G., & Lawrence, D. A. (2018).** Crosstalk between the immune, endocrine, and nervous systems in immunotoxicology. *Current Opinion in Toxicology*, 10, 37-45. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cotox.2017.12.003>.

- Marteau P, Flourie B, Pochart P, Chastang C, Desjeux J.F, Rambaud J.C.** Effect of the microbial lactase (EC3.2.1.23) activity in yoghurt on the intestinal absorption of lactose: An in vivo study in lactase-deficient humans. *British journal of nutrition* Jul 1990. 64: 71-79
- Marteau P.** « Facteurs de contrôle de la flore. Définitions et mode d'action des probiotiques et prébiotiques ». In : Flore microbienne intestinale : physiologie et pathologie digestive. Montrouge : John Libbey Eurotext, 2004. p. 37-58.
- Milatovic, D., Gupta, R. C., Yin, Z., Zaja-Milatovic, S., & Aschner, M. (2017).** Chapter 32 - Manganese. In R. C. Gupta (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)* (pp. 567-581). USA: Academic Press.
- Miller, B. G. (2017).** 11 - Mercury Emissions Reduction. In B. G. Miller (Ed.), *Clean Coal Engineering Technology (Second Edition)* (pp. 539-578). Oxford, Royaume-Uni: Butterworth-Heinemann.
- Miquel G. (2001).** Rapport sur : Les effets des métaux lourds sur l'environnement et la santé. Office Parlementaire d'Evaluation des Choix Scientifiques et Techniques, 261, 346-344.
- Mitsuoka T.** Intestinal flora and aging. *Nut. Rev.*, 1992, 50 : 438-46.
- Monachese M, Burton JP, Reid G. (2012).** Bioremediation and tolerance of humans to heavy metals through microbial processes: A potential role for probiotics? *Appl Environ Microbiol* **78**: 6397–6404.
- Moreau M.C., Hudault S. et Bridonneau C. 1990.** Systemic antibody response to ovalbumin in gnotobiotic C3H/HeJ mice with Bifidobacterium bifidum or Escherichia coli. *Microecology Therapy journal*. 20: 309-12.
- Morisset D, Berjeaud J.M, Hichkson M, Héchard Y.** Bactériocines de bactéries lactiques. In Bactéries lactiques et probiotiques. Lavoisier .2005, Paris. p 113-194
- Mousa HM, Al-Qarawi AA, Ali BH, Abdel Rahman HA, Elmougy SA (2002)** Effect of lead exposure on the erythrocytic antioxidant levels in goats. *Transbound Emerg Dis* 49(10):531.

## N

- Nadgórska–Socha, A., Kandziora-Ciupa, M., Trzęsicki, M., & Barczyk, G. (2017).** Air pollution tolerance index and heavy metal bioaccumulation in selected plant species from urban biotopes. *Chemosphere*, 183, 471-482.
- National Center for Biotechnology Information (2021).** PubChem Compound Summary for CID 5352425, Lead. Retrieved June 12, 2021 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Lead>.
- Ni, M., Li, X., Marreilha dos Santos, A. P., Farina, M., Teixeira da Rocha, J. B., Avila, D. S., . . . Aschner, M. (2017).** Chapter 33 - Mercury. In R. C. Gupta (Ed.), *Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)* (pp. 583-594): Academic Press.
- Nicholson JK, Holmes E, Kinross J, Burcelin R, Gibson G, JiaW, et al.** Host-gut microbiota metabolic interactions *Science* 2012;336.:1262—7.

**Nousiainen J., Javanainen P., Setala J. et Wright A.V., 2004.** Lactic acid bacteria as animal probiotics. In : *Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects* (Salminen S., Wright A.V. et Ouwehand A.). 3e Ed., Marcel Dekker, Inc. New York. 547-560.

## O

- Odewabi, A.O.; Ekor, M.** Levels of heavy and essential trace metals and their correlation with antioxidant and health status in individuals occupationally exposed to municipal solid wastes. *Toxicol. Ind. Health* 2016. [CrossRef] [PubMed].
- O'Hara, A. M. & F. Shanahan.** The gut flora as a forgotten organ. *EMBO Rep* 2006, 7, 688-93.
- Okoro, K.I.; Igene, J.O.; Ebabhamiegbho, P.A.; Evivie, S.E.** Lead (Pb) and cadmium (Cd) levels in fresh and smoke-dried grasscutter (*Thryonomis swinderianus* Temminck) meat. *Afr. J. Agric. Res.* **2015**, 10, 3116–3122.
- Olivier, M. (2020).** *Chimie de l'environnement*. Canada: Lab Éditions.
- Orr, S. E., & Bridges, C. C. (2017).** Chronic kidney disease and exposure to nephrotoxic metals. *Int J Mol Sci*, 18(5), 1039



**P**

- Paquette I.** Étude et évaluation d'une matrice protéique pour la protection de bactéries probiotiques.[thèse] Maîtrise en sciences et technologie des aliments. Québec, Canada , 2013.
- Parada, J. L., Caron, C. R., Medeiros, A. B. P. & Soccol, C. R.** Bacteriocins form lactic acid bacteria: Purification, properties and uses as Biopreservatives. Brazilian Archives of Biology and Technology an International Journal 2007. Vol. 50 (3) : 521- 542.
- Patel A, Aparna SV, Shah N, Verma DK (2017)** Lactic acid bacteria as metal quenchers to improve food safety and quality. AgroLife Scientific J 6:146–154.
- Patra, R.; Swarup, D.** Effect of lead on erythrocytic antioxidant defence, lipid peroxide level and thiol groups in calves. Res. Vet. Sci. 2000, 68, 71–74. [CrossRef] [PubMed].
- Pei, Z., E. J. Bini, L. Yang, M. Zhou, F. Francois & M. J. Blaser.** Bacterial biota in the human distal esophagus. Proc Natl Acad Sci U S A 2004, 101, 4250-5.
- Perdigon G., DeMacias M.E., Alvarez S., Oliver G. et De Ruiz Holgado A.P. 1998.** Systemic augmentation of the immune response in mice by feeding fermented milks with Lactobacillus casei and Lactobacillus acidophilus. Immunology. 63: 17- 23.
- Piquepaille C.** Place des probiotiques dans le traitement de diverses pathologies intestinales [Thèse].Pharmacie .Limoge .2013 .183p
- Pourret, O., & Bollinger, J. C. (2018).** ``Heavy metal"-What to do now: To use or not to use?. Science of the Total Environment, 610, 419-420.
- Pratap HB (2008)** Effects of ambient and dietary cadmium on haematological parametres in Oreochr
- « **Prébiotiques et probiotiques** : facteurs clé de l'équilibre intestinal ». **Les infos de l'AFMO** (Association Française de Médecine Orthomoléculaire). janvier 2007. n°9, p. 6.

## Q

**Quevrain E., Seksik P.** « Microbiote intestinal : de la diarrhée post-antibiotiques aux maladies inflammatoires intestinales ». La Presse Médicale. janvier 2013. Vol. 42, n°1, p. 45-51.

## R

**Raghuvanshi, R., Chaudhari, A., & Kumar, G. N. (2016).** Amelioration of cadmium- and mercury-induced liver and kidney damage in rats by genetically engineered probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 producing pyrroloquinoline quinone with oral supplementation of citric acid. *Nutrition*, 32(11), 1285-1294. doi: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.03.009> **Robin J. and A. Rouchy,** “Les probiotiques.” Centre d’étude et de développement de la nutrithérapie, Juin-2011

**Ramachandra, T. V., Sudarshan, P. B., Mahesh, M. K., & Vinay, S. (2018).** Spatial patterns of heavy metal accumulation in sediments and macrophytes of Bellandur wetland, Bangalore. *Journal of Environmental Management*, 206, 1204-1210.

**Rambaud, J., Buts, J., Corthier, G., & Flourié, B.** Flore microbienne intestinale. PARIS: John Libbey Eurotext 2004.

**Rampal P.** « Les levures : classification, propriétés, utilisations technologiques et thérapeutiques ». *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*. 1996. Vol. 9, n°3, p. 185-186.

**Ranathunga, L. N., & Esakkimuthu, M. (2017).** A review on toxicity of heavy metals due to intake of contaminated bovine milk. *Archives of Agriculture and Environmental Science*, 2(3), 244-246.

**Rastall r. A., Gibson G. R., Gill H. S., Guarner F., Klaenhammer T. R., POT B et al.** Modulation of the microbial ecology of the human colon by probiotics, prebiotics and synbiotics to enhance human health : an overview of enabling science and potential applications . *FEMS Microbiology Ecology*. février 2005. Vol. 52, n°2, p. 145–152.

**Reckziegel P, Dias VT, Benvegnú DM, Boufleur N, Barcelos RCS, Segat HJ (2016)**

Antioxidant protection of gallic acid against toxicity induced by Pb in blood, liver and kidney of rats. *Toxicol Rep* 3(C):351–356.

**Reid, G., Sanders, M.E., Gaskins, H.R., Gibson, G.R., Mercenier, A., Rastall, R., et al.**

**2003.** New scientific paradigms for probiotics and prebiotics. *J. Clin. Gastroenterol.* 37(2) : 105–118. doi:10.1097/00004836-200308000-00004. PMID:12869879.

**Reynders H, Van Campenhout K, Bervoets L, Coen De, Blust R (2006)** Dynamics of

cadmium accumulation and effects in common carp (*Cyprinus carpio*) during simultaneous exposure to water and food (*Tubifex tubifex*). *Environ Toxicol Chem* 25:1558–1567.

## S

**Salminen S., Isolauri E., Onnela T.** Gut flora in normal and disordered states.

*Chemotherapy*, 1995, 41 (suppl I) : 5-15.

**Sanchez, T. (2018).** Effects of mercury, lead, arsenic and zinc to human renal oxidative stress and functions: a review. *Arch Med*, 4(1), 2.

**Schlesinger, W. H., & Bernhardt, E. S. (2020).** Chapter 13 - The Global Cycles of Sulfur and Mercury. In W. H. Schlesinger & E. S. Bernhardt (Eds.), *Biogeochemistry (Fourth Edition)* (pp. 509-526): Academic Press

**Schwartz A, Gruhl B, Lobnitz M, et al.** Development of the intestinal bacterial composition in hospitalized preterm infants in comparison with breast-fed, fullterm infants. *Pediatr Res* 2003; 54:393-9

**Scimat.** *Lactococcus Lactis* is a photograph which was uploaded on April 12th, 2016.

**Sebastian, A., Nangia, A., Prasad, M. N. V., Rattanapolsan, L., & Nakbanpote, W.**

**(2019).** Chapter 2 - Cadmium Toxicity and Tolerance in Micro- and Phytobiomes. In M. Hasanuzzaman, M. N. V. Prasad & M. Fujita (Eds.), *Cadmium Toxicity and Tolerance in Plants* (pp. 19-46): Academic Press.

**Seignalet, J.** L'alimentation ou la troisième médecine. Paris: François-Xavier de Guibert.

2004 (Ezzariga 2015).

- Sherman, P. M., Ossa, J. C. & Jonhson-Henry, K.** Unraveling Mechanisms of Action of Probiotics. *Nutrition in Clinical Practice* 2009, Vol. 24 (1) : 10-14.
- Smith E.A., Mac Farlane G.T.** Enumeration of human colonic bacteria producing phenolic and indolic compounds : Effects of pH, carbohydrate availability and retention time on dissimilatory aromatic aminoacid metabolism. *J. Appl. Bacteriol.*, 1996, 81 : 288- 302.
- Sommer F, Backhed F.** The gut microbiota – masters of host development and physiology. *Nat Rev Microbiol* 2013;11: 227—38.
- Stiles, M. E.** Biopreservation by lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwenhoek* 1996. Vol. 70 (2-4) : 331-345.
- Sugita, M. (1978).** The biological half-time of heavy metals. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 41, 25–40. doi: 10.1007/bf00377797.

## T

- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Patlolla, A. K., & Sutton, D. J. (2012).** Heavy metal toxicity and the environment. In *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology*, 133-164. Springer, Basel.

## U

- Upadhyay, K., Viramgami, A., Pagdhune, A., Balachandar, R., & Sarkar, K. (2021).** Hematological and cardiovascular effects of chronic low level lead exposure: A study on e-waste recyclers. *Clinical Epidemiology and Global Health*, 9, 269-274. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cegh.2020.09.009>

## V

- Vandenplas Y, Huys G, Daube G (2015)** Probiotics: an update. *J Pediatr* 91:6–21.
- Vanderpool C., Yan F., Polk D. B.** « Mechanisms of probiotic action: implications for therapeutic applications in inflammatory bowel diseases ». *Inflammatory Bowel Diseases*. Novembre 2008. Vol. 14, n°11, p. 1585–1596.
- Veiga, P., Pons, N., Agrawal, A., Oozeer, R., Guyonnet, D., Brazeilles, R., . . . Whorwell, P. (2014).** Changes of the human gut microbiome induced by a fermented milk product. *Sci Rep* 4: 6328.

- Ventura M., Van Sinderen D., Fitzgerald G. F., & Zink R.** Insights into the taxonomy, genetics and physiology of bifidobacteria. *Antonie van Leeuwenhoek* 2004. 86: 205-223.
- Vijayavel, K.; Balasubramanian, M.P.** Fluctuations of biochemical constituents and marker enzymes as a consequence of naphthalene toxicity in the edible estuarine crab *Scylla serrata*. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2006, 63, 141–147. [CrossRef] [PubMed]
- Villarruel G, Rubio DM, Lopez F, Cintioni J, Gurevech R, Romero G, Vandenplas Y.** *Saccharomyces boulardii* in acute childhood diarrhoea: a randomized, placebo-controlled study. *Acta Paediatr.* 2007 Apr; 96(4): 538-41
- W**
- Wallace, T. D., Bradley, S., Buckley, N. D. & Green-Johnson, J. H.** Interactions of lactic acid bacteria with human intestinal epithelial cells: Effects on cytokine production. *Journal of Food Protection* 2003. Vol. 66 (3) : 466-472
- Wealleans, A. L., and J. C. Litten-Brown.** The potential of probiotics as in-feed growth enhancers for swine. *Food Science and Technology Bulletin: Functional Foods* 2010. 7:65-75.
- WGO** (World Gastroenterology Organisation), “Probiotiques et prébiotiques.” mai-2008.
- WGO**, Probiotiques et Prébiotiques (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines),” Oct. 2011.
- Wang, G., and Fowler, B. A. (2008).** Roles of biomarkers in evaluating interactions among mixtures of lead, cadmium and arsenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 233, 92–99. doi: 10.1016/j.taap.2008.01.017.
- Whorwell P. J., Altringer L., J. Morel, Y. Bond, D. Charbonneau, L. O'Mahony, B. Kiely, F. Shanahan, E. M.M. Quigley** “Efficacy of an encapsulated probiotic *Bifidobacterium infantis* 35624 in women with irritable bowel syndrome,” *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 101, no. 7, pp. 1581–1590, Jul. 2006. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2006.00734.x

**Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR (2017)** Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus HN001* may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr* 117(6):804–813.

## Y

**Yan FJ, Tian XL, Dong SL, Fang ZH, Yang G (2014)** Growth performance, immune response, and disease resistance against *Vibrio splendidus*, infection in juvenile sea cucumber *Apostichopus japonicus*, fed a supplementary diet of the potential probiotic *Paracoccus marcusii* DB11. *Aquaculture* 420-421(2): 105–111.

**Yin, R., Zhai, Q., Yu, L., Xiao, Y., Wang, G., Yu, R., et al. (2016)**. The binding characters study of lead removal by *Lactobacillus plantarum* CCFM8661. *Eur. Food Res. Technol.* 242, 1621–1629. doi: 10.1007/s00217-016-2661-9.

**Yin.Y, Yue.X, Zhang.D ,Zhang.P, Abdallah.A, Yin.Y, Cai.Y, Li.Y 2018** Study of Bioaccumulation, Hematological Parameters, and Antioxidant Responses of *Carassius auratus gibelio* Exposed to Dietary Lead and *Bacillus subtilis*.

## Z

**Zanello G, Meurens F, Berri M, Salmon H.** *Saccharomyces boulardii* effects on gastrointestinal diseases. *Curr Issues Mol Biol* 2008;11:47 58.

**Zare, E. N., Motahari, A., & Sillanpää, M. (2018)**. Nanoadsorbents based on conducting polymer nanocomposites with main focus on polyaniline and its derivatives for removal of heavy metal ions/dyes: A review. *Environmental Research*, 162, 173-195.

**Zhai .Q, Yang.L, Zhao.J, Zhang.H, Tian.F and Chen W 2018** Protective Effects of Dietary Supplements Containing Probiotics, Micronutrients, and Plant Extracts Against Lead Toxicity in Mice. *Front. Microbiol.* 9:2134. doi: 10.3389/fmicb.2018.02134.

- Zhai Q, Yu L, Li T, Zhu J, Zhang C, Zhao J, Zhang H, Chen W (2017)** Effect of dietary probiotic supplementation on intestinal microbiota and physiological conditions of Nile tilapia (*Oreochromis niloticus*) under waterborne cadmium exposure. *Antonie Van Leeuwenhoek* 110:501–513.
- Zhai, Q., Cen, S., Jiang, J., Zhao, J., Zhang, H., & Chen, W. (2019).** Disturbance of trace element and gut microbiota profiles as indicators of autism spectrum disorder: a pilot study of Chinese children. *Environmental research*, 171, 501-509.
- Zhai, Q., Narbad, A., and Chen, W. (2015).** Dietary strategies for the treatment of cadmium and lead toxicity. *Nutrients* 7, 552–571. doi: 10.3390/nu7010552.
- Zhang, H., Li, Y., Luo, Y., & Christie, P. (2015).** Anthropogenic mercury sequestration in different soil types on the southeast coast of China. *Journal of Soils and Sediments*, 15(4), 962-971. doi: 10.1007/s11368-015-1062-1
- Zoghi, A., Khosravi-Darani, K., & Sohrabvandi, S. (2014).** Surface binding of toxins and heavy metals by probiotics. *Mini Rev Med Chem*, 14(1), 84-98.