

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE DES ORGANISMES

Laboratoire Physio-Toxicologie, Pathologie Cellulaires et Moléculaires- Biomolécules

N°/SNV/2022

THÈSE

Présentée par

BOULILA ISMAHENE

Pour l'obtention du Diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: BIOLOGIE CELLULAIRE ET PHYSIO-TOXICOLOGIE

THÈME

**EFFETS REPROTOXIQUES DU NICKEL CHEZ LA RATE
GESTANTE WISTAR**

Soutenu publiquement le/...../2022

DEVANT LE JURY

Président	Pr. SAIDI MAHDIA	Université de BATNA 2
Rapporteur	Pr. ADJROUD OUNASSA	Université de BATNA 2
Examineurs	Pr. AMEDDAH SOUAD	Université de Constantine 1
	Pr. BOUAROUDJ MOHAMED	Université de BATNA 2
	Pr. MENAD AHMED	Université de Constantine 1

Année universitaire : 2021-2022

Remerciements

En premier lieu, je remercie Dieu tout puissant et miséricordieux qui m'a donné la force et la patience d'aboutir à ce travail fructueux.

*Au terme de cette recherche, Je tiens tout particulièrement et chaleureusement à remercier mon enseignante et mon encadreur **Adjroud Ounassa**, professeure à la faculté des sciences de la nature et de la vie, département de biologie, Université de Batna 2, Je vous suis très reconnaissante de m'avoir aidé tout le long de ce travail et de m'avoir accueilli dans votre laboratoire de recherche *Physio-Toxicologie, Pathologie Cellulaires et Moléculaires –Bio molécules(LPTPCMB)*. Merci pour vos orientations, vos suggestions, vos précieux conseils, votre compréhension et votre infatigable dévouement, Merci professeure, je vous respecte, je vous estime et je vous aime, que dieu vous protège.*

*J'ai un grand plaisir à remercier Madame **Saidi Mahdia**, Professeure à l'université de Batna-2 et la responsable du service d'hématologie au centre anti- cancer (CAC) à Batna de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Un très grand merci pour ta gentillesse professeure, Hommage respectueux.*

*J'exprime mon estime sincère remerciements aux membres de mon jury : Madame **Ameddah Souad** Professeure à l'université de Constantine, Monsieur **Bouarroudj Mohamed** Professeur à l'université de Batna-2 et chef de service à la maternité de Bouattoura et Monsieur **Menad Ahmed** Professeur à l'université de Constantine, qui m'ont fait l'honneur de juger ce travail de thèse ainsi que d'avoir pris le temps de lire attentivement ce manuscrit et de me faire ainsi bénéficier de leurs compétences et de leurs connaissances, Remerciements respectueux.*

*À tout bien, tout honneur. Je remercie profondément le Professeur **Meziane. Toufik** pour m'avoir accueilli dans son laboratoire de recherche ; environnement, santé et production animale (ESPA). Au niveau de l'université de Batna 1 département vétérinaires. Vous êtes un professeur au sens propre du terme.*

*Je tiens à remercier énormément Docteur **Salim Gasmi** de m'avoir donné l'opportunité de travailler dans son laboratoire de toxicologie au niveau de l'université Larbi Tebessi-tebessa, un grand merci pour sa gentillesse et surtout pour son humanité.*

*Je remercie vivement tous les ingénieurs du laboratoire d'anatomie pathologique de CHU de Batna et également mademoiselle **Yasmine ouahabai** ingénieure au laboratoire de technique SAA au niveau du CRAPC. Merci pour l'assistance, et le bon comportement.*

*Un grand merci également aux professeur **Mehennaouismail Allah Yarahmou**, professeur **Benoune Omar**, Docteur **Sellaoui sassia** et Docteur **Arab hadda** ; des enseignants au niveau de département des sciences vétérinaire et agronomique, Université de Batna 1 pour leurs conseils et les informations scientifiques et ainsi pour leur gentillesse et aides introuvables ces jours.*

*Je tiens à exprimer tous mes remerciements aux ingénieurs du laboratoire (ESPA). **Souad, Samia et Assia**. Merci pour vos conseils et nos nombreuses discussions. Merci d'avoir été là, de m'avoir écoutée et réconfortée quand le moral était bas.*

Dédicace

C'est avec une profonde gratitude et sincères mots, que je dédie ce modeste travail ; À Mes très chers parents Boubakeur et Farida à qui je dois tout dans la vie, ceux qui m'ont élevé et inculqué en moi les bonnes valeurs de la vie, ceux que tous les mots ne suffisent pour leur exprimer mon amour et ma gratitude,

Je leur souhaite longue vie, santé, tranquillité, et bonheur inchallah. J'espère que jamais je ne la décevrais et que dieu m'aide à leur rendre au moins un peu de ce qu'ils m'ont donné.

À mon mari Abbes pour Ton amour, ta compréhension, ta patience, tes encouragements, tes sacrifices et ta tendresse m'ont permis d'en arriver là, merci pour ta présence à mes côtés, merci pour ton soutien à chaque instant pendant les bons moments comme pendant les autres. Mon âme tu es toute ma vie, que dieu te protège.

À mes petits anges Mohamed safouane et Ahmed rakane, mes princes et l'amour de ma vie, rien que vos sourires me remplissent de joie et me font oublier les obstacles et les problèmes, merci pour votre innocence.

À mon très cher frère Aymen, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, ta présence est une source et une force.

À mes chères sœurs Lilia, Manel et Lamis et leurs maris, Je leur souhaite une vie pleine de joie et de santé .Sans oublier les petits enfants ; Rahaf, Assil, fares, Raid, Housseem, Rayhan, Rafif et Razan.

À toute ma grande famille Boulila et Hamouda sans exception.

À Mes très chères amies Ismahene, Lwiza, Chahrazed, Naima, Zakia et Mansoura, Merci pour m'avoir encouragé et pour la propre amitié.

Résumé

Le but de cette recherche était d'étudier les effets nocifs du nickel durant la gestation et d'examiner le rôle antioxydant du chlorure de zinc ($ZnCl_2$) et du sélénium (Se) chez des rates pré-implantées *Albinos Wistar*.

60 rates *Albinos Wistar* dont le poids corporel varie entre 180-200 g sont réparties en 5 groupes de 12 rates chacun recevant les différents traitements par voie sous-cutanée (s.c) au 3^{ème} jour de gestation pendant la phase de pré-implantation. Un groupe témoin, le 2^{ème} groupe traité par le $NiCl_2$, le 3^{ème} reçoit le $NiCl_2$ associé avec le $ZnCl_2$, le 4^{ème} reçoit le $NiCl_2$ avec le Se et le 5^{ème} groupe reçoit les 3 composés ensemble.

Nos résultats expérimentaux ont montré que l'administration de $NiCl_2$ a induit une diminution de la concentration plasmatique en œstradiol 17- β (E_2), progestérone (prog) et l'hormone chorionique gonadotrope (β -HCG), une altération des paramètres de développement et du poids corporel maternel. Aussi, une bioaccumulation du nickel qui a entraîné des dommages de la structure histologique suivis par une perturbation du taux de glutathion (GSH), de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx), et du taux de malondialdéhyde (MDA) sont induits par le $NiCl_2$ au niveau de l'utérus, du placenta et des ovaires.

Par contre, la supplémentation des rates gestantes au zinc et/ ou le sélénium en présence du $NiCl_2$ entraîne une restauration des concentrations des hormones sexuelles et des paramètres de développement, une réduction de la bioaccumulation du nickel et des dommages structurels ainsi qu'une amélioration des biomarqueurs du stress oxydant induits par le nickel.

Cette investigation montre que, le nickel administré pendant la phase de la préimplantation a perturbé l'issue de la gestation chez la rate. Par contre la présence de zinc et de sélénium a contrebalancé les effets reprotoxiques du nickel.

Mots clés : stress oxydant, toxicité reproductive, développement, hormones sexuelles, rate gestante, chlorure de nickel, chlorure de zinc, sélénium.

المخلص

الهدف من هذا البحث دراسة الاثار الضارة للنكل اثناء الحمل و فحص دور مضادات الأوكسدة لكلوريد الزنك و السيلينيوم عند الجرذان من سلالة *Albinos Wistar* خلال مرحلة ما قبل التعشيش.

ستون جرذان من سلالة *Albinos Wistar* يتراوح وزن جسمهم بين 180-200 غ وزعوا على خمسة أقسام كل قسم يحوي 12 جرذاً وتتلقى كل منها العلاجات المختلفة عن طريق الحقن تحت الجلد، في اليوم الثالث من الحمل خلال مرحلة ما قبل التعشيش، مجموعة تعتبر كشاهد، المجموعة الثانية تتلقى كلوريد النكل، المجموعة الثالثة تستقبل كلوريد النكل وكلوريد الزنك، المجموعة الرابعة تستقبل كلوريد النكل مع السيلينيوم وتتلقى المجموعة الخامسة المركبات الثلاثة معا .

أظهرت نتائجنا التجريبية أن إعطاء كلوريد النكل ، أدى إلى انخفاض في تركيز البلازما لكل من الأستروجين، البروجيستيرون وهرمون موجهة الغدد التناسلية المشيمية، اضطراب مؤشرات النمو ووزن الجرذان الحوامل، بالإضافة الى التراكم البيولوجي للنكل الذي يسبب أضراراً بنيوية نسيجية يتبعه اضطراب في مستوى الجلوتاثيون (GSH) ، والنشاط الأنزيمي للجلوتاثيون بيروكسيداز (GPx) ، ومستوى مالونديالديهيد (MDA) الناجمة عن $NiCl_2$.

بينما، تلقي الجرذان الحوامل مكملات الزنك و / أو السيلينيوم مع وجود كلوريد النكل يؤدي إلى تعديل فيتركيز الهرمونات الجنسية ومؤشرات النمو، انخفاض في التراكم البيولوجي للنكل و الأضرار البنيوية وكذلك تحسين المؤشرات الحيوية للإجهاد التأكسدي الناجمة عن النكل.

يبين هذا التحقيق ان النكل المعطى خلال مرحلة ما قبل التعشيش قام باضطراب الحمل عند الجرذان، من ناحية أخرى، أدى وجود الزنك والسيلينيوم إلى موازنة تأثيرات السمية التناسلية للنكل.

الكلمات الدالة: الإجهاد التأكسدي، السمية التناسلية، النمو، الهرمونات الجنسية، الجرذان الحوامل، كلوريد النكل، كلوريد الزنك، السيلينيوم.

Abstract

The aim of this study was to investigate the harmful effects of nickel during pregnancy and examined the antioxidant role of zinc chloride (ZnCl_2) and selenium (Se) in pre-implanted *Albino Wistar* rats.

60 female Albino Wistar Rats with a body weight of between 180-200 g are divided into 5 groups of 12 rats in each group receiving the different treatments by the subcutaneous (s.c) on the 3rd day of gestation during the pre-implantation phase. A control group, the 2nd group is treated with NiCl_2 , the 3rd receives NiCl_2 associated with ZnCl_2 , the 4th receives NiCl_2 with Se and the 5th group receives the 3 compounds together.

Our experimental results showed that the administration of NiCl_2 induced a decrease in the plasma concentration of estradiol 17- β (E2), progesterone (prog) and hormone chorionic gonadotropic (β -HCG), altered developmental parameters and maternal body weight. Also, the nickel bioaccumulation leads to damage to the histological structure followed by a disturbance in the level of glutathione (GSH), the enzymatic activity of glutathione peroxidase (GPx), and the level of malondialdehyde (MDA) are induced by NiCl_2 in the uterus, placenta and ovaries.

However, supplementation of pregnant rats with zinc and/or selenium in the presence of NiCl_2 lead to restoration of the concentrations of sex hormones and developmental parameters, reduction of nickel bioaccumulation and structural damage, as well as improvement of oxidative stress biomarkers induced by nickel.

This investigation shows that nickel administered during the preimplantation phase disturbed the outcome of gestation in rats. On the other hand, the presence of zinc and selenium counterbalanced the reprotoxic effects of nickel.

Keywords: oxidative stress, reproductive toxicity, development, sex hormones, pregnant rats, nickel chloride; selenium; zinc chloride.

Liste des abréviations

AC : l'adénylylcyclase

ADN : Acide désoxyribonucléique

ARN : Acide ribonucléique

CAT : catalase

Cd : cadmium.

Cr : chrome.

Cu/Zn-SOD : Superoxyde dismutase aux ions cuivre et zinc

Cyt C: Cytocrome C.

DBD: DNA binding domain

DTNB: l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque

E₂: œstrogène

EDTA : Acide Ethylène Diamine Tétra Acétique

eNOS : endothéliall'oxyde nitrique synthase

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

FADD: Fas-Associated protein with Death Domain

FAS:first apoptosis signal

FASL:Fas Ligant

FSH : hormone folliculo-stimulante.

GPX : La Glutathion peroxydase

GR : Glutathion réductase

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxydé

GST : Glutathion S-transférase

H₂O₂ : Le peroxyde d'hydrogène

HCG : hormone chorionique gonadotrope

L'apoER2 : Apolipoprotein E Receptor 2

L'Aro-B : L'aromatase B

LBD : ligand binding domain

LH : hormone lutéinisante.

LOOH : Hydroxyde lipidique

LPO : Les peroxydes lipidiques.

MDA : Le Malondialdéhyde

NADPH : Nicotinamide dinucleotide phosphate.

Ni : Nickel

Ni(CH₃CO₂)₂ : Acétate de nickel.

Ni²⁺ : ion de nickel.

Ni₃S₂ / Sulfure de nickel.

NiCl₂ : Chlorure de nickel.

NiCl₂, 6H₂O : chlorure de nickel hexahydraté.

NiCO₃ : Carbonate de nickel.

NiO : Oxyde de nickel.

NiSO₄, 6H₂O : Sulfate de nickel hexahydraté

O₂^{•-} : Radical superoxyde (anion superoxyde)

OH[•] : Radical hydroxyle

p53 : Tumorprotein 53

PARP : Poly ADP-ribose polymerase

Pb : plomb.

Pc : poids corporel

PIP2 : La phospholipase C-dépendante inositol phosphate

PKC: protéine Kinase C

PLC: phospholipase C

Prog: progestérone

ROS: Reactive oxygen species

SAA : Spectrométrie d'absorption atomique

Se : Sélénium.

SeCyst : Sélénocystéine

SeMet : Sélénométhionine

SHR : récepteur de l'hormone stéroïdienne

SOD : Superoxyde dismutase

STAR : protéine régulatrice aiguë stéroïdogénèse

TBA: l'acide thiobarbiturique

TCA: l'acide trichloro-acétique

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TrxR : Thiorédoxine réductase

Vit A : vitamine A

Vit C : Vitamine C

Vit E : Vitamine E.

Zn : le zinc.

Zn²⁺ : ion de zinc.

ZnCl₂ : chlorure de zinc.

ZnNO₃ : nitrate de zinc.

ZnO: oxyde de zinc.

ZnS : sulfure de zinc.

ZnSO₄ : sulfate de zinc

Table des matières

Liste des abréviations	
<i>Introduction Générale</i>	1
1 .Rappel anatomo-histologique des organes reproducteurs de la rate.....	5
1.1. L'utérus	5
1.2. Le placenta	6
1.3. Les ovaires	8
2. Les hormones sexuelles de la femelle gestante	9
2.1. Les hormones stéroïdiennes	9
2.1.1 Synthèses des œstrogènes et de progestérones.....	9
2.1.2 Mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes sexuelles	10
2.1.3. La structure des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes.....	12
2.2 L'hormone gonadotrophine chorionique.....	14
2.2.1. Structure et Synthèse de l'HCG	14
2.2.2. Mécanisme d'action de HCG	15
1. Généralités sur le nickel	18
2. Les principales formes du nickel	18
3. Les sources d'exposition	18
a) L'eau potable.....	19
b) L'air.....	19
c) Le sol.....	19
d) Les aliments.....	19
e) Les objets nickelés	20
f) La cigarette et la fumée	20
4. Propriétés physicochimiques	20
5. Toxicocinétique du nickel	22
5.1 L'absorption	22
5.1.1. Voie respiratoire.....	22
5.1.2 Voie gastro-intestinale.....	23
5.1.3. Voie dermique	23
5.2. Distribution	23
5.3. Métabolisme.....	23
5.4. Elimination.....	24
6. Les effets toxiques du nickel sur l'organisme	24

6.1. Effets du nickel sur le système hépatique	24
6.2. Effets du nickel sur le système respiratoire.....	25
6.3. Effets du nickel sur le système cardiovasculaire.....	25
6.4. Effets du nickel sur le système immunitaire	25
6.5. Effets du nickel sur le système rénal	26
6.6 Effets hématotoxique du nickel.....	26
6.7. Effets du nickel sur le système endocrinien	26
6.8. Effets du nickel sur le système nerveux	27
6.9. Effets du nickel sur le système reproducteur femelle.....	27
6.10. Effets du nickel sur le développement du fœtus et la tératogenecité	28
6.11. Effets du nickel sur le système reproducteur mâle.....	28
6.12. Effets épigénétique du nickel	29
6.13. Effets génotoxiques du nickel	29
6.14. Effets cancérogènes du nickel.....	30
6.15. L'apoptose induite par le nickel.....	31
1. Le zinc	34
1.1. Généralités sur le zinc	34
1.2. Rôle physiologique du zinc	34
1.3. Métabolisme du zinc	34
1.3.1. L'absorption du zinc.....	34
1.3.2. Distribution et métabolisme	35
1.3.3 Excrétion	36
1.4. Rôle du zinc dans le système immunitaire	36
1.5. Rôle du zinc durant la gestation	37
1.6. Action détoxifiante et anti -oxydante du zinc.....	37
1.7. Action anti-apoptotique du zinc	38
2. Le sélénium	38
2.1. Généralités sur le sélénium	39
2.2. Rôle physiologique du sélénium	40
2. 3. Mécanisme d'action du sélénium.....	40
2.4. Métabolisme du sélénium.....	42
2.4.1. L'absorption du sélénium.....	42
2.4.2. Distribution et métabolisme	42
2.4.3. Excrétion	42
2.5. Rôle du sélénium dans la reproduction chez la femelle	42
2.6. Rôle du sélénium dans la reproduction chez le mâle	43

2.7. Action détoxifiante des métaux oxydants	43
2.8. Action antioxydante du sélénium	44
2.9. Rôle du sélénium dans l'apoptose	45
1. Pro oxydant.....	47
2. Les antioxydants	47
3. Le stress oxydant	47
4. Les Principaux éléments pro oxydants	48
5. Les dommages moléculaires et cellulaires causés par le stress oxydant	50
5.1. L'Oxydation de l'ADN	50
5.2. Oxydation des glucides	51
5.3. Oxydation des protéines	51
5.4. Peroxydation lipidique	51
6. Mécanismes de défense antioxydante.....	52
6.1. Système antioxydant enzymatique	52
6.1.1. La Superoxyde dismutase.....	53
6.1.2. La catalase	53
6.1.3. La Glutathion peroxydase	53
6.2. Système antioxydant non enzymatique	54
6.2.1. Le glutathion	54
1. Matériel.....	60
1.1. Les Animaux	60
2. Méthodes	60
2.1 Répartition des groupes.....	60
2.2. Anesthésie et Traitement des rates	62
2.3. Prélèvement sanguin	62
2.4. Prélèvement des organes	62
2.5. Quantification des hormones sexuelles	62
2.5.1. Technique de dosage	62
2.5.2. Le principe de dosage.....	62
2.6. Etude histopathologique	63
2.6.1. Fixation des échantillons	63
2.6.2. Déshydratation	63
2.6.3. L'inclusion et réalisation des blocs	63
2.6.4. Microtomie et préparation des coupes en paraffine	64
2.6.5. L'étalement.....	64

2.6.6. La coloration	64
2.6.7. La lecture des lames	65
3. Etude statistique.....	65
1. Quantification des concentrations plasmatiques en hormones sexuelles	67
1.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se, le ZnCl ₂ ou les deux simultanément sur le taux plasmatique de 17.β Œstradiol	67
a-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul.....	67
b-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	67
c-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	68
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se..	68
1.2. L'Effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux plasmatique de la progestérone	68
a-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul.....	69
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	69
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ sur la concentration plasmatiques en progestérone.....	69
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se..	69
1.3. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le taux plasmatique de l'HCG	70
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	70
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul en association avec le ZnCl ₂	70
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul en association avec le Se	70
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl ₂ ..	71
2. Les paramètres de croissance	71
2.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le poids corporel maternel.....	72
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	72
b-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	72
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	72
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl ₂ ..	72
2.2. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif des organes reproducteurs maternelle.....	73
2.2.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif de l'utérus	73
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	73
b-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	73
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	73

d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl ₂	73
2.2.2. L'Effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif du placenta	74
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	74
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	74
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se....	74
2.2.3. L'Effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif des ovaires	74
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	74
b-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	75
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	75
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl ₂ ...	75
3. Les paramètres de développement.....	75
3.1. L'Effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le nombre de fœtus vivants	76
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	76
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	76
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se.....	76
d-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se..	76
3.2. L'Effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur la perte fœtale.....	76
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	76
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	77
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	77
d-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se...	77
3.3. L'Effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur le poids corporel fœtal	77
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	77
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	77
c-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se.....	78
d- l'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se....	78
4. Etude histopathologique	78
4.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur l'histoarchitecture de l'utérus	80
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	80
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	80
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	80

d-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se...	80
4.2. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur l'histoarchitecture du placenta	81
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	82
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	82
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	82
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leSe et le ZnCl ₂ ...	82
4.3 L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ , le Se ou les deux simultanément sur l'histoarchetucture de l'ovaire	84
a-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	84
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec leZnCl ₂	84
c-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	84
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se.....	84
5.L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur les biomarqueurs du stress oxydant au niveau des ovaires, l'utérus et placenta	85
5.1.Le glutathion peroxydase	85
5.1.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau des ovaires	85
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	85
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	86
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	86
d-L 'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se	86
5.1.2. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau de l'utérus	86
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	87
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	87
d-L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ...	87
5.1.3. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau du placenta	87
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	88
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec leZnCl ₂	88
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	88
d-L' effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se ...	89
5.2. Le glutathion	89
5.2.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de GSH au niveau des ovaires.....	89
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	89

b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	90
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	90
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ...	90
5.2.2. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de GSH au niveau de l'utérus.....	90
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	91
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	91
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	91
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ..	91
5.2.3. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de GSH au niveau du placenta	92
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	92
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	92
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se.....	92
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ...	93
5.3. Le taux du MDA	93
5.3.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de MDA au niveau des ovaires	93
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	93
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	94
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	94
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ...	94
5.3.2. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de MDA au niveau de l'utérus	94
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	95
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	95
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	95
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ...	95
5.3.3. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de MDA au niveau du placenta	96
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	96
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	96
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	96
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl ₂ et le Se ...	97
6. Quantification des concentrations tissulaires en nickel.....	97
6.1. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni au niveau des ovaires	97

a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	97
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	98
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	98
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se.....	98
6.2. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni au niveau de l'utérus.....	99
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	99
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	99
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	100
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se...	100
6.3. L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni au niveau du placenta	100
a- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul	101
b- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le ZnCl ₂	101
c- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association avec le Se	101
d- L'effet de l'administration du NiCl ₂ seul ou en association simultanée avec leZnCl ₂ et le Se...	101
<i>Discussion</i>	102
Conclusion et perspectives	118
Perspectives	119
Références bibliographiques.....	121

Liste des Figures

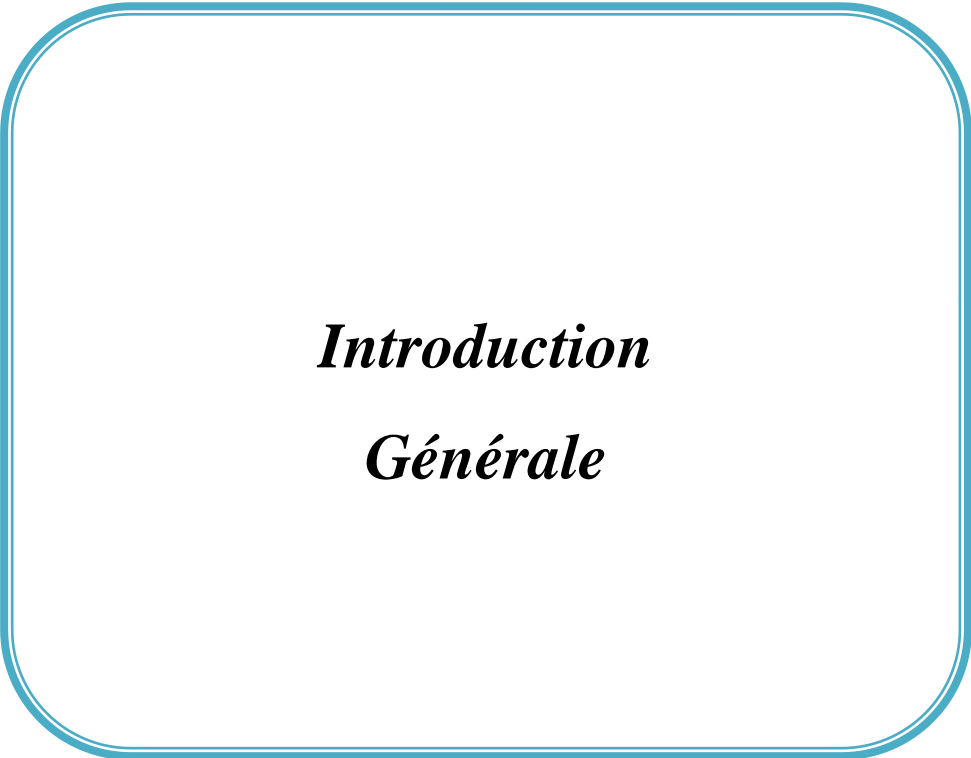
Fig. 1 : Anatomie de l'appareil reproducteur femelle de la rate	5
Fig. 2 : La Jonction pavimento-cylindrique (JPC)	6
Fig. 3 : Anatomo- histologique du placenta de la rate	8
Fig.4 : Les composants cellulaires du placenta de la rate	8
Fig. 5 : Coupe histologique de l'ovaire de la rate	9
Fig. 6 : voie stéroïdogenèseovarienne	10
Fig. 7 : Les effets non génomiques des stéroïdes.....	12
Fig. 8 :La structure des récepteurs d'œstrogènes($ER\alpha$, $ER\beta$) et progestatif (PRA,PRB,PRC)	13
Fig. 9 : Les processus de signalisation des récepteurs d'hormones stéroïdes	14
Fig. 10 : La voie de signalisation hCG/AMPC dans les trophoblastes	16
Fig. 11 : Absorption, transfert et rétention du nickel chez la mère et le fœtus	27
Fig.12 : l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène induite par le nickel.....	29
Fig.13 : Induction de l'apoptose mitochondriale et l'apoptose - dépendante des caspases par le Nickel.....	31
Fig.14 : Voies d'absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l'organisme : dans l'entérocyte, passage au niveau du sang puis stockage dans le foie	35
Fig. 15 : Les formes organiques et inorganiques du sélénium	38
Fig.16 : Mécanisme d'action du sélénium	39
Fig.17 : Rôle du sélénium dans le stress oxydant placentaire.....	43
Fig.18 : Mécanisme du stress oxydant au sein d'une cellule	46
Fig.19 : Implication du stress oxydant dans différentes pathologies.....	47
Fig. 20 : Les différentes formes de ROS.....	48
Fig.21 : les réactions et les produits de l'anion superoxyde	49
Fig.22 : l'oxydation de la guanine (G) en 8-oxoguanine	50
Fig.23 :Localisations et sites d'action des antioxydants intracellulaires.....	51
Fig.24 : Schéma des défenses antioxydantes enzymatiques.....	51
Fig.25 : les rôles attribués au GSH suite à un stress oxydant	54
Fig.26 : Répartition des groupes et protocole expérimental.....	61
Fig.27 : Effets de la co-administration du $NiCl_2$ avec le Se, le $ZnCl_2$ ou les deux simultanément sur la concentration plasmatique en E_2 chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	72

Fig.28 : Effets de la co-administration du NiCl ₂ avec le Se, le ZnCl ₂ ou les deux simultanément sur la concentration plasmatique en Prog chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	85
Fig.29 : Effets de la co-administration du NiCl ₂ avec le Se, le ZnCl ₂ ou les deux simultanément sur la concentration plasmatique en HCG chez la rate gestante de souche Wistar au 6 ^{ème} j de gestation.....	75
Fig.30: Coupe microscopique de l'utérus d'une rate gestante au 20 ^{ème} grossissement(×100).....	85
Fig.31: Coupe microscopique du placenta d'une rate gestante grossissement(×100).....	87
Fig.32: Coupe microscopique de l'ovaire d'une rate gestante au 20 ^{ème} j .grossissement (×100).....	89
Fig.33: Effets du nickel administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur l'activité de glutathion peroxydase au niveau de l'ovaire chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	91
Fig.34: Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur l'activité de glutathion peroxydase au niveau de l'utérus chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	92
Fig.35 : Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur l'activité de glutathion peroxydase au niveau du placenta chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	93
Fig.36: Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du glutathion au niveau de l'ovaire chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	95
Fig.37: Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le ZnCl ₂ et le Se sur le taux du glutathion au niveau de l'utérus chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	96
Fig.38: Histologie du placenta d'une rate gestante.....	97
Fig. 39 : Effets duNiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du MDA au niveau de l'ovaire chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	99
Fig.40: Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du MDA au niveau de l'utérus chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	100
Fig. 41: Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du MDA au niveau du placenta chez la rate gestante de souche Wistar au 20 ^{ème} j de gestation.....	101

Fig.42 :Effets de la co-administration du Se, ZnCl ₂ ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni dans les ovaires.....	102
Fig.43 : Effets de la co-administration du Se, ZnCl ₂ ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni dans l’utérus.....	104
Fig.44 : Effets de la co-administration du Se, ZnCl ₂ ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni dans le placenta.....	105

Liste des tableaux

Tableau 1: Les propriétés de nickel	20
Tableau 2: Propriétés physico-chimiques des composés de Nickel.....	21
Tableau 3: Effets du NiCl ₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le poids corporel maternel, les poids absolu et relatifs de l'ovaire, Utérus et placenta chez les rates pré-implantées albinos Wistar.....	79
Tableau 4: Effets de NiCl ₂ administré seul ou en association avec Zn et Se par voie sous cutanée sur les paramètres de développement : nombre de fœtus vivants et nombre de pertes fœtales et le poids corporel fœtale chez des rates pré-implantées Wistar albinos	83



Introduction
Générale

Le nickel est l'un des polluants industriels et environnementaux les plus importants(Das and Büchner, 2007).Ce métal lourd toxique s'accumule dans les sols, il est facilement absorbé par les plantes et pouvant ainsi entrer dans la chaîne alimentaire et provoquer des effets délétères sur l'homme et les animaux.(Samal and Mishra, 2011).Le nickel est hématoxique, immunotoxique, hépatotoxique, néphrotoxique(Adjroud, 2013,Dahdouh et al., 2016, Tikare et al., 2013)génotoxique(Das et al., 2018, Magaye and Zhao, 2012) reprotoxique et cancérigène (Das et al., 2008, Forgacs et al., 2012).

Le nickel constitue de ce fait, un problème de santé publique. L'exposition au nickel provoque un stress oxydatif dans divers organes(Blewett a and Wood, 2015, , Blewett and Leonard, 2017, Blewett et al., 2016,Kubrak et al., 2014)particulièrement sur la reproduction chez le mâle. et la femelle en perturbant la structure testiculaire et ovarienne, le développement des spermatozoïdes(Lukac et al., 2014, Sun et al., 2016), des malformations, des avortements et l'infertilité(Vaktskjold et al., 2006). Il est susceptible de modifier entre autre, la sécrétion des hormones sexuelles telles que l'hormone folliculostimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), les taux sériques d'œstradiol et de testostérone(Kong et al., 2014).

Pendant la gestation, le nickel traverse le placenta(Hou et al., 2011, Lin, 1998), s'accumule dans les tissus fœtaux(Hou et al., 2011),provoque une tératogénèse et une embryotoxicité(Szakmary et al., 1995) ,une réduction des sites d'implantation, du nombre de fœtus vivants, des poids fœtaux et placentaires (Saini et al., 2013).Cette toxicité du nickel est associée à la production excessive des ROS(Al-Gubory et al., 2010, Rashid et al., 2013).qui en s'accumulant dans l'appareil reproducteur féminin notamment le placenta(Singh et al., 2016),l'embryon (Guerin et al., 2001),l'utérus (Gomez-Zubeldia et al., 2002)et l'ovaire (Behrman et al., 2001, Miyamoto et al., 2010) peuvent endommager les lipides, les acides gras, les protéines et l'ADN, menant ainsi à une perturbation structurelle et fonctionnelle de la membrane cellulaire, une altération des systèmes de défense antioxydants, enzymatiques et non enzymatiques(Genchi et al., 2020, Kong et al., 2016, Rizvi et al., 2020)dont la fonction est d'agir contre les effets toxiques des radicaux libres menant enfin à la mort cellulaire(Genchi et al., 2020, Kong et al., 2016, Rizvi et al., 2020).

D'autre part, L'organisme possède un système de défense antioxydant responsable de la protection des cellules contre la toxicité des ROS et la peroxydation lipidique(Rusle et al., 2020).Parmi ces antioxydants, le zinc et le sélénium, deux micronutriments essentiels, qui jouent un rôle important dans de nombreuses fonctions biologiques telles que la synthèse de

l'ADN, la reproduction, la fertilité, la défense antioxydante et la sécrétion des hormones thyroïdiennes (Mehdi et al., 2013; Khurana et al., 2019; (Khera et al., 2013, Olechnowicz et al., 2018, Djemli and Kechrid, 2013, Selvaraj et al., 2012, Zhang et al., 2019b). Ils protègent les animaux et les humains des risques de diverses maladies et réduisent la toxicité des métaux lourds (Zwolak, 2019). Durant la gestation, le zinc et le sélénium en plus de leurs effets protecteurs contre la toxicité de nombreux métaux (Rahman et al., 2019), sont indispensables au maintien de la vie de la femme et du fœtus (Osada et al., 2002).

Notre investigation est donc axée sur les effets toxiques du nickel sur la gestation et leur éventuel antagonisme par le zinc et le sélénium. Elle est scindée en deux parties :

1. La première partie est consacrée à une synthèse bibliographique regroupant :
 - Un rappel anatomo-histologique de l'utérus, placenta et ovaires,
 - le mécanisme d'action des hormones sexuelles 17- β -œstradiol, progestérone et β -HCG
 - Les propriétés physicochimiques du nickel et sa toxicité dans l'organisme,
 - La détoxification du nickel par le zinc et le sélénium
 - Le stress oxydatif et les systèmes de défenses enzymatiques et non enzymatiques et les antioxydants.
2. La deuxième partie s'intéresse à l'étude expérimentale rapportant :
 - Le matériel et méthodes utilisés,
 - Les résultats obtenus sur l'évaluation de la toxicité du nickel sur la gestation chez la rate et leur discussion et enfin une conclusion et perspectives.

Synthèse Bibliographique

Chapitre 1 :
Organes et hormones sexuels
chez la femelle gestante

1 .Rappelanatomo-histologique des organes reproducteurs de la rate

Le tractus génital femelle de la rate est composé de l'utérus en communication, d'une part avec deux oviductes par l'intermédiaire des cornes utérines, et d'autre part avec le vagin par l'intermédiaire du col utérin(**Fig.1**).

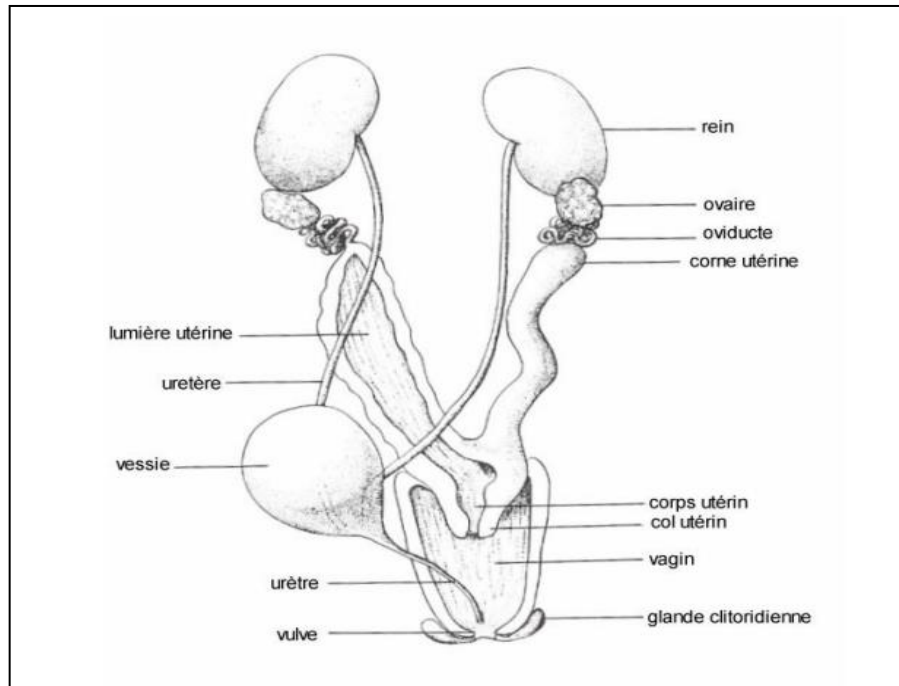


Fig.1 : Anatomie de l'appareil reproducteur femelle de la rate(**Doumerc, 2004**).

1.1.L'utérus

L'utérus est l'organe de gestation, grâce à ses sécrétions et sa motricité, il assure le transport des spermatozoïdes, et est impliqué dans l'implantation, la croissance de l'embryon et dans l'expulsion du fœtus à l'issue de son développement.

D'un point de vue anatomique, l'utérus comporte trois parties : Deux cornes utérines, dans lesquelles débouchent les oviductes, une cavité utérine et un col utérin qui sépare les cavités utérines et vaginale (**Vaissaire, 1977**).

La forme anatomique de l'utérus de la rate est double car les deux cornes sont séparées sur presque toute leur longueur et elles ne fusionnent dans leur trajet postérieur qu'en un corps utérin court, qui communique avec le vagin par un seul orifice(**Rousseau and Ménézo, 1991**).

Les oviductes sont appelés encore les trompes de Fallope, constituent la partie initiale des voies génitales de la femelle. Ils sont des structures tortueuses qui constituent des extensions de l'utérus vers la région ovarienne. Ils assurent la fécondation.

Le col de l'utérus ou le cervix est une structure annulaire musculuse très épaisse et riche en fibres élastiques qui sépare l'utérus du vagin, Le principal rôle du col est de retenir le fœtus dans l'utérus mais il permet aussi son passage et son expulsion au cours du travail, il récupère rapidement ses fonctions de rétention (**Shennan and Jones, 2004**).

Sur le plan histologique, la structure de l'utérus se subdivise en trois épithéliums de la périphérie vers le centre : le périmétriium, le myomètre et l'endomètre.

Ces trois tuniques ont une organisation similaire dans les différentes parties de l'utérus : les cornes, le corps et le col (**Fig.2**).

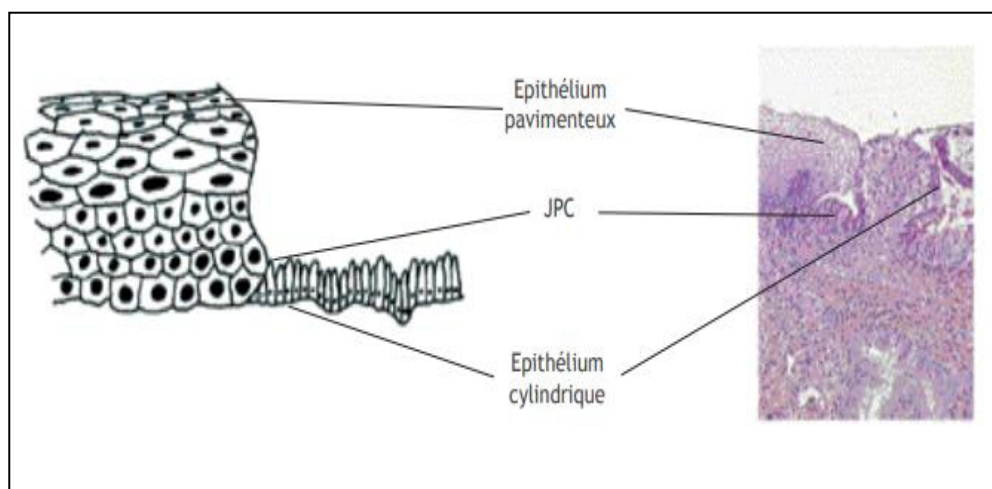


Fig.2 : La Jonction pavimento-cylindrique (JPC) (**John W. Sellors and R. Sankaranarayanan, 2004**) .

1.2. Le placenta

Le placenta est un organe complexe et vital, il favorise les échanges entre la mère et son fœtus, c'est un organe fœtal, né en même temps que l'embryon, assurant sa respiration et sa nutrition.

Il agit aussi comme une glande endocrine, qui secrète les hormones polypeptides dans le sang maternel, ces dernières ont un rôle dans le maintien de la grossesse, la croissance fœtale et le déclenchement de la parturition et la lactation. Parmi ces hormones placentaires ; L'hormone gonadotrophine chorionique (HCG), la famille des hormones de croissance (GH) et de prolactine (PRL), les stéroïdes et les neuropeptides.

La β -HCG est secrétée après la fécondation au moment de l'implantation, elle joue un rôle essentiel dans la différenciation du trophoblaste.

La production des hormones de la famille (PRL) et (GH) est importante pour les changements dans le métabolisme du glucose maternel, le comportement et la fonction de la glande mammaire pour soutenir la croissance des fœtus pendant la gestation et l'allaitement. Les œstrogènes et la progestérone favorisent les changements métaboliques chez la mère pendant la gestation.

De plus, les hormones neuropeptides comme la mélatonine, la sérotonine et l'ocytocine ont des effets neuroendocriniens (Napso et al., 2018).

Le placenta de la rate est de type hémochorial comme celui de la femme, le chorion baigne directement dans le sang maternel sans interposition de tissu. Malgré intrication des éléments maternels et fœtaux, les deux circulations ne communiquant pas directement chaque système reste clos.

Les composants cellulaires du placenta de la rate sont similaires à ceux de la femme, (Fig.3 et Fig.4). En partant du fœtus, les couches comprennent l'amnios, le sac vitellin, le labyrinthe placentaire, la zone basale (trophospongium), la décidue et la glande métrique. Dans le labyrinthe, le sang fœtal est séparé du sang maternel par l'endothélium fœtal, les cellules périvasculaires, les cellules de mésenchyme fœtal et 3 couches minces de cellules trophoblastiques (cytotrophoblastes et deux couches de syncytiotrophoblastes)(Cline et al., 2014).

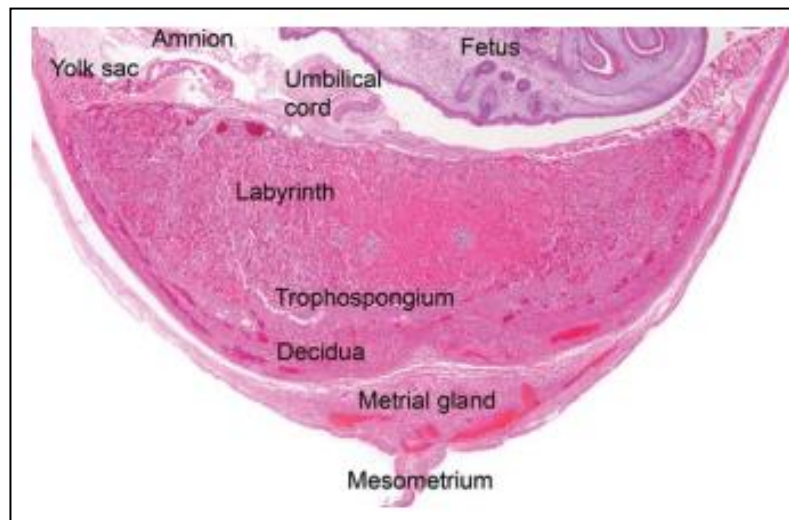


Fig. 3 : Anato- histologique du placenta de la rate (Cline et al., 2014).

La décidue basale est constituée d'endomètre maternel modifié par les cellules stromales, la couche la plus externe de l'interface materno-fœtale est la glande métrique, qui n'est pas glandulaire mais se compose de cellules déciduales et de trophoblaste associés aux vaisseaux, cette structure s'étend sur le myomètre(Cline et al., 2014).

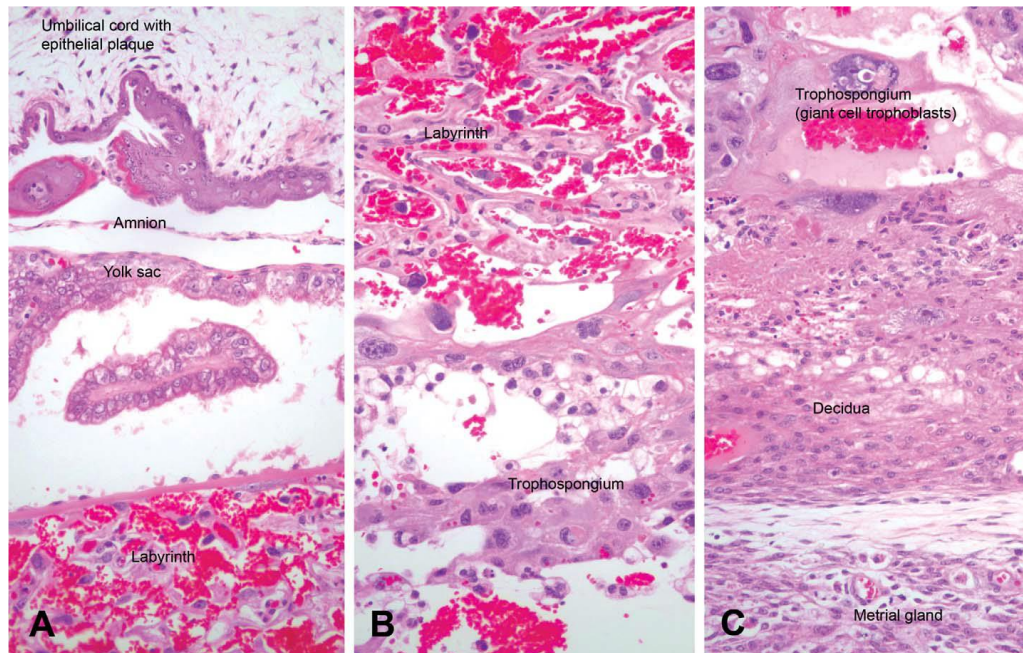


Fig. 4 : Les composants cellulaires du placenta de la rate. (A) ombilic (portant une plaque focalement kératinisée), amnion, sac vitellin, et labyrinthe placentaire ; (B) labyrinthe placentaire au trophospongium ; (C) du trophospongium à la glande métrique (Cline et al., 2014).

1.3. Les ovaires

Les ovaires sont des glandes ou gonades femelles, ils sont situés dans la cavité abdominale plus ou moins en arrière du rein, de chaque côté de l'utérus, auquel ils sont reliés par les trompes de Fallope chez la femme ou oviducte chez la rate, de forme ovoïde.

Ils fonctionnent comme un organe endocrinien, synthétisant et sécrétant les hormones stéroïdes ; œstrogènes et progestérone qui préparent les organes reproducteurs accessoires pour faciliter la gestation, la parturition et l'allaitement (Kamina, 1995).

L'ovaire est revêtu d'un épithélium formé de cellules plates et cubiques sous lequel se distingue deux zones (Fig. 5).

La zone corticale, constituée par un tissu conjonctif, le stroma ovarien qui se densifie sous l'épithélium pavimenteux pour former l'albuginée, cette région corticale renferme des follicules à différents stades ; primordiaux, primaires, secondaires, tertiaire et les follicules matures de Graaf,

la zone médullaire, située au centre de l'ovaire est constituée par un tissu conjonctif lâche, elle assure la pénétration et la ramification des nerfs, des vaisseaux sanguins et lymphatiques(Kenmogne, 2007).



Fig.5 : Coupe histologique de l'ovaire de la rate (Kenmogne, 2007).

2. Les hormones sexuelles de la femelle gestante

2.1. Les hormones stéroïdiennes

2.1.1 Synthèses des œstrogènes et de progestérones

Les deux hormones concernées dans ce travail sont le 17- β œstradiol et la progestérone, ces hormones sexuelles sont des stéroïdes dérivant d'un précurseur commun, le cholestérol converti en prégnénolone (Fig.6). Elles régulent plusieurs processus physiologiques, comme le développement et la fonction du système de la reproduction(Garrett and Grisham, 2000).

Les enzymes intervenant dans la synthèse des hormones stéroïdiennes se divisent en deux classes principales de protéines ; les protéines contenant l'hème du cytochrome P450 ; CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, CYP19A1 et les hydroxystéroïdes déshydrogénases HSD17B1, HSD17B3, HSD17B7, HSD17B7, HSD3B1 Hsd3b6, HSD3B2 Hsd3b(Payne and Hales, 2004).

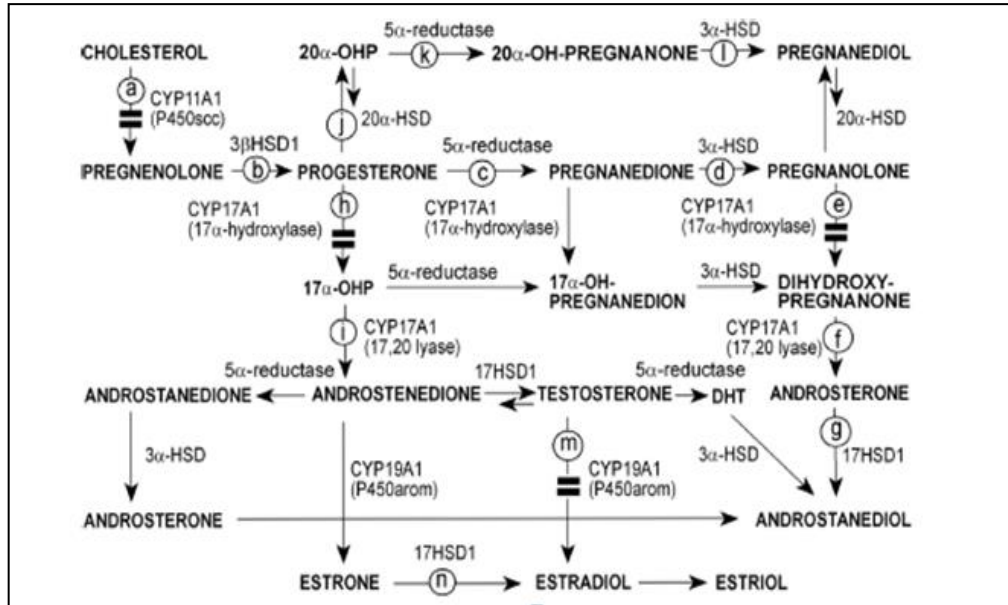


Fig.6:Voie stéroïdogénèse ovarienne (Gal and Orly, 2014).

2.1.2 Mécanismes d'action des hormones stéroïdiennes sexuelles

Les actions des hormones stéroïdes sont assurées par des récepteurs des hormones stéroïdes (SHR) appartenant à la famille des facteurs de transcription appelés récepteurs nucléaires, ces derniers sont des médiateurs de la transduction du signal par le biais de la voie génomique et non génomiques d'une manière spécifique.

Les hormones stéroïdes sexuels exercent leurs fonctions en diffusant à travers la membrane cellulaire, se liant avec leurs récepteurs, induisant une modification de la conformation du récepteur, s'associant à l'ADN, interagissant avec des cofacteurs et modifiant l'expression des gènes(Whirledge and Cidlowski, 2019).

Ils exercent leurs effets par deux voies différentes ;

La voie génomique classique, dans cette voie ces hormones diffusant vers le noyau de la cellule, elles modulent l'expression des gènes par une activation ou une inhibition de la transcription de ADN en ARNm qui assure la synthèse de nouvelles protéines. Ces effets se manifestent pendant des heures (Métivier et al., 2004).

La voie non génomique, Ces hormones peuvent également réaliser des actions non génomiques en interagissant avec d'autres protéines de la membrane cellulaire ou en interagissant avec des protéines échafaudées pour influencer la signalisation. Cet effet s'exerce rapidement en quelques minutes ou secondes(Métivier et al., 2004).

La signalisation non génomique par les hormones stéroïdes est un mécanisme extranucléaire, elle peut réguler la transduction de divers signaux via des récepteurs membranaires qui considérés comme des cascades du deuxième messager (**Hammes and Levin, 2007**).

Des études expérimentales sur les rates ont montré que l'injection intraveineuse de 17 β -l'œstradiol a entraîné une augmentation rapide de l'AMPc utérin (**Szego and Davis, 1967**), de plus, certaines preuves suggèrent que les œstrogènes pourraient être capables de modifier rapidement l'AMPc et d'autres signaux par le biais d'un nouveau récepteur couplé aux protéines G appelé ; G protein receptor œstrogen (GPER) (**Otto et al., 2008**).

Les Ers et PRs modulent l'activité de MAPK / ERK, phosphoinositide 3-kinase (PI3K) / protéine kinase B (Akt), oxyde nitrique (NO), protéine Kinase C (PKC), le flux du calcium et augmentent les niveaux d'inositol triphosphate (IP3) pour promouvoir les processus cellulaires, comme l'autophagie, la prolifération, l'apoptose, la différenciation et la vasodilatation(**Pedram et al., 2006, Schwartz et al., 2016, Song et al., 2002, Ronda and Boland, 2016**).

Par ailleurs, chez la femme une autre étude sur les cellules cancéreuses du sein indique que les œstrogènes déclenchent une activation des MAPKs et Erk, cette action se produit via une stimulation dépendante de la protéine G (GPR30) de l'adénylylcyclase (AC) et une signalisation dépendante de l'AMPc(**Fig.7**)(**Filardo et al., 2002**).

De plus, Chez les souris, la stimulation par les œstrogènes entraîne une activation de la phosphatidylinositol-3-OH kinase (PI(3)K) pour réguler la fonction cardiovasculaire (**Simoncini et al., 2000**).

Dans les cellules endothéliales vasculaires, l'estradiol(E2) active plusieurs cascades de kinases, dont le phosphatidylinositol 3-phosphate (PI3K)/Akt conduisant à l'activation de la protéine kinase B (Akt)qui phosphoryle et active directement l'oxyde nitrique synthétase endothéliale (eNOS). Cette dernière provoque une vasodilatation(**Fig.7**)(**Pedram et al., 2002**).

Dans le sperme humain(**Fig. 7**), la signalisation rapide déclenchée par la progestérone dépend de l'activation de l'afflux de Ca²⁺ de la membrane plasmique, cette activation est modulée par la protéine kinase C (**Foresta et al., 1995**).

Dans les cellules stromales de l'endomètre des rates, les progestatifs stimulent les cascades Src/Ras/Erk et PI3K/Akt via une interaction entre RP et Reβ conduisant à la prolifération cellulaire(Krämer et al., 2006).

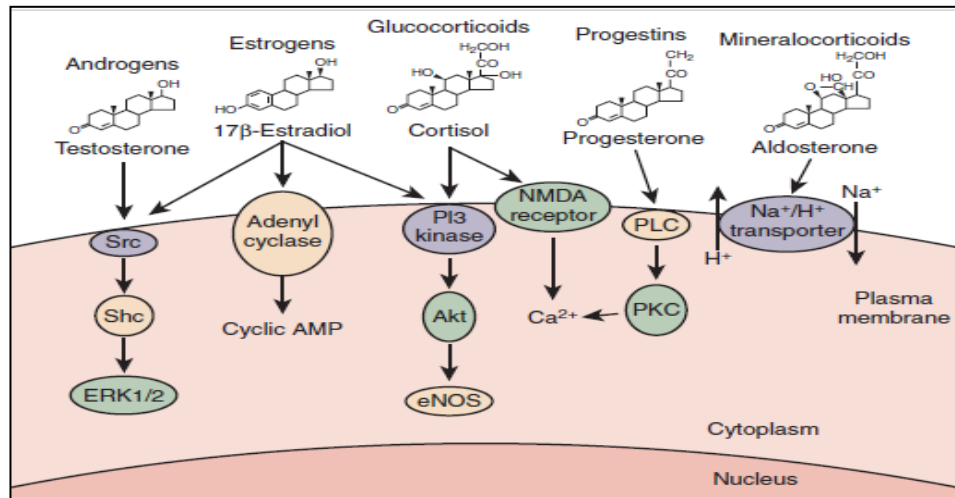


Fig.7:Les effets non génomiques des stéroïdes. Akt, protéine kinase B; eNOS, endothélial l'oxyde nitrique synthase; ERK, kinase régulée par le signal extracellulaire ; PI3, phosphoinositide 3-kinase; PKC, protéine kinase C; PLC, phospholipase C;Shc, domaine d'homologie 2 Src; Src, protooncogène inducteur de sarcome(Foresta et al., 1995).

2.1.3. La structure des récepteurs nucléaires des hormones stéroïdes

Les récepteurs des œstrogènes (ERα et ERβ), et les récepteurs de progestérone (PRA , PRB et PRC), sont des protéines de la superfamille des récepteurs nucléaires, essentiels à la différenciation sexuelle et la reproduction(Fig.8)(Beato and Klug, 2000).

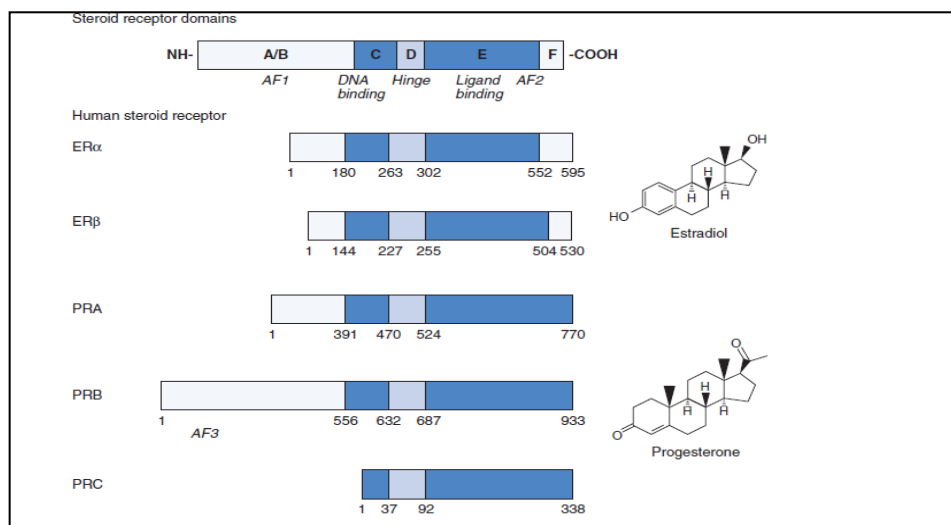


Fig.8 : La structure des récepteurs d'œstradiol(ERα,ERβ) et progestérone(PRA,PRB,PRC) (Whirlledge and Cidlowski, 2019).

Les récepteurs sont localisés dans le noyau de la cellule et interagissent directement avec l'ADN, ils présentent une organisation modulaire commune en lien avec leur fonction, contenant quatre domaines ; le domaine N-terminal (NTD), le domaine de liaison à l'ADN (DBD), la région charnière (Hing) et l'extrémité C-terminale domaine de liaison au ligand (LBD). Il existe deux régions fonctionnelles, l'activation fonctionnelle de la région AF1 et AF2 sont intégrées dans les quatre domaines et régulent l'activité des SHR. AF1 et AF2 sont situés dans le NTD et le LBD, respectivement (**Fig.8**) (**Weikum et al., 2017**).

Différents domaines sont responsables de diverses fonctions. Le recrutement co-régulateurs et les transactivations ultérieures dépendent de l'AF1 et de l'AF2. La liaison de l'ADN se produit principalement dans le DBD (DNA binding domain). D'autre part, la localisation nucléaire dépend du domaine charnière et du LBD mais les quatre domaines participent à la dimérisation du SHR. Alors que, la Liaison de ligand et les interactions ligand-récepteur se produisent principalement dans le LBD (**Devillers et al., 2006, Zhang et al., 2013**).

Les SHR sont des facteurs de transcription dépendant du ligand dont les activités dépendent fortement de la liaison au ligand. En l'absence de ligand (**Fig.9**), les SHR sont majoritairement monomères et se lient aux complexes chaperons / cochaperons qui maintiennent sa stabilisation dans le cytoplasme et ensuite se dissocient de chaperons / cochaperons pour être transporté vers le noyau, donc l'ER et le PR sont capables de se déplacer dans le noyau en l'absence de ligand (**Dull et al., 2010, Kil and Kalinec, 2013**).

Au niveau du noyau, les SHR forment des dimères, se lient à l'ADN génomique ensuite avec d'autres facteurs de transcription pour activer ou réprimer la transcription. Bien que la séquence de translocation nucléaire et la dimérisation soit encore ambiguë, ces deux processus sont essentiels pour l'activation des SHR (**Marcelli et al., 2006, van Royen et al., 2012, Zhan et al., 2017**).

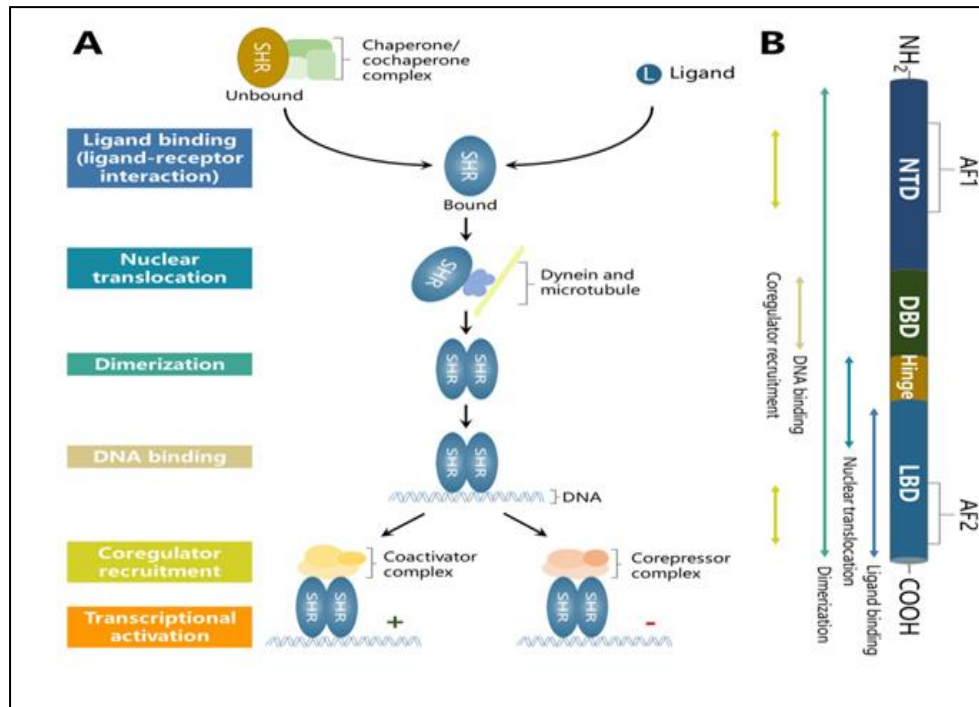


Fig.9 :Les processus de signalisation des récepteurs d'hormones stéroïdes(**Chen et al., 2018**).

2.2L'hormone gonadotrophine chorionique

2.2.1. Structure et Synthèse de l'HCG

La HCG maternelle est une hormone peptidique de la gestation, elle appartient à la famille des gonadotrophines, elle est sécrétée par le placenta deux jours après l'implantation et se comporte comme un super agoniste de la LH ; stimulant la sécrétion de progestérone par le corps jaune.

Elle est responsable de la transformation du corps jaune cyclique en corps jaune gravidique, ce dernier va sécréter les œstrogènes et la progestérone nécessaires à l'évolution de la grossesse jusqu'à la fin de la 6^{ème} semaine d'aménorrhée chez la femme; ensuite c'est le placenta qui va assurer cette activité hormonale sécrétoire jusqu'à la fin de la grossesse (**Lacroix, 2009**).

La HCG est une glycoprotéine complexe composée de deux sous-unités α et β liées de façon non covalente. La sous-unité α est identique aux hormones gonadotrophiques hypophysaires (LH, FSH et TSH), comprend 92 acides aminés, deux sites de N-glycosylation, elle est codée par un gène unique (CGA) situé sur le chromosome 6q21.1-23,

Par contre la sous-unité β contient 145 acides aminés, deux sites de N-glycosylation et quatre sites d'O-glycosylation, conférant à la fois une spécificité de récepteur et une spécificité biologique. Bien que la LH et l' HCG se lient au même récepteur (LH/CG-R), cette unité est codée par six gènes non alléliques CGB8, CGB7, CGB5, CGB3, CGB2 et CGB1 présents sur le chromosome 19q13.32(Fournier, 2016).

2.2.2. Mécanisme d'action de HCG

Les actions de l' HCG permettent une croissance coordonnée du fœtus et de l'utérus et favorisent l'implantation , soutiennent la croissance et l'organogenèse fœtales ainsi que la différenciation du cordon ombilical(Cole and Laidler, 2010).

Dans la placentation humaine, la HCG assure la fusion des cytotrophoblastes en syncytiotrophoblastes par la fixation sur ces récepteur LH (R-LH/CG) qui sont des polypeptides contenant un grand domaine hydrophile qui est situé de manière extracellulaire et attaché à une région qui couvre sept fois la membrane plasmique, en revanche, la région carboxy-terminale étant intracellulaire(Segaloff et al., 1990).

La fusion des cytotrophoblastes est contrôlée par la voie de signalisation AMPc. Cette dernière est assurée par l'activation la phosphorylation de protéines spécifiques et la transcription des gènes impliqués dans la fusion cellulaire.

La liaison de ligand (hCG) à son récepteur (R-LH/CG) favorise la synthèse d'AMPc qui est couplée à la protéine G à partir d'ATP par l'adénylylcyclase (AC). La concentration et la distribution de l'AMPc sont contrôlées par les phosphodiésterases (PDE), qui hydrolysent l'AMPc en 5'-AMP. Ce second messager active la protéine kinase A (PKA) qui est responsable de la phosphorylation des protéines d'ancrage de la PKA(Fig. 10)(Gerbaud et al., 2016).

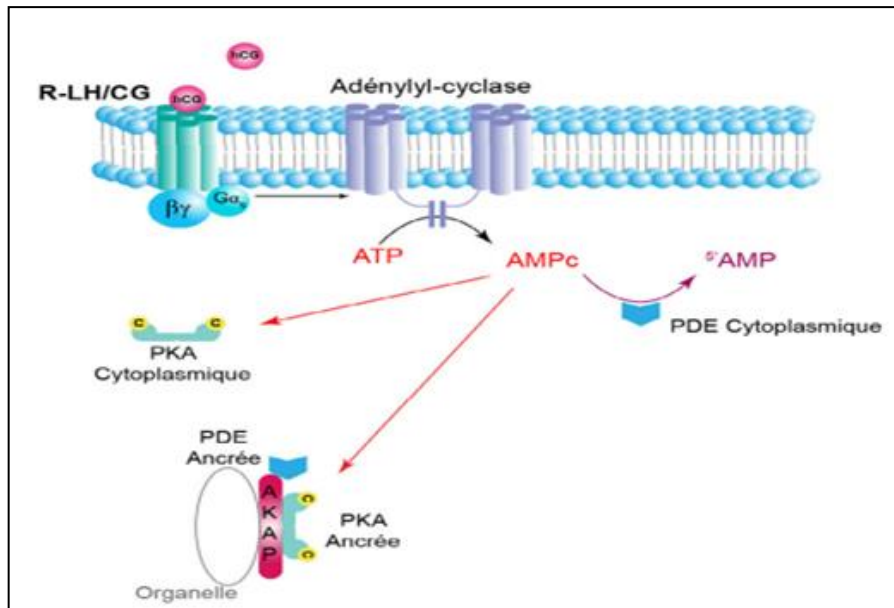


Fig. 10 :La voie de signalisation HCG/AMPC dans les trophoblastes(Gerbaud et al., 2016).

Chapitre 2 :
Nickel et son effet toxique sur
l'organisme

1. Généralités sur le nickel

Le nickel est un élément omniprésent, largement distribué dans l'environnement, l'air, l'eau, les sédiments, le sol et divers aliments. Il peut provenir de sources naturelles et d'activités anthropiques (**Genchi et al., 2020**).

Les sources naturelles telles que la poussière soufflée par le vent, volcans, végétation, incendies de forêt et poussière météorique.

Les activités anthropiques comprennent l'industrialisation, l'utilisation d'engrais, de produits chimiques, les boues d'épuration, la combustion du charbon et du pétrole, incinération municipale, production d'acier et d'autres alliages de nickel et galvanoplastie, ont largement contribué à l'augmentation de leur concentration dans l'environnement jusqu'à des niveaux indésirables (**ATSDR 2005 , Hassan et al., 2019, IPCS, 1991**).

2. Les principales formes du nickel

Le nickel existe dans la nature principalement sous plusieurs formes :

- Le nickel métallique : nickel métal et ses alliages avec une solubilité dans l'eau très faible ou nulle
- Des composés inorganiques et hydrosolubles : le sulfate, le chlorure et le nitrate de nickel
- des composés inorganiques et insolubles dans l'eau : les oxydes, les sulfures et les sous sulfures de nickel.
- des composés organiques et insolubles dans l'eau : le nickel carbonyle

Les composés de nickel hydrosolubles sont les plus toxiques que les composés insolubles. (**Buxton et al., 2019, Haber et al., 2000**).

3. Les sources d'exposition

Le nickel est le 24^{ème} élément le plus abondant et formant environ 0.008 % de la croûte terrestre. Le noyau de la terre contient 8.5 % de nickel, les nodules d'eau profonde contiennent 1.5 % et les météorites contiennent de 5 à 50 % de nickel. C'est le 5^{ème} élément le plus abondant en poids après le fer, l'oxygène, le magnésium et le silicium (**IARC, 1990**). Le nickel entre dans notre écosystème par différentes sources :

a) L'eau potable

Le nickel est facilement accumulé dans le biote, le phytoplancton et les plantes aquatiques, ces derniers sont considérés comme des indicateurs de la pollution de l'eau (EFSA, 2015, Nriagu and Pacyna, 1988). Il existe également d'autres sources telles que les bouilloires de cuisine qui peuvent libérer du nickel dans l'eau potable lorsqu'elles sont bouillies. L'eau potable contient généralement une concentration de Nickel moins de 10 mg / l (Bennett, 1982, Cempel and Nickel, 2006).

b) L'air

La concentration du nickel au niveau de l'air est très faible (0.0001-0.003 mg/l) mais cette concentration augmente dans les zones industrialisées et les grandes villes (Cempel and Nickel, 2006, WHO, 2000).

c) Le sol

Le nickel présent dans le sol existe sous plusieurs formes ; minéraux cristallins inorganiques ou précipités , complexé ou absorbé sur des cations organiques et inorganiques ou bien soluble dans l'eau (Bennett, 1982, Scott-Fordsmand, 1997).

La concentration en nickel dans le sol varie de 3 à 1000 mg /kg, cette concentration est très élevée en raison des déchets industriels et les activités agricoles (Scott-Fordsmand, 1997). De plus, les concentrations en nickel dans le sol peuvent varier en fonction de leurs origines, les roches sédimentaires contiennent de faibles teneurs en nickel par rapport aux roches ignées (Kabata-Pendias and Mukherjee, 2007).

d) Les aliments

En général, la plupart des aliments contiennent naturellement du nickel mais il existe d'autres aliments qui sont contaminés par le nickel. Leur concentration dans les denrées alimentaires varie entre 0.1 à 0.5 mg /kg (Cempel and Nickel, 2006). L'apport quotidien de nickel provenant de différentes denrées alimentaires peut être toxiques et affecte divers processus physiologiques et métaboliques chez l'homme et les animaux.

Les sources alimentaires riches en nickel sont : la farine d'avoine, haricots, pois sec, noix, chocolats noirs, épinards, cacao, brocoli, carotte, tomate et produit soja (Carocci et al., 2016, Flyvholm et al., 1984, Lavinia et al., 2018).

e) Les objets nickelés

Il existe d'autres sources d'exposition au nickel comprenant les dispositifs d'allumage, batteries, accessoires de salle de bains, vaisselle, câbles et textiles (**Kabata-Pendias and Mukherjee, 2007**). Les implants dentaires et orthopédiques, ustensiles de cuisines, les bijoux moins chers et les dispositifs médicaux (**Pinto et al., 2017**).

f) La cigarette et la fumée

Le tabagisme est une autre source d'exposition au nickel, chaque cigarette contient une quantité de nickel de 1.1 à 3.1 mg (**Bencko, 1983**). Le nickel présent dans la fumée de tabac est sous forme de nickel carbonyle, ce dernier est extrêmement très dangereux et hautement toxique pour la santé humaine. (**IPCS, 1991**).

4. Propriétés physicochimiques

Le chimiste suédois Alex Cronstedt a été le premier à isoler le nickel en 1751. Le nickel est le quatrième métal le plus utilisé au monde (**Kasprzak et al., 2003**). Il existe sous les états d'oxydation +1, 0, +1, +2, +3 et +4 mais son état de valence le plus répandu dans l'environnement et les systèmes biologiques est le Ni^{2+} (Tableau 1) (**Muñoz and Costa, 2012**).

Tableau 1 : Les propriétés de nickel (**Cotton et al., 1988, Nieboer et al., 1988**).

Symbole chimique	Ni
Numéro atomique	28
Masse atomique	58,69 g.mol⁻¹
Structure cristalline	Cubique à face centrée (a=0.352nm).
Densité a 20 °C	8.902 g /cm³
Température de fusion	1453°C
Température d'ébullition	2732°C
Résistivité électrique a 20 °C	6.9 μ ohm.cm

Conductibilité thermique à 0-100 °C	90.9 W (m.K)
Isotopes	De 55 à 65

Les principales propriétés physiques et chimiques des composés de nickel sont indiquées dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Propriétés physico-chimiques des composés de Nickel(Danadevi et al., 2003).

Nom chimique	Formule	Masse Molaire	Point de fusion °C	Point d'ébullition C° sous p.atm.	Densité g/cm3	Solubilité
Nickel métal	Ni	58.69	1455	2730	8.9	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques. Se dissout lentement dans les acides forts
Oxyde de nickel	NiO	74.69	1984	-	6.67	Pratiquement insoluble dans l'eau (de l'ordre de 0.1 mg/100 ml à 20°C). soluble dans les acides
Hydroxydes de Nickel	Ni(OH)2	92.70	230 Déc	-	4,15	Très peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 10 mg/100ml à 20°C). soluble dans les acides
Carbonate de Nickel	NiCO3	118.72	Déc	-	2,6	Très peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 10 mg/100ml à 20°C). soluble dans les acides

Carbonate basique de nickel hydraté	2NiCO ₃ , 3Ni(OH) ₂ , 4H ₂ O	587.57	Déc	-	-	Insoluble dans l'eau. Soluble dans les acides
Chlorure de nickel hexahydraté	NiCl ₂ , 6H ₂ O	237.69	-	-	-	Très soluble dans l'eau (254 g/100 ml à 20°C). soluble dans l'éthanol
Nitrate de nickel hexahydraté	Ni(NO ₃) ₂ , 6H ₂ O	290.79	56,7	136.7	2,05	Très soluble dans l'eau (238 g/100ml à 20°C). soluble dans l'éthanol
Sulfate de nickel hexahydraté	NiSO ₄ , 6H ₂ O	262,84	53.3	-6H ₂ O à 103	-6H ₂ O à 103	Facilement soluble dans l'eau (65 g/100ml à 0°C). soluble dans l'éthanol et le méthanol.

5. Toxicocinétique du nickel

5.1 L'absorption

Dans la population générale, l'ingestion et l'apport alimentaire du nickel sont considérés comme des voies d'exposition les plus importants que les voies d'exposition par inhalation ou dans l'eau potable.

5.1.1. Voie respiratoire

L'absorption après une exposition par inhalation dépend de la taille des particules et de la solubilité des composés de nickel. Les particules les plus petites pénètrent plus profondément dans les voies respiratoires que les plus grosses. Les composés de nickel hydrosolubles sont plus facilement absorbés par les poumons et éliminés par les reins, ils peuvent provoquer des irritations du nez et des sinus et une perte de l'odorat. Alors que les

particules de nickel insolubles s'accumulent dans les poumons et provoquent à la longue le cancer des poumons (**Seilkop and Oller, 2003**).

De plus, Les particules de nickel d'un diamètre inférieur à 100µm peuvent être inhalées et pénétrer dans les voies respiratoires alors que les particules d'un diamètre inférieur à 4µm se déposent dans les alvéoles du système respiratoire (**Buxton et al., 2019**).

5.1.2 Voie gastro-intestinale

L'absorption gastro-intestinale du nickel provient du nickel présent dans les boissons ingérées, l'eau et les aliments. La présence des composants alimentaires (phosphate, fibres, fer, calcium, zinc) dans l'estomac réduit l'absorption et la biodisponibilité (**Haber et al., 2000, IPCS, 1991**).

5.1.3. Voie dermique

Après une exposition d'une très petite fraction du nickel par voie cutanée, les particules du nickel peuvent être absorbées et pénétrer au niveau des canaux sudoripares et des follicules pileux de la peau. Les particules de nickel de petite taille sont absorbées plus facilement que les particules de grande taille. (**Fullerton and Menné, 1995**).

5.2. Distribution

La principale protéine porteuse du nickel dans le sérum est l'albumine, mais il peut également être lié à la macroglobuline α_2 et l'histidine (**Sunderman Jr, 1993**) qui modulent leur distribution tissulaire et leur élimination. L'exposition au nickel chez l'homme et après une autopsie, montre que les principaux organes cibles du nickel sont les poumons, les glandes thyroïdiennes et les glandes surrénales. Alors que de faibles concentrations de nickel sont détectées dans les reins, le cœur, le foie, le cerveau, la rate et le pancréas (**ATSDR 2005, Rezuke et al., 1987, WHO, 2000**).

Le placenta est un autre organe cible du nickel, ce dernier passe dans les tissus fœtaux et le lait maternel (**IPCS, 1991**).

5.3. Métabolisme

Les composés insolubles de nickel présentent une forte activité cancérigène, pénètrent efficacement dans la cellule via les processus de phagocytose contrairement aux composés de nickel solubles dans l'eau qui présentent un faible pouvoir (**Costa and Klein, 1999, Dunnick et al., 1995**).

Le nickel entre en concurrence avec le métabolisme des métaux essentiels, tels que le Fe, Cu, Zn, Mg, Ca et Mn, ces derniers peuvent altérer l'absorption du nickel pouvant supprimer ou modifier les effets toxiques et cancérigènes du nickel (**Solomons et al., 1982, Sunderman Jr, 1989**). De plus, le nickel est capable de remplacer d'autres ions métalliques et de se lier à d'autres composés cellulaires tels que les atomes O, S, N au niveau des enzymes, des protéines et des acides nucléiques inhibant ainsi leur fonctionnement (**Coogan et al., 1989, Scott-Fordsmand, 1997**).

5.4. Elimination

Chez l'homme, La demi-vie d'élimination urinaire du nickel est de 17 à 48 heures après une exposition orale (**WHO, 2000**). Le nickel absorbé via le tractus gastro-intestinal ou inhalé est principalement éliminé par l'urine et peut également être excrété par la salive, la sueur, les cheveux, le lait maternel et les larmes (**Christensen et al., 1979, Grandjean, 1984**), alors que le nickel non absorbé est rapidement excrété dans les fèces (**IPCS, 1991**).

6. Les effets toxiques du nickel sur l'organisme

L'utilisation du nickel dans les industries et le commerce entraîne la pollution des écosystèmes et peut être toxique pour les organismes vivants (**Duda-Chodak and Blaszczyk, 2008**).

La toxicité du nickel dépend des caractéristiques physicochimiques de la substance à base de nickel, la dose, la durée et la voie d'exposition.

L'exposition humaine à des environnements hautement pollués par le nickel provoque des allergies cutanées, les maladies cardiovasculaires, l'asthme, la fibrose pulmonaire, l'insuffisance rénale et le cancer des voies respiratoires (**Chen et al., 2017, Clarkson et al., 2012, Das et al., 2007, Kasprzak et al., 2003**).

6.1. Effets du nickel sur le système hépatique

Des rats mâles exposés par voie orale ou intra-péritonéale au NiSO₄ montrent des lésions hépatiques oxydatifs accompagnées par une augmentation des marqueurs des enzymes hépatiques ; lactate déshydrogénase (LDH), alanine aminotransférase (ALT), aspartate aminotransférase (AST), phosphatase alcaline (ALP), du taux de la bilirubine, et une réduction totale des protéines. De plus, une augmentation du taux de malondialdéhyde hépatique (MDA) et une réduction des activités des concentrations de CAT, SOD, GSH et GPx et GST

(Bouhalit and Kechrid, 2018; (Das et al., 2001, Pari and Prasath, 2008, Djemli and Kechrid, 2013). De même, une perte de l'architecture normale du tissu hépatique, des modifications graisseuses, une vacuolisation des hépatocytes et une hypertrophie des cellules de kuppfer, une augmentation du cholestérol total et des triglycérides ont été observées chez le rat après un traitement oral par le NiSO₄ (Das et al., 2006).

6.2. Effets du nickel sur le système respiratoire

Chez l'homme , l'exposition professionnelle au nickel peut causer des dommages oxydatifs à l'ADN, ces derniers sont responsables de l'initiation du cancer pulmonaire (Cheng et al., 2019).

L'inhalation des composés de nickel par des travailleurs peut induire des lésions pulmonaires notamment des irritations des voies respiratoires, une pneumonie chimique, l'emphysème, une fibrose et une hyperplasie des cellules pulmonaires (IARC, 1990). Par ailleurs, les rates gravides exposées aux nanoparticules d'oxyde de nickel montraient des tumeurs pulmonaires (Alsoltane and Altaee, 2020).

6.3. Effets du nickel sur le système cardiovasculaire

Des études récentes sur les cheveux de la femme enceinte suggèrent que l'exposition au nickel peut être associée à l'augmentation du risque des maladies coronariennes(Zhang et al., 2019a). De même, l'inhalation du NiSO₄ peut causer une bradycardie retardée, une hypothermie et une arythmogénèse chez les rats mâles(Campen et al., 2001).

6.4. Effets du nickel sur le système immunitaire

L'hypersensibilité au nickel est un désordre du système immunitaire, Elle peut produire une variété de symptômes, notamment une dermatite de contact allergique sur la peau comme l'érythème, l'eczéma et de lichénification des mains, l'asthme, la conjonctivite et des inflammations(Coogan et al., 1989, Haber et al., 2000).

Une étude *in vitro*, indique que le chlorure de nickel induit la peroxydation lipidique et des dommages à l'ADN dans les lymphocytes humains (Chen et al., 2003a).

Il existe une diminution du nombre des macrophages et des granulocytes)chez les souris femelles traitées par le sulfate de nickel dans l'eau potable(Dieter et al., 1988) et une

augmentation du nombre des leucocytes chez sujets sensibles au sulfate de nickel(**MacLeod et al., 1976**).

6.5. Effets du nickel sur le système rénal

Le rein est le principal organe de l'accumulation des composés de nickel, où il induit des dommages tubulaires au niveau des jonctions corticomédullaires et une augmentation également les concentrations en l'albumine urinaire chez les travailleurs de la galvanoplastie après une ingestion accidentelle des chlorures et des sulfates de nickel (**Sunderman Jr et al., 1988**).

Chez le rats, l'administration intra-péritonéale du NiCl₂ provoque des effets néphrotoxiques, accompagnés par des lésions au niveau des glomérules, une protéinurie et un dysfonctionnement tubulaire(**Hfaïedh et al., 2005**). De plus des tumeurs au niveau des cellules rénales ont été observées chez les rates gravides après un traitement aux nanoparticules des oxydes de nickel (**Alsoltane and Altaee, 2020**).

6.6 Effets hématotoxique du nickel

L'exposition par inhalation au sulfate de nickel a provoqué une augmentation du nombre des leucocytes, du taux d'hémoglobine et du nombre des plaquettes chez l'homme (**Das and Büchner, 2007**). De plus une diminution du nombre des érythrocytes, d'hématocrite, du taux d'hémoglobine et la numération plaquettaire a été observée au début de la gestation chez la rate traitée par le chlorure de nickel par la voie sous cutanée(**Adjroud and Mouffok, 2009**).

6.7. Effets du nickel sur le système endocrinien

Le nickel est capable de se lier à la GnRH pour former le complexe Ni-GnRH qui perturbe le cycle ovarien normal en inhibant l'ovulation et en diminuant le taux de la progestérone chez les mammifères(**Forgacs et al., 2012**).

Chez les rats mâles, le traitement au sulfate de nickel dans un régime alimentaire affecte les enzymes de la stéroïdogénèse provoquant des altérations de la synthèse de testostérone et une augmentation du cholestérol testiculaire(**Das and Dasgupta, 2002**).

6.8. Effets du nickel sur le système nerveux

Le système nerveux est un organe très sensible à la toxicité du nickel(Das et al., 2008, Denkhaus and Salnikow, 2002), Des études démontrent que l'exposition orale du chlorure de nickel chez les souris mâles passe par les voies olfactives et s'accumule dans le cortex cérébral provoquant ainsi la neurotoxicité(He et al., 2013).

les lésions nerveuses du stress oxydant induites par le nickel sont liées aux dysfonctionnement des mitochondries (Song et al., 2017) , une augmentation de l'activité de SOD et de GSH , une réduction de l'activité de CAT et des dommages histopathologiques dans le cerveau des poissons après une exposition au chlorure de nickel dans l'eau (Topal et al., 2015).

D'autre part, chez les souris mâles, l'exposition auNiCl₂ par injection intra-péritonéale réduit le GSH et augmente la teneur de la métallothionéine, du MDA et de la peroxydation lipidique au niveau des tissus cérébraux(Šulinskienė et al., 2019).

6.9. Effets du nickel sur le système reproducteur femelle

Le nickel traverse le placenta humain et provoque l'augmentation de la peroxydation lipidique ce qui entraîne l'embryotoxicité et la tératogénèse(Lin, 1998). D'autre part,les composés de nickel sont capables de traverser aussi la barrière placentaire des animaux, exerçant leur toxicité et entraîne des effets néfastes sur la prolifération des cellules trophoblastiques *in vitro*(Paksy et al., 1999, Yao et al., 2014).

Chez les rates gravides, le Nickel, traverse facilement la barrière placentaire après une injection intra-péritonéale, sa concentration est plus élevée dans les organes et les tissus fœtaux que ceux de la mère ce qui suggère que le fœtus n'est pas protégé par le placenta(Hou et al., 2011)(Fig.11).

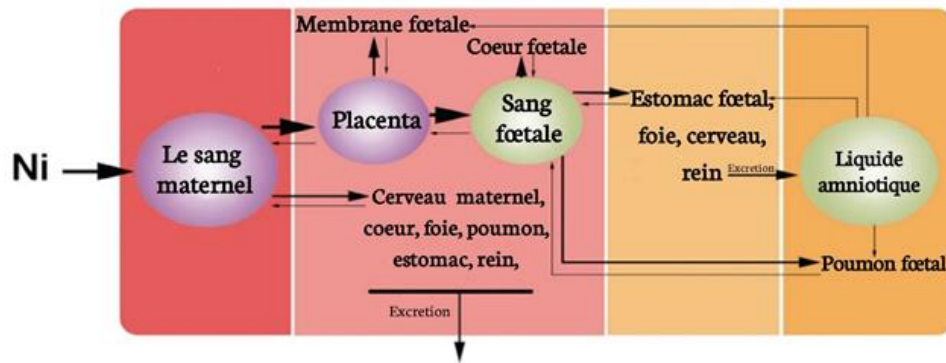


Fig. 11 :L'absorption, le transfert et la rétention du nickel chez la mère et le fœtus (**Hou et al., 2011**).

Une étude *in vivo* montre que le NiCl_2 augmente les niveaux de peroxydes lipidiques et diminue les activités enzymatiques comme la CAT et le SOD au niveau de l'ovaire des souris (**Rao et al., 2009**).

D'autre part, chez les rates, l'administration par gavage des nanoparticules du nickel diminue l'activité enzymatique de SOD et CAT et augmente les niveaux de ROS lesquels entraînent des changements ultra structuraux notamment un gonflement mitochondrial et la disparition des crêtes mitochondriales des ovaires (**Kong et al., 2016**).

6.10. Effets du nickel sur le développement du fœtus et la tératogénicité

L'exposition au nickel chez les mammifères peut provoquer une perturbation de l'équilibre hormonal de la mère, une altération du développement embryonnaire et des malformations congénitales (**Leonard and Jacquet, 1984**;) un retard de la croissance et la mort des nouveaux nés (**Sunderman Jr et al., 1978**).

D'autre part, l'absorption du chlorure de nickel pendant la gestation fait apparaître chez les souris une chute des sites d'implantation et du poids du placenta, une augmentation de la résorption embryonnaire dans la corne de l'utérus et des malformations de fœtus telles que , l'hydrocéphalie, microphthalmie, exophthalmie, pied bot, hernie ombilicale, et des malformations osseuses (**Saini et al., 2013**).

6.11. Effets du nickel sur le système reproducteur mâle

L'exposition de l'homme au nickel entraîne des perturbations sur le système reproducteur masculin, il affecte la structure des protéines de liaison à l'ADN, la stabilité et la fonction du sperme (**Rizvi et al., 2020**), le stress oxydatif au niveau testiculaire accompagnés

de dommages à l'ADN et la mort cellulaire apoptotique chez les souris après une administration intra-péritonéale de NiCl₂(**Doreswamy et al., 2004**).

De plus, l'exposition au sulfate de nickel dans un régime alimentaire provoque chez les rats, une réduction de la production des enzymes stéroïdiennes testiculaires, de la testostérone et une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes(**Das and Dasgupta, 2002**). De façon similaire, un rétrécissement des tubes séminifères et une diminution du nombre des spermatogonies sont rapportés chez le rat suite à l'ingestion de l'eau potable contaminée par le NiCl₂(**Käkelä et al., 1999**).

6.12. Effets épigénétique du nickel

Chez les souris et l'homme, les changements de l'expression génique caractérisés par la méthylation de l'ADN(**Greenberg and Bourc'his, 2019**), la modification d'histone et des micro ARNs ainsi que l'altération de l'expression des gènes et de la séquences d'ADN. Ces processus peuvent être influencés par des facteurs environnementaux comme le nickel(**Baccarelli and Bollati, 2009, Koturbash et al., 2011**). En effet, L'exposition professionnelle aux composés

insolubles de nickel chez l'homme entraîne des dommages épigénétiques comme l'altération de la méthylation de l'ADN et une modification des histones(**Sun et al., 2013**).

6.13. Effets génotoxiques du nickel

Les travailleurs exposés au nickel carbonyle par inhalation montrent des niveaux élevés des échanges de chromatides sœurs et des aberrations chromosomiques(**IARC, 1990**).

Dans des études plus récentes *in vitro* et *in vivo*, le nickel peut stimuler la production des ERO et induire également des dommages au niveau de l'ADN par l'inhibition des enzymes de la régulation de l'expression des molécules de la réparation de l'ADN(**Guo et al., 2019**)(**Fig. 12**).

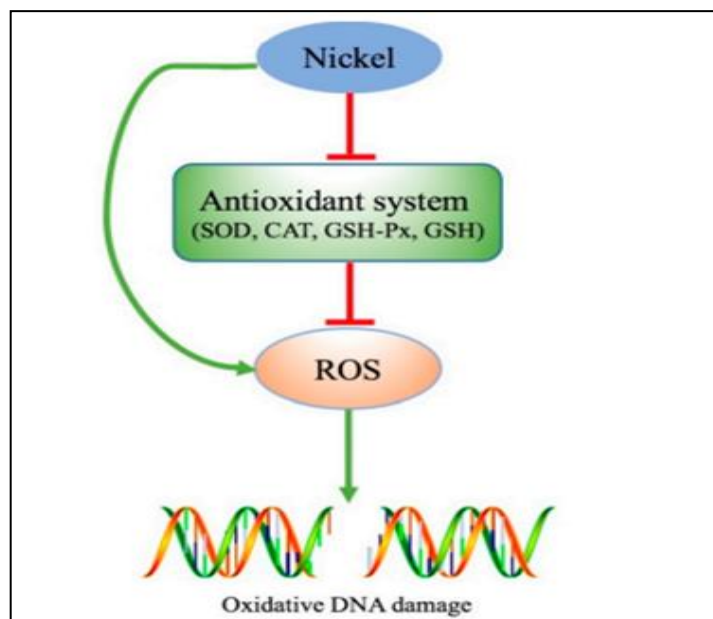


Fig. 12: l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène induite par le nickel(Guo et al., 2019).

Des résultats similaires montrent que le NiCl_2 augmente les ERO, inhibe la réparation de l'ADN et l'activité enzymatique de GSH et de la catalase, de plus il entraîne la dégradation des protéines au niveau des cellules ovariennes des souris (Lynn et al., 1997).

L'exposition chronique au $\text{Ni} (+2)$ conduit à une augmentation de la génération des ROS et de la fragmentation de l'ADN dans les cellules du sang entraînant la mort cellulaire chez les souris mâles(Jia and Chen, 2008)et des modifications de la structure et de l'expression des gènes au niveau des cellules épithéliales rénales humaines(Maehle et al., 1992).

6.14. Effets cancérogènes du nickel

Le $\text{Ni} (+2)$ peut déclencher une carcinogénèse, éventuellement par la mutagenèse, des dommages chromosomiques, et l'inhibition de la réparation de l'ADN ou des mécanismes épigénétiques(Sunderman Jr, 1989)tandis que, chez les rates gravides, l'administration de l'acétate de nickel par voie intra-péritonéale peut traverser le placenta et provoquer des tumeurs cancérogènes dans le rein fœtal(Diwan et al., 1992).

L'exposition professionnelle ou environnementale au nickel peut entraîner chez l'homme le cancer des poumons (Doll et al., 1990), une augmentation de la formation des ERO, le stress oxydatif, le cancer, des altérations de l'ADN et des mitochondries et l'apoptose au niveau des neurones (Salimi et al., 2020).

6.15. L'apoptose induite par le nickel

Il existe deux voies principales par lesquelles le nickel peut provoquer l'apoptose cellulaire ; soit par l'activation des caspases (cystéines protéase) ou par les enzymes qui dégradent les protéines.

La voie intrinsèque mitochondriale activée par un signal intracellulaire, où la cellule meurt à cause du stress cellulaire. Les ions de nickel permettent la libération de Cytochrome C, (Cyt c) par les mitochondries dans le cytosol, le cyt c clive la procaspase 9, cette dernière active à son tour les procaspases 3,6 et 7, qui clivent à leur tour diverses cibles cellulaires, dont laPARP (Poly ADP-ribose polymérase) laquelle induit l'apoptose.

La voie extrinsèque est activée par la liaison des ligands extra cellulaires qui se lient aux récepteurs de facteur de nécrose tumorale(TNF) , le complexe de signalisation ligand-récepteur induit la mort à la surface de la cellule, les ions de nickel stimulent l'interaction entre le FAS(first apoptosis signal)et FASL (Fas Ligand)qui forme un complexe de signalisation, le FADD(Fas-Associated protein with Death Domain)(Fig. 13)(Genchi et al., 2020, Guo et al., 2016).

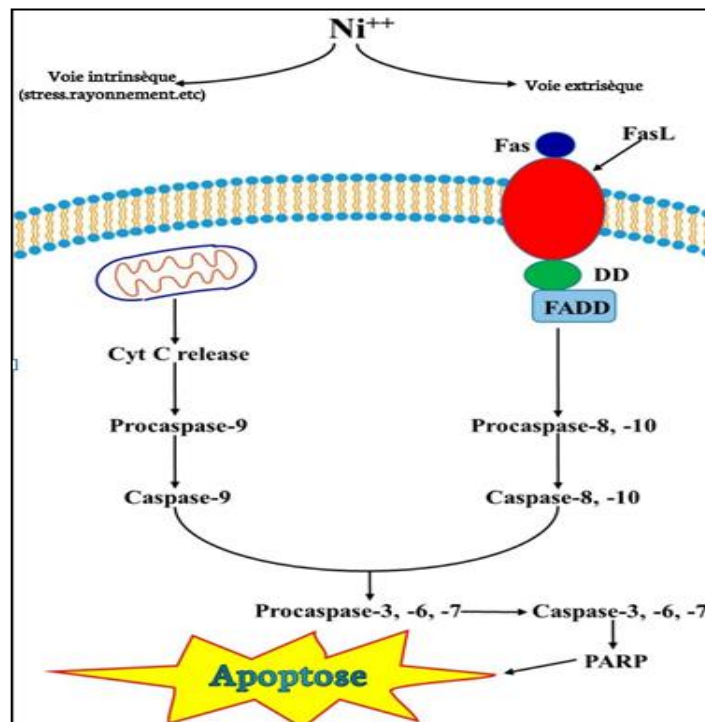


Fig. 13: l'induction de l'apoptose mitochondriale et l'apoptose-dépendante des caspases par le nickel (Genchi et al., 2020).

Chez les rats mâles, l'administration de NiSO₄ affecte la motilité des spermatozoïdes, augmente le taux du MDA, diminue l'activité enzymatique du GSH et de la catalase, cause le stress oxydatif, induit des dommages au niveau de l'ADN et l'apoptose au niveau des cellules testiculaires (Su et al., 2011, Zou et al., 2017).

Chapitre 3:
Les oligoéléments

1. Le zinc

1.1. Généralités sur le zinc

Le zinc (Zn) est un oligo-élément polyvalent, essentiel au bon développement et au renforcement de notre organisme. Il est présent en faible quantité, environ 2 à 3 g au total, dans le corps humain et moins de 0.2% se trouve dans le plasma. On le trouve essentiellement dans les muscles (60 à 65%), les os (20%), le foie, les reins et la peau (**Chasapis et al., 2020, Kerns et al., 2018, King et al., 2015, Livingstone, 2015**).

1.2. Rôle physiologique du zinc

Le zinc est le deuxième métal de transition gris-bleuté, le plus abondant dans l'organisme humain après le fer (**Mammadova-Bach and Braun, 2019**) et le deuxième cation divalent le plus abondant après le calcium (**Pae et al., 2012**).

Le Zn est impliqué dans le maintien de l'homéostasie et de nombreuses fonctions cellulaires d'ordre catalytique, structural et régulateur (**Baltaci et al., 2018, King et al., 2015, Maret, 2013, Olza et al., 2017, Vallee and Falchuk, 1993**), il participe à la structure de plus de 2000 facteurs de transcription et comme un cofacteur pour plus de 300 enzymes, telles que les hydrolases, les transférases, les oxydoréductases, les ligases, les isomérases et les lyases. De plus, il est présent dans toutes les cellules de l'organisme (**Baltaci et al., 2018**).

Il joue un rôle crucial dans la différenciation, la croissance et la division cellulaire, le système endocrinien, la réponse immunitaire, la réponse au stress oxydatif, la transcription, la synthèse des protéines et du collagène, la réplication d'ADN, l'apoptose et le vieillissement, contribuant ainsi à la cicatrisation. (**Ackland and Michalczyk, 2016, Bhowmik et al., 2010, Chasapis et al., 2020, WHO, 2000**). Le zinc est également nécessaire à la croissance de la peau, les cheveux, et les Ongles (**Bhowmik et al., 2010, Chasapis et al., 2020**).

1.3. Métabolisme du zinc

1.3.1. L'absorption du zinc

L'absorption du zinc se déroule dans l'intestin grêle, principalement dans le jéjunum à travers les entérocytes du duodénum (**Cousins, 1985, Mammadova-Bach and Braun, 2019, Tubek, 2007**).

La biodisponibilité du zinc est étroitement dépendante de nombreux facteurs qui influencent l'efficacité de l'absorption du zinc (**Brown et al., 2001, Lonnerdal, 2000**). En effet, Le zinc est libéré à partir des aliments sous forme d'ion libre (Zn^{+2}) il doit donc se lier aux acides aminés ou aux ligands pour être absorbé, ou bien avec des protéines de transport spécifiques et non spécifiques. Avec des apports très élevés, le zinc est également absorbé par le mécanisme de diffusion passive et endocytose (**Hojyo and Fukada, 2016**).

Les ligands solubles ou les chélateurs du zinc tels que le EDTA, les acides aminés, les acides organiques augmentant la solubilité du zinc. De plus, les facteurs physiologiques comme le vieillissement et la lactation entraînent une diminution de l'absorption du zinc (**Lonnerdal, 2000, Roohani et al., 2013**).

1.3.2. Distribution et métabolisme

Après l'absorption de Zn par les cellules, il est distribué dans le cytoplasme (50%), le noyau (30–40%) et la membrane cellulaire (10%) (**Lee, 2018**).

Il existe deux familles de protéines de transport spécifique du zinc ZIP (Irt-like protein) et ZnT (Zn transporter). Ils jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie du zinc et peuvent faciliter son passage à travers la membrane cellulaire des entérocytes dans la circulation portale (**McMahon and Cousins, 1998**). La famille de protéines ZIP transporte le zinc de la zone extracellulaire et le compartiment intracellulaire au cytosol. Les ZnT, transporte le zinc du cytosol vers le compartiment intracellulaire et la zone extracellulaire (**Sekler et al., 2007**).

Dans le sang, Le zinc va se lier aux protéines non spécifique, telles que l'albumine ou la β 2-macroglobuline et seulement une petite fraction de Zn^{2+} existe sous forme libre qui peut être absorbée par les cellules sanguines, les cellules endothéliales et les plaquettes (**Lu et al., 2008**).

Le système porte transporte le zinc absorbé directement vers les hépatocytes pour être distribué à d'autres tissus (**Mammadova-Bach and Braun, 2019**) (**Fig. 14**).

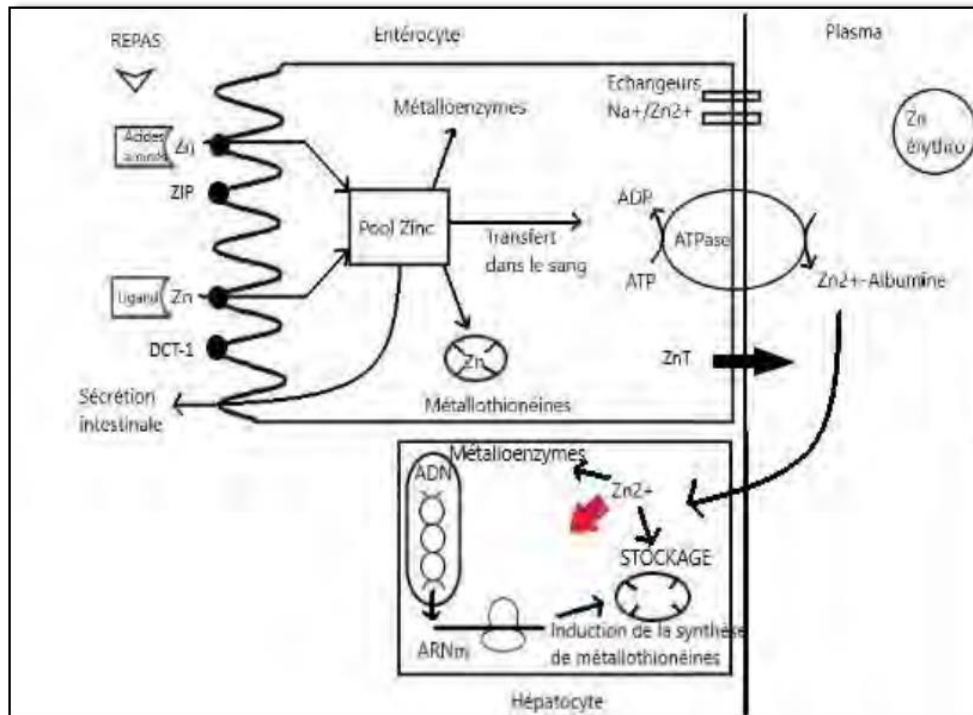


Fig.14 : Voies d’absorption au niveau de la barrière en brosse et devenir du Zinc dans l’organisme : dans l’entérocyte, passage au niveau du sang puis stockage dans le foie.

(Bordeneuve, 2019).

1.3.3 Excrétion

Une quantité considérable 95 % de zinc est sécrétée via les sécrétions biliaires, pancréatiques et intestinales (Krebs, 2000), mais la plus grande partie est réabsorbée (King et al., 2000). Il existe d’autres voies d’excrétions mineures du zinc comprenant l’élimination rénale 5%, et la sécrétion de surface tels que la sueur et les cheveux (Brown et al., 2004, Tubek, 2007), tandis que, le zinc alimentaire non absorbé ou éliminé dans les sécrétions biliaires, intestinales et pancréatiques est éliminé par voie fécale (Krebs, 2000, Roohani et al., 2013).

1.4. Rôle du zinc dans le système immunitaire

Le zinc a un impact important sur le système immunitaire inné et adaptatif, il favorise la fonction et le développement des cellules immunitaires, une carence aigue en zinc affecte ces cellules, entraînant une altération de la formation, de la prolifération et de la maturation des monocytes, des lymphocytes T et B, des polynucléaires, des neutrophiles et des cellules tueuses naturelles. Tandis que la carence chronique en zinc augmente le risque d’inflammation

et la production des cytokines, ces dernières influencent les maladies inflammatoires (Bonaventura et al., 2015, Maares and Haase, 2016, Overbeck et al., 2008).

Le zinc réduit également l'activité des marqueurs du stress oxydant, il est impliqué dans la modulation de la réponse pro-inflammatoire et immunitaire en ciblant le facteur nucléaire Kappa B (NF- κ B)(Gammoh and Rink, 2017) et aussi dans la régulation des cytokines inflammatoires tels que le TNF- α et l'IL-1 β chez les personnes âgées(Prasad, 2009).

Chez l'homme, les carences en zinc affecte négativement la production d'IL-2, entraînant une diminution du nombre des cellules T cytolytiques, une chute de l'activité lytique des cellules NK et un dysfonctionnement des lymphocytes T ce qui augmente la sensibilité aux infections et aux tumeurs malignes(Daaboul et al., 2012).

1.5. Rôle du zinc durant la gestation

Une carence en zinc chez la femme, peut entraîner des avortements fréquents, une période de gestation prolongée, une tératogénicité, des accouchement difficile, la pré-éclampsie, la toxémie et l'insuffisance pondérale à la naissance des nourrissons(Bedwal and Bahuguna, 1994).

Chez les souris gestantes, le zinc peut prévenir les anomalies fœtales liées à l'exposition de l'éthanol (Summers et al., 2009) et améliorer la régulation des hormones sexuelles tels que LH, FSH, œstrogènes et progestérone dans le plasma des poulets (El-Slamony et al., 2015).

1.6. Action détoxifiante et anti -oxydante du zinc

Des études récentes sur les rats mâles suggèrent que le zinc montre un effet bénéfique contre la toxicité du cadmium et du nickel au niveau du foie, il améliore les paramètres biochimiques et hématologiques, réduit les altérations histopathologiques au niveau du foie(Kouadria et al., 2019)et diminue les lésions oxydatives et la peroxydation lipidique (Djemli and Kechrid, 2013). De plus, il protège contre la toxicité développementale induite par le cadmium chez les rates gestantes (El-Sayed et al., 2013).

D'autre part, le zinc joue un rôle bénéfique contre la toxicité hépatique et testiculaire induite par le mercure, le plomb et le cadmium chez les souris (Afonne et al., 2000, Batra et

al., 2004). Selon(Paksy et al., 1997b), améliorant en outre la synthèse de la progestérone chez les rates gravides.

Le zinc a aussi un effet protecteur contre les effets néfastes du plomb sur le sperme et les spermatozoïdes chez les rats, il augmente la numération, la motilité, la viabilité, le volume et la morphologie des spermatozoïdes et même les taux de FSH ,LH et de testostérone (Falana and Oyeyipo, 2012).

Dans des études animales, le zinc provoque la détoxification du plomb et du cadmium en agissant comme un facteur antioxydant ou chélateur, il renforce le système de défense antioxydants sur divers sites cibles notamment les poumons, les vaisseaux sanguins, les testicules, le sperme, le foie, le rein et le cerveau(Fatima et al., 2010, Hsu and Guo, 2002).

Kumar et al., 2010 Montrent que le zinc joue un rôle dans la détoxification de l'arsenic, diminue les niveaux de la peroxydation lipidique et de GSH et active les enzymes antioxydantes telles que, SOD, GPx, et CAT au niveau du foie des rats. Il est également un modulateur de l'état redox pouvant protéger efficacement les cellules cérébrales contre la neurotoxicité du nickel chez les souris (Song et al., 2017, Šulinskienė et al., 2019).

1.7. Action anti-apoptotique du zinc

Chez les souris, une carence en zinc peut affecter l'homéostasie du zinc, perturbe la fermeture du tube neural des embryons et provoque l'activation des protéines d'apoptose, les ligands FAS, le facteur d'induction de l'apoptose (AIF) , la caspase 3 et le p53 dans l'hippocampe(Gao et al., 2009, Seth et al., 2015).

La supplémentation au zinc peut empêcher la mort cellulaire apoptotique induite par désoxycholate et l'éthanol au niveau des cellules épithéliales du colon et des cellules de sertoli, réduisent l'expression de la caspase 3et 8 et inhibe l'apoptose (Pourhassanali et al., 2016, Smith et al., 2012).

Selon la concentration, la durée de la supplémentsations et le type de cellule le Zn peut inhiber ou stimuler l'apoptose. En effet, les oxydes de zinc induisent la production des ROS , la nécrose et l'apoptose dans les neurones chez l'homme via l'activation de PI3K / Akt / caspase3 /7(Kim et al., 2015).

2. Le sélénium

2.1. Généralités sur le sélénium

Le sélénium (Se) a été identifié en 1817 par Jöns Jacob Berzelius comme un résidu élémentaire lors de l'oxydation du dioxyde de soufre à partir de pyrites de cuivre dans la production d'acide sulfurique, Le sélénium a de multiples activités biologiques.

Le sélénium est un oligoélément naturellement présent dans de nombreux aliments et un composant essentiel de sélénoprotéines, assurant diverses fonctions importantes dans l'organisme dont la reproduction, la fertilité, le métabolisme des hormones thyroïdiennes, la réponse immunitaire, la réparation et la synthèse de l'ADN et la protection contre les dommages oxydatifs et les infections(**Jariwalla et al., 2008, Lee et al., 2005**).

La concentration en sélénium chez l'homme est de 6 à 12 mg dont 45 à 50% dans le muscle, 30% dans le foie, 3,6% dans le rein et 2,3% dans le cerveau. Le plasma contient 3% de Sélénium et les érythrocytes 4 à 5% (**Schrauzer, 2012**).

Le sélénium est présent dans la nature et les organismes animaux et végétaux sous des formes organiques et inorganiques

-Les formes organiques sont : la sélénométhionine et la sélénocystéine.

-Les formes inorganiques sont : sélénite, séléniure, sélénate et l'élément sélénium.

Les deux formes peuvent être de bonnes sources alimentaires de sélénium(**Sunde et al., 2006**)(**Fig. 15**).

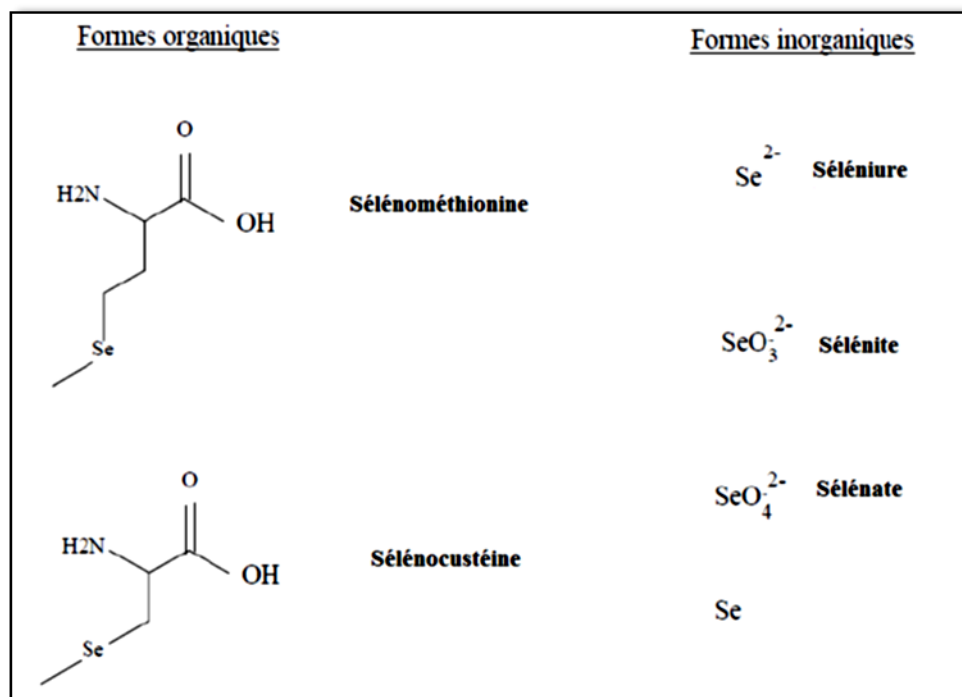


Fig. 15 : Les formes organiques et inorganiques du sélénium (Callejas, 2009).

2.2. Rôle physiologique du sélénium

Le sélénium est un oligoélément qui joue un rôle essentiel dans plusieurs fonctions biologiques notamment les fonctions structurales et enzymatiques, la défense antioxydante, le métabolisme des hormones thyroïdiennes, le système immunitaire (NRC, 1983, Brown and Arthur, 2001, Duntas, 2020, Qazi et al., 2018, Yang et al., 1983) et l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses (Combs and Clark, 1985).

Des études ont démontré que le sélénium améliore la fertilité chez l'homme, diminue le risque des maladies cardiovasculaires (Flores-Mateo et al., 2006), stimule le système immunitaire et réduit les inflammations (Rayman, 2012, Zachara, 2018).

Le sélénium élémentaire peut exister sous plusieurs états d'oxydation (-2, 0, +2, +4, +6). Il peut former des sels oxygénés ou réaliser des liaisons covalentes. Ainsi il peut être présent sous sa forme métallique libre mais aussi sous formes minérale et organique capables de se lier à d'autres éléments tels que le plomb, le nickel et le cadmium, les aminoacides et les protéines (Thayer, 1975, Medesse, 1984).

2.3. Mécanisme d'action du sélénium

Le sélénium joue un rôle primordial dans la protection des cellules contre l'attaque radicalaire et dans le métabolisme des hormones thyroïdiennes, ses fonctions sont dues aux

glutathion peroxydases (GPx), aux thiorédoxines réductases (TR) aux diodénases et aux sélénoprotéines P (Fig. 16).

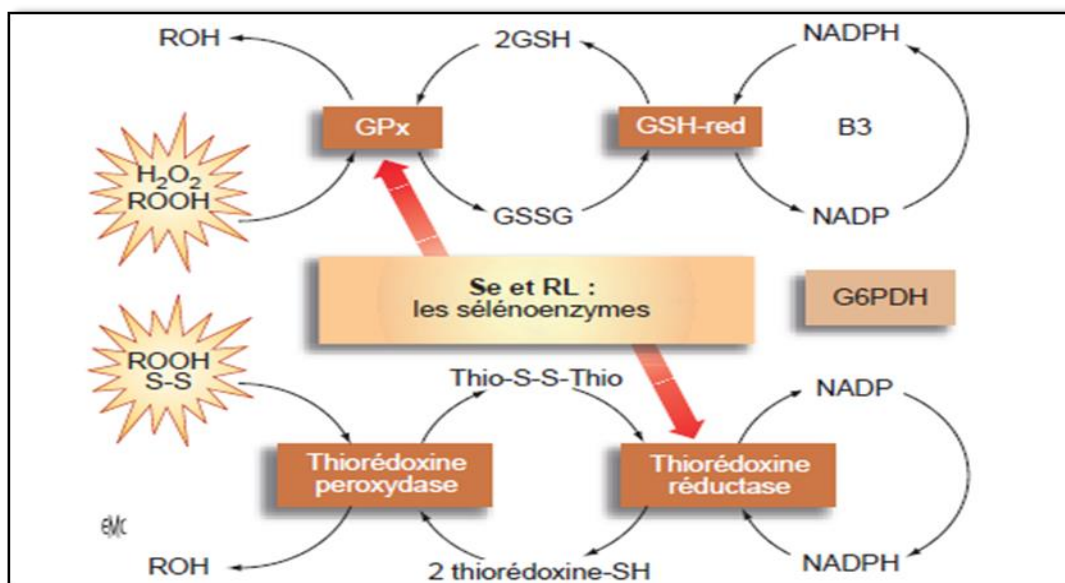


Fig.16: Mécanisme d'action du sélénium (Roussel and Hininger-Favier, 2009).

La GPx existe sous 5 isoformes ; (GPx-1, GPx- 2, GPx- 3, GPx- 4 et GPx-6) capables de détoxifier les peroxydes d'hydrogène et l'hydroperoxyde organique, protégeant ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs (Flohe, 2007, Ingold et al., 2018).

Les Thiorédoxine réductases (TXNRD) sont des enzymes possédant 3 isoformes cytosoliques (TrxR-1), mitochondriale (TrxR-2) et la thiorédoxine glutathion réductase (TrxR-3) qui est présente seulement au niveau testiculaire, Ces enzymes jouent un rôle essentiel dans les processus antioxydants, la régulation redox, l'inflammation, le développement embryonnaire et la spermatogenèse (Roman et al., 2014).

Les déiodinases (DIO) participent dans la régulation du métabolisme des hormones thyroïdiennes, elles existent sous 3 formes membranaires ; La DIO-1 est particulièrement retrouvée au niveau central et périphérique, la DIO-2 active la T4 en T3 au niveau des tissus périphériques, enfin la DIO-3 catalyse la réaction de T4 en rT3 inactive (Labunskyy et al., 2014).

Les sélénoprotéines assurent en synergie avec d'autres molécules de nature enzymatique (superoxyde dismutase, catalase) ou non (vitamine E, C, caroténoïdes, groupes thiols, polyphénols, coenzyme Q10) l'équilibre intra- et extracellulaire de la balance pro et antioxydants. (Roussel and Hininger-Favier, 2009).

2.4. Métabolisme du sélénium

Le métabolisme du sélénium est un processus systémique qui comprend l'absorption, distribution, transformation et l'excrétion du sélénium.

2.4.1. L'absorption du sélénium

Le sélénium est absorbé dans l'intestin grêle par un mécanisme de transport actif (**Levander and Whanger, 1996**). Toutes les formes organiques (sélénométhionine, selenocystéines) et les formes inorganiques (sélénate, sélénite) sont absorbées sans régulation et ont toutes une biodisponibilité élevée. Par contre le sélénium élémentaire n'est pas absorbé. D'autre part, les groupes thiols et la vitamine C stimulent l'absorption du sélénium, alors que les fibres et les métaux lourds la diminuent (**Finley, 2006**).

2.4.2. Distribution et métabolisme

Toutes les formes chimiques absorbées au niveau de l'intestin sont distribuées vers la circulation sanguine grâce à des sélénoprotéines P(SePP) synthétisées au niveau du foie, il existe aussi un transport grâce à des liaisons non spécifiques à l'albumine ou l'alpha et beta globulines (**Fairweather-Tait et al., 2011**).

La fixation des sélénoprotéines sur les cellules de différents organes se fait grâce à des récepteurs spécifiques, comme l'apoER2 au niveau du testicule et du cerveau et mégaline au niveau du rein (**Fairweather-Tait et al., 2011**).

2.4.3. Excrétion

L'élimination urinaire est la voie d'excrétion majoritaire du sélénium et représente 60 % (formes triméthyl-sélénium hydrosolubles), mais l'élimination par voie fécale concerne le sélénium non absorbé et augmente lorsque les apports sont augmentés. Il existe également d'autres voies d'éliminations mineures, la voie pulmonaire (formes diméthyles volatiles), la sueur et la salive (**Waal, 1999**).

2.5. Rôle du sélénium dans la reproduction chez la femelle

Le sélénium a une importance primordiale dans la reproduction humaine (**Pal, 2015, Mistry et al., 2012**).

Les suppléments en sélénium chez les femmes enceintes peuvent prévenir la mort prématurée chez les nourrissons (**Kupka et al., 2008**), les avortements et la rétention

placentaire(Schwarz and Foltz, 1999, Westermarck et al., 1977)ainsi que des dommages aux systèmes nerveux et immunitaire du fœtus(Pieczynska and Grajeta, 2015).

Chez les bovins et les ovins, le sélénium stimule la prolifération et la croissance des cellules de la granulosa, la prolifération des follicules ovariens et régule ainsi la synthèse d'œstradiol ovarien(Basini and Tamanini, 2000, Ceko et al., 2015a, Grazul-Bilska et al., 2009).Pendant la gestation, la supplémentation au zinc augmente chez les souris le pourcentage des blastocystes viables, diminue les pertes de pré implantation (Mamon and Ramos, 2017)et protège la vache contre les retentions placentaires (Brzezinska-Slebodzinska, 2003).

Au contraire, les carences en sélénium entraînent chez la femme enceinte des avortements spontanés, des éclampsies(Zachara, 2016), des perturbations de la croissance fœtale et réduisent la défense antioxydante placentaire(Duntas, 2020).

2.6. Rôle du sélénium dans la reproduction chez le mâle

Le sélénium est un élément essentiel impliqué dans le développement normal des gonades, la gamétogenèse et la fertilité (Mirone et al., 2013). Il permet d'augmenter la production et le développement des spermatozoïdes(Flohe, 2007).

Des travaux sur les hommes ont suggéré que la supplémentation au sélénium pouvait augmenter la fertilité masculine, améliorer la qualité du sperme, la motilité et le nombre de spermatozoïdes(Safarinejad and Safarinejad, 2009, Keskes-Ammar et al., 2003).

Par contre, une carence en sélénium entraîne chez les rats, une oligospermie, une immobilité des spermatozoïdes, une augmentation des spermatozoïdes anormaux (Maiorino et al., 2005)et une altération de la biosynthèse et la sécrétion de testostérone (Behne et al., 1986).

2.7. Action détoxifiante des métaux oxydants

Le sélénium pourrait aussi jouer un rôle bénéfique sur l'élimination et la détoxification des métaux lourds dans l'organisme(Roussel and Hininger-Favier, 2009). Chez les rats, le sélénium a un effet protecteur contre les dommages thyroïdiens induits par le chrome (Hassanin et al., 2013)et les dommages testiculaire induits par le Bisphenol A (Abdel-Halim et al., 2016).

Le sélénium exerce des effets protecteurs contre la toxicité du cadmium et du plomb, empêche leur accumulation dans les tissus et réduit le stress oxydant(**Şlencu, 2021**).

2.8. Action antioxydante du sélénium

Les défenses anti-oxydantes du sélénium sont due aux glutathion peroxydases (GPX) telles que GPX1 GPX2 et GPX4 catalysent la décomposition d'une grande variété de peroxydes d'hydrogène et les hydroperoxydes organiques, affectant la signalisation et protégeant ainsi les cellules contre les dommages oxydatifs(**Brenneisen et al., 2005;Flohe, 2007, Ingold et al., 2018, Brown and Arthur, 2001, Burk et al., 2003, Zhu et al., 1993**).

Des études sur les femme infertiles montrent que le sélénium diminue l'inflammation associée à l'endométriose(**Singh et al., 2013**) et inhibe chez les hommes, la peroxydation lipidique du sperme par la diminution du taux du MDA(**Keskes-Ammar et al., 2003**).

Le sélénium inhibe les altérations des enzymes antioxydants induites par le cadmium dans le foie, le rein, le cerveau et les muscles des poissons (**Jamakala and Rani, 2017**), de plus, il agit comme un détoxifiant contre les dommages thyroïdiens induits par le chrome chez les rats, cette protection thyroïdienne est caractérisée par une augmentation de l'activité de la CAT, le SOD et la chute du taux de MDA(**Hassanin et al., 2013**).Il est en outre capable de traiter le syndrome poly kystique ovarien et diminuer le stress oxydant dans l'endométriose de la femme (**Mehdi et al., 2013**). Il protège pendant la grossesse, les cellules trophoblastiques du placenta contre le stress oxydant mitochondrial et peut également traiter les pré éclampsies(**Khera et al., 2013**).En revanche, une réduction du sélénium et de l'activité enzymatique entraine pendant la grossesse le stress oxydatif, les naissance prématurées, les fausses couches, les pré éclampsies et un retard de croissance intra-utérine(**Zachara, 2018**).

En cas d'hypoxie, le sélénium régule chez la femme enceinte, l'activité mitochondriale, diminue les ERO et protège les cellules trophoblastiques contre le stress oxydant (**Duntas, 2020**)(**Fig.17**).

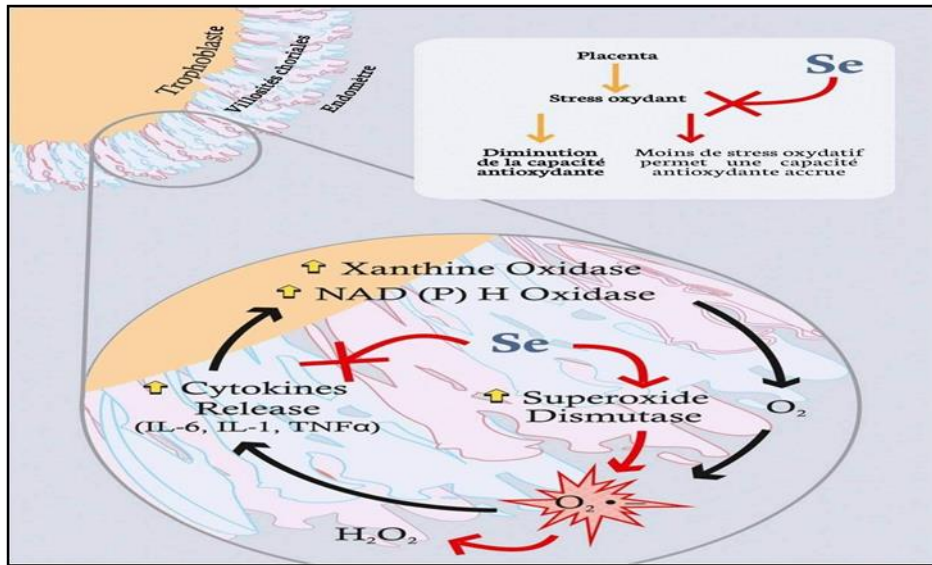


Fig.17:Rôle du sélénium dans le stress oxydant placentaire(Duntas, 2020).

2.9. Rôle du sélénium dans l'apoptose

Chez le rat, le sélénium exerce des effets protecteurs sur les lésions testiculaires induites par le sulfate de nickel et diminue l'apoptose via la régulation des voies de l'apoptose mitochondriale(Zhang et al., 2019b).

Les sélénoprotéines comme la GPx et la thiorédoxine réductase ont un rôle bénéfique sur la viabilité des mitochondries trophoblastiques qui sont sensibles au stress oxydant(Khera et al., 2017).

Le sélénium est susceptible d'entraîner chez les poissons, une amélioration contre la toxicité hépatocytaire induite par l'arsenic trioxyde, caractérisée par la réduction de la formation des ERO , des dommages de l'ADN et des mitochondries et diminution de l'activité de la caspase-3 de l'apoptose(Selvaraj et al., 2012).

Chapitre 4 :
Stress oxydant et protections anti-
oxydantes

1. Pro oxydant

Est défini comme toute espèce réactive de l'oxygène et de l'azote, radicalaire ou non radicalaire qui provoque une oxydation et déclenche le stress oxydant pour endommager les cellules(Leroy, 2016).

2. Les antioxydants

Les antioxydants sont définis comme toute substance qui présente à faible concentration empêche l'oxydation et la production des radicaux libres et des espèces réactives (Halliwell and Gutteridge, 2007).

3. Le stress oxydant

Le stress oxydant est défini comme un déséquilibre entre la production des pro-oxydants et la défense anti oxydante de l'organisme, ce stress oxydant comprend la formation des espèces réactives d'oxygènes et d'azote (Al-Gubory et al., 2010, Burton and Jauniaux, 2011)(Fig.18).

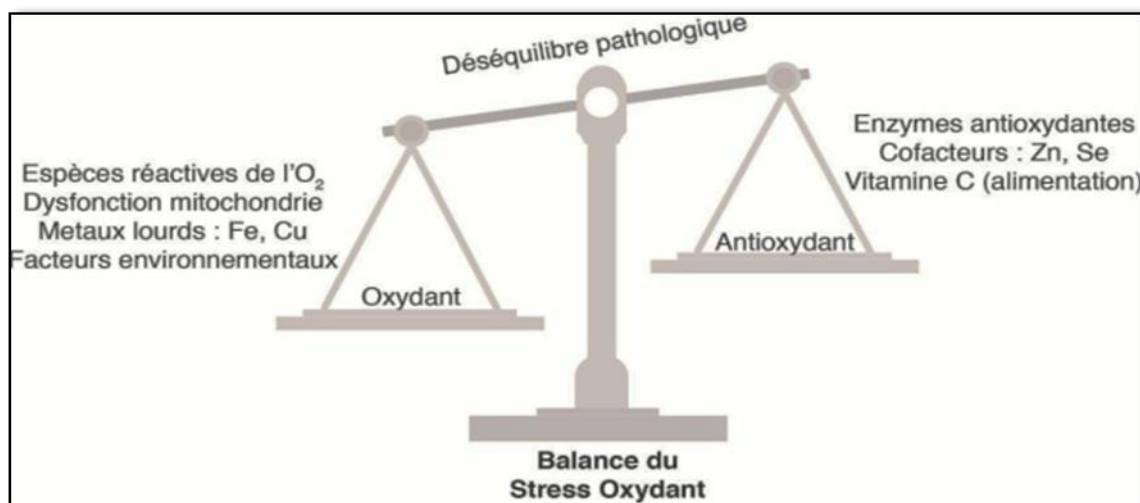


Fig.18: Mécanisme du stress oxydant au sein d'une cellule(Garrel and Bigard, 2017).

Le stress oxydant est impliqué dans le développement de nombreuses pathologies, telles que l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, diabète, le cancer, le Sida, les maladies cardiovasculaires et inflammatoires (Fig.19).

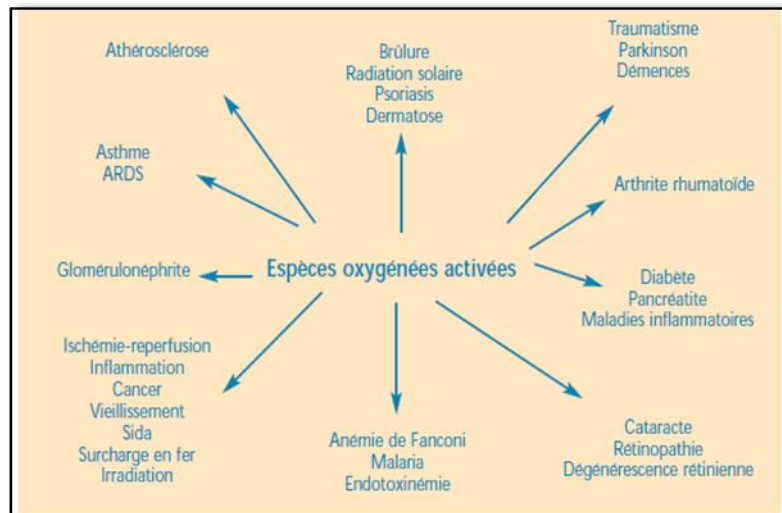


Fig.19: Implication du stress oxydant dans différentes pathologies (Pincemail et al., 2001).

Les antioxydants agissent comme des inhibiteurs des radicaux peroxyde et oxygène, ils peuvent être efficaces en cas de la prévention de ces maladies (Biswas, 2016, Graffouillere et al., 2016, Höhn et al., 2017).

4. Les Principaux éléments pro oxydants

Les radicaux libres sont des espèces chimiques, des atomes ou des molécules, ils sont caractérisés par la présence d'un électron libre non apparié (Favier, 2003, Fontaine, 2001). Ces composés peuvent réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron,

L'O₂ est une molécule biradicalaire responsable de la formation d'espèces réactives oxygénées (ERO), formée de deux atomes et possède deux électrons célibataires, il est capable d'accepter 2 électrons pour être partiellement réduit en anion peroxyde O₂⁻ puis en eau H₂O (Deby-Dupont et al., 2002).

Certaines des espèces réactives d'oxygène sont des radicaux libres tels que, l'anion superoxyde (O₂⁻), radical hydroxyle (OH[•]), et certains sont des dérivés oxygénés réactifs non radicalaires, précurseurs des radicaux et fortement toxiques tels que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (Favier, 2003) (Fig. 20). Tous sont des formes principales de stress oxydant dans l'organisme vivant et peuvent induire des lésions lipidiques, protéiques et de l'ADN (Nandi et al., 2019).

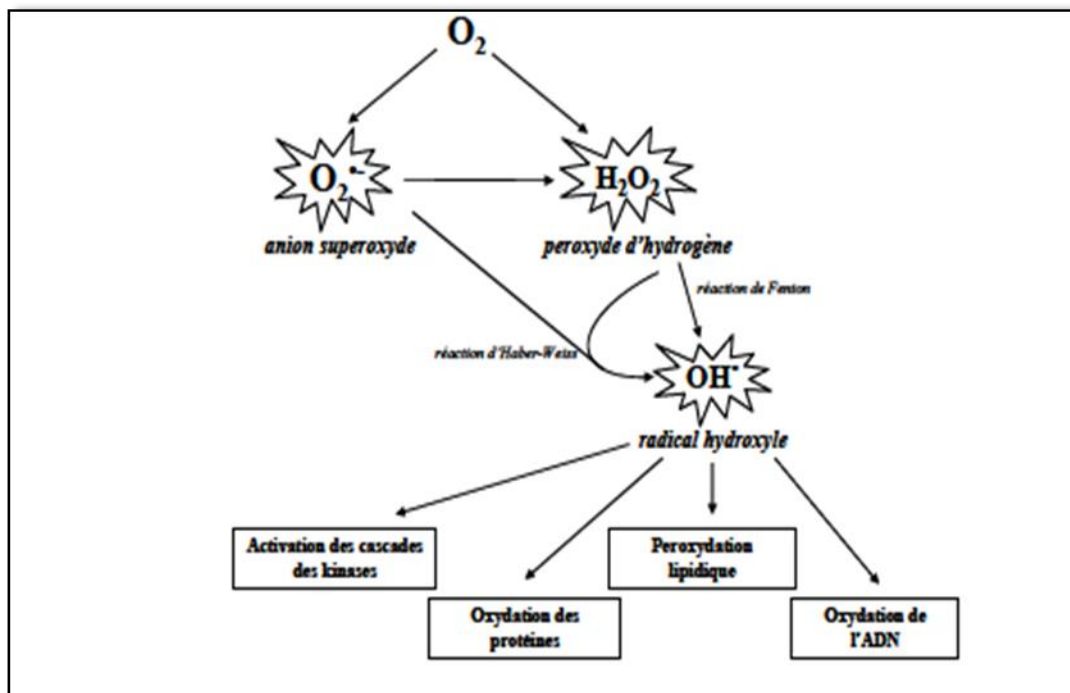
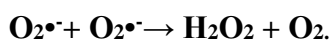


Fig. 20: Les différentes formes de ROS (Garait, 2006).

L'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) est un radical stable chargé négativement formé d'une molécule d'oxygène avec un électron supplémentaire libre ($O_2^{\bullet-}$), il est caractérisé par une faible réactivité avec les composés biologiques (Opara, 2002), de courte durée de vie, convertis rapidement en différents produits ; le peroxyde d'hydrogène, le radical hydroxyle et le peroxydinitrite (Fig. 21).

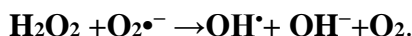
Le superoxyde dismutase (SOD) va forcer deux anions superoxydes ($O_2^{\bullet-}$) à réagir entre eux pour former du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et de l'oxygène (O_2) (Zelko et al., 2002) selon la réaction suivante :



La présence des cations métalliques comme le fer (Fe^{2+}) et le cuivre (Cu^{2+}) favorise la formation du radical hydroxyle (OH^{\bullet}) à partir du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Jungbluth, 2008). Par la réaction de Fenton ;



Ou par la réaction de Haber-Weiss ;



De plus, le monoxyde d'azote radicalaire ou NO^\bullet est un composé important synthétisé par les cellules endothéliales et se combine avec l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\bullet-}$ pour former le peroxynitrite ONOO^\ominus et le radical hydroxyle OH^\bullet (Koppenol et al., 1992).

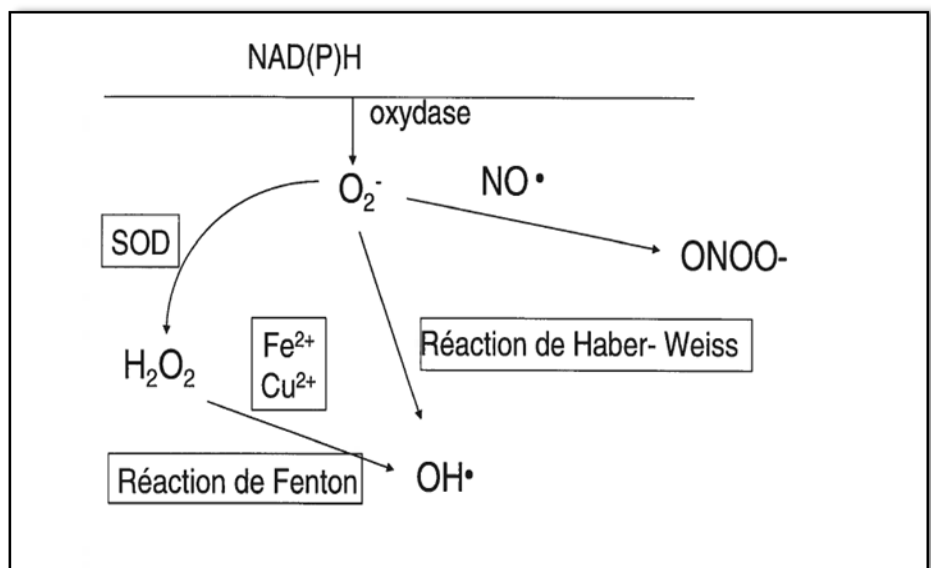


Fig. 21: les réactions et les produits de l'anion superoxyde (Laplante, 2007).

5. Les dommages moléculaires et cellulaires causés par le stress oxydant

Les ERO sont l'origine de la destruction cellulaire et leurs structures cibles essentielles sont l'ADN, les membranes cellulaires, les lipides, les glucides et les protéines.

5.1. L'Oxydation de l'ADN

Le stress oxydant peut créer des mutations au sein de l'ADN, ces mutations sont considérées comme des initiateurs majeurs des cancers, le vieillissement et la mortalité cellulaire (Valko et al., 2007), les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, le diabète et l'insuffisance rénale (Baudin, 2020).

Les acides nucléiques sont particulièrement sensibles au radical hydroxyle OH^\bullet (Fig. 22) qui est responsable de l'oxydation de la guanine (G) en 8-oxoguanine, cette dernière est considéré comme un marqueur de l'oxydation de l'ADN (Ravanat et al., 2001).

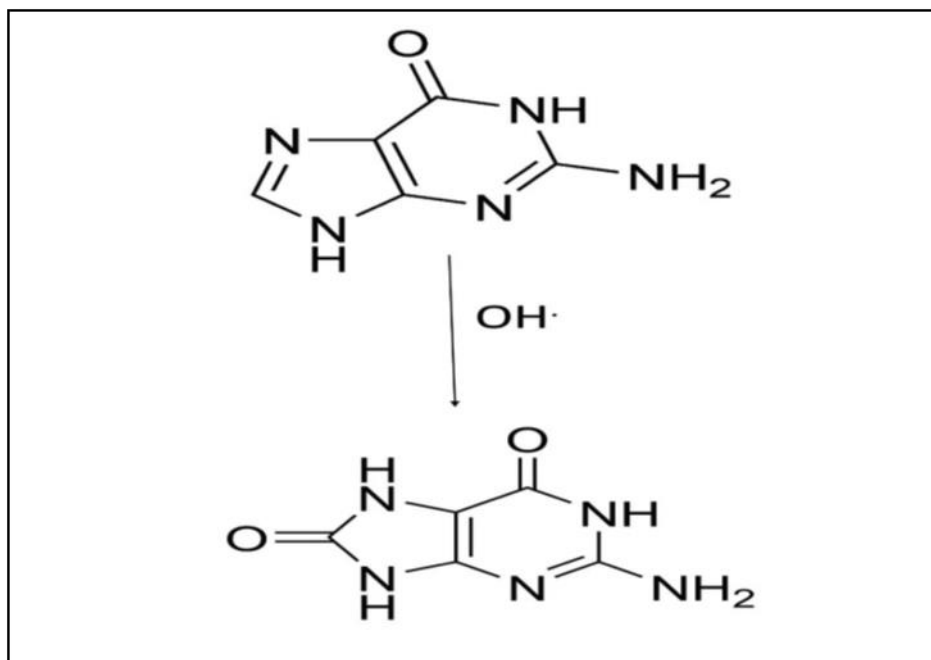


Fig.22:l'oxydation de la guanine (G) en 8-oxoguanine(Ravanat et al., 2001)

5.2. Oxydation des glucides

L'oxydation du glucose par les espèces réactives d'oxygène se fait en présence des traces métalliques qui conduit à la formation des cétoaldéhydes, H_2O_2 et OH° qui s'accumulent au niveau des protéines et entraînant la coupure de ces derniers (Favier, 2006, Valko et al., 2007).

5.3. Oxydation des protéines

Les radicaux libres oxygénés induisent l'oxydation des acides aminés, ces derniers peuvent également générer des composés carbonyles(Rossi et al., 2014)menant à la dégradation et l'inactivation des protéines (Tissier, 2011).

5.4. Peroxydation lipidique

La peroxydation des lipides est un procédé métabolique comprenant la dégradation oxydante des lipides provoquée par les ERO. Ce procédé est très dangereux et peut entrainer une réduction de la fluidité et de la perméabilité des membranes cellulaires(Chen et al., 2012), conduisant à des dommages cellulaires et éventuellement la mort cellulaire(Ayala et al., 2014).

6. Mécanismes de défense antioxydante

Tous les animaux possèdent des systèmes de défense contre le stress oxydant. Ce système implique des antioxydants enzymatiques et non enzymatiques (Fig. 23) qui sont capables de piéger les excès de ROS et prévenir les dommages de la structure de la cellule (Mourente et al., 2002).

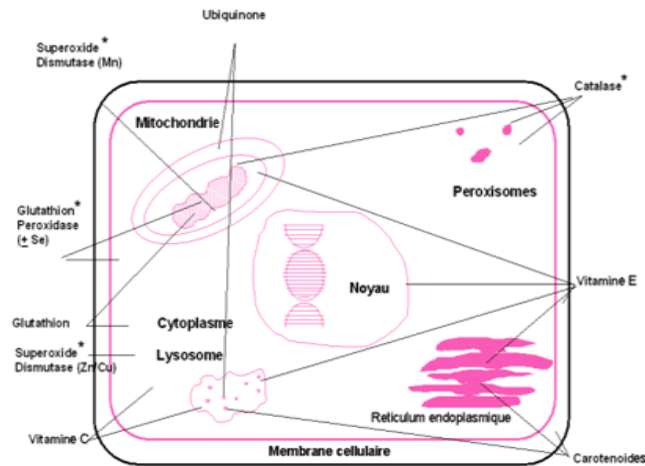


Fig.23: Localisations et sites d'action des antioxydants intracellulaires (Bankson et al., 1993).

6.1. Système antioxydant enzymatique

Les antioxydants enzymatiques (SOD, CAT et GPx) sont considérés comme la première ligne de défense de l'organisme contre les ERO (Fig. 24).

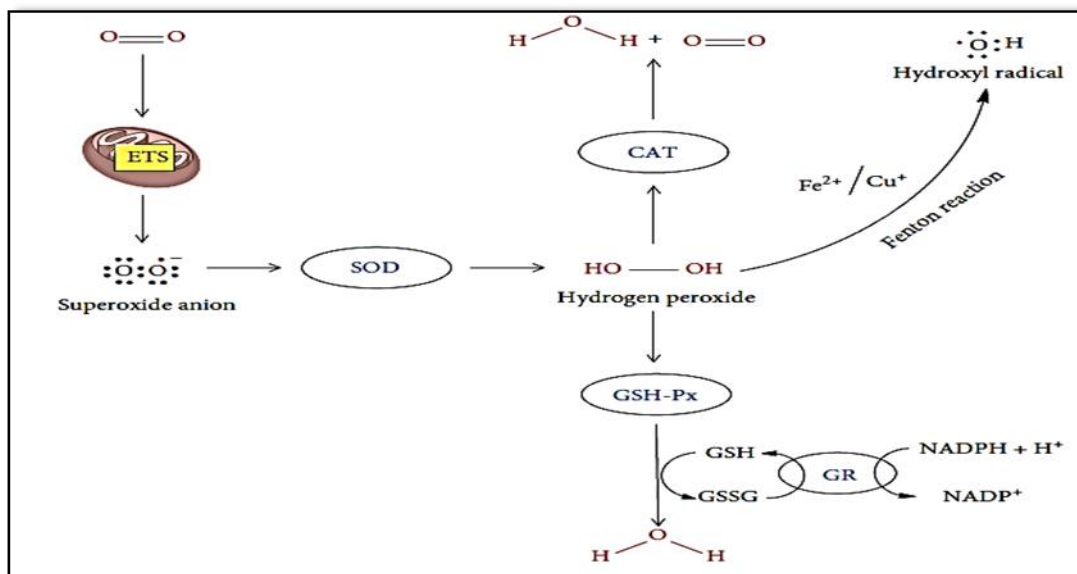
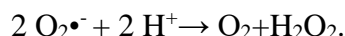


Fig. 24: Schéma des défenses anti-oxydantes enzymatiques (Nandi et al., 2019).

6.1.1. La Superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD, EC 1.15.1.1) est une enzyme antioxydante majeure et représente la première ligne contre le stress oxydant. Elle catalyse la dismutation de l'anion super-oxyde $O_2^{\bullet-}$ en peroxyde d'hydrogène H_2O_2 et en O_2 (Dikalov et al., 2007), selon la réaction :



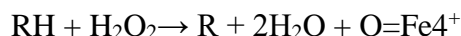
Elle existe sous trois isoformes, la SOD_1 cytoplasmique (Cu-Zn-SOD), la SOD_2 mitochondrial (Mn-SOD) et la SOD_3 extracellulaire dont l'activité enzymatique dépend du cuivre et du zinc. Les SOD appartiennent au groupe des oxydoréductases et sont présentes dans toutes les cellules des mammifères (Matés and Sánchez-Jiménez, 2000, Johnson and Giulivi, 2005, Okado-Matsumoto and Fridovich, 2001, McCord and Edeas, 2005).

6.1.2. La catalase

La catalase (EC 1.11.1.6) est une enzyme hémoprotéine tétramérique de 240 kDa, localisée principalement dans les peroxysomes et les hématies, elle est formée de quatre sous-unités, chacune ayant un groupement hémique sous forme ferrique (Fe^{3+}). Elle est présente dans tous les organismes aérobies (Nordberg and Arnér, 2001).

Cette enzyme joue un rôle important dans le stress oxydatif, catalysant la transformation de deux peroxydes d'hydrogène H_2O_2 en deux molécules d'eau et en oxygène, (Nandi et al., 2019), elle possède une double activité dépendante de la concentration en H_2O_2

A faible concentration, elle réduit l' H_2O_2 en oxydant des substrats donneurs d'hydrogène (phénols et alcools) selon la réaction suivante :



Et en cas des fortes concentrations, elle catalyse l' H_2O_2 en eau et en dioxygène (Nordberg and Arnér, 2001). Selon la réaction suivante :

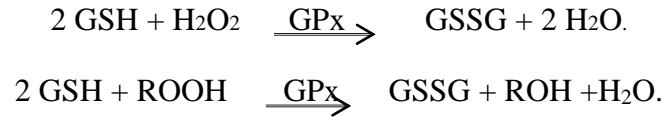


6.1.3. La Glutathion peroxydase

La Glutathion peroxydase (SeGPx, EC 1.11.1.9) est une sélénoprotéine tétramérique (80000 daltons), formée de quatre sous-unités contenant chacune un atome de sélénium sous forme de sélénocystéine qui exerce leur effet antioxydant, Elle participe à la

défense enzymatique, réduit la formation des espèces réactive d'o₂ et protège les cellules contre les dommages oxydatifs chez les mammifères.

Toutes les enzymes GPx réduisent les peroxydes d'hydrogène H₂O₂ en H₂O et les hydroperoxydes lipidiques ROOH en alcool ROH. (Favier, 2003) selon la réaction suivante :



La glutathion peroxydase existe sous forme de cinq isoformes : GPx1, GPx2, GPx3, GPx4 et GPx5.

- La GPx1 : localisée dans le cytosol et dans la matrice mitochondriale.
- LaGPx2 : présent dans le système gastro-intestinal.
- LaGPx3 : extracellulaire et plasmatique.
- LaGPx4 : cytosolique, mitochondriale et membranaire.
- La GPx5 : se trouve dans l'épididyme(Perkins, 2006).

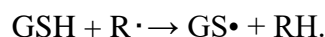
6.2. Système antioxydant non enzymatique

Les antioxydants non enzymatiques sont constitués de compléments alimentaires et des antioxydants synthétiques tels que la vitamine C, le GSH, taurine, hypotaurine, vitamine E, Zinc, sélénium , bêta-carotène, et carotène(Sharma and Agarwal, 2004). Dans notre étude nous nous intéressons au GSH, le Zinc et le sélénium.

6.2.1. Le glutathion

Le Glutathion est un tripeptide provient du groupe thiol non protéique et fabriqué dans le cytosol à partir de la cystéine, glutamate et glycine (L-γ-glutamyl-L-cystéinyl-glycine)(Behrman et al., 2001). Il est présent à l'état réduit GSH dans le cytosol mais aussi dans les mitochondries chez les eucaryotes.

Le Glutathion possède plusieurs fonctions importantes pour la viabilité des cellules, Il agit comme un donneur d'électron pouvant ainsi piégeant les espèces réactives d'O₂(radical hydroxyle, superoxyde, NO...) pour la formation de disulfure de glutathion selon la réaction :





Il intervient également comme un substrat des glutathion peroxydases. L'oxydation du GSH conduit à la formation du glutathion oxydé (GSSG). Sa régénération fait intervenir la GSSG réductase et nécessite du NADPH(Haleng et al., 2007, Valko et al., 2006).

Le glutathion joue aussi un rôle important dans La régulation de l'apoptose, le maintien des processus de signalisation, la synthèse des protéines et des déoxyribonucléotides, la détoxification des xénobiotiques(Deneke and Fanburg, 1989, Pastore et al., 2003, Cotgreave et al., 2017) et inhibe la peroxydation lipidique(Beck, 1997)(Fig. 25).

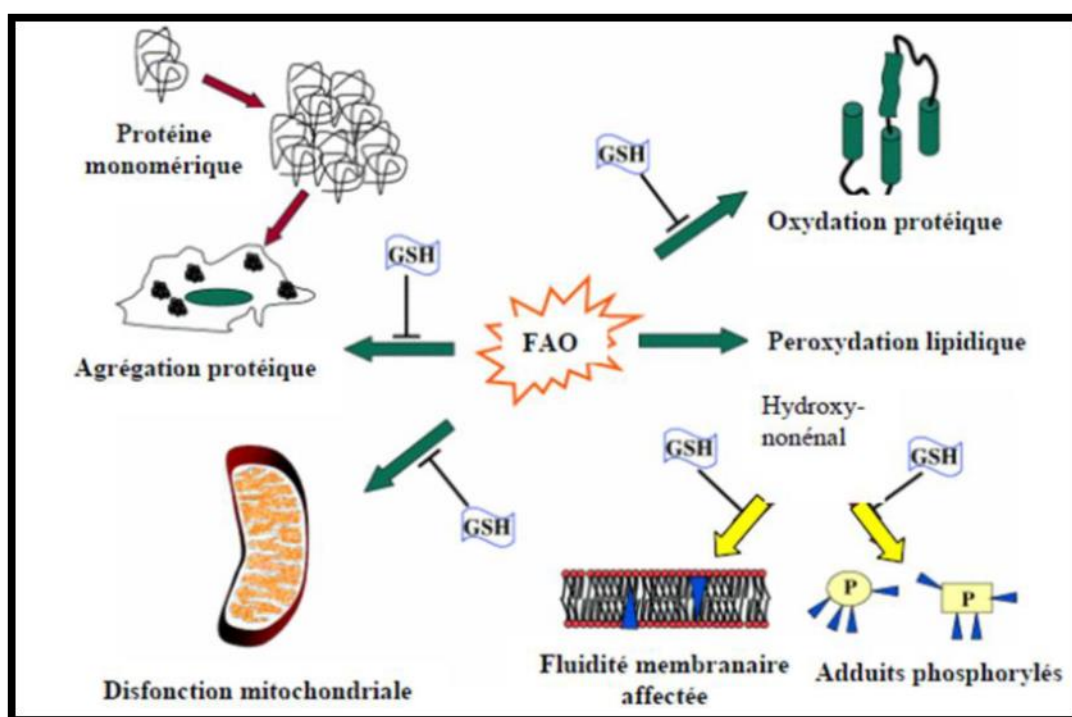


Fig. 25 : Les Rôles attribués au GSH suite à un stress oxydant (Bharath et al., 2002).

Objectif du travail

A la lumière de ces données bibliographiques, notre objectif comporte les 11 volets suivants :

1er volet : une évaluation des concentrations plasmatiques en E2, Prog et HCG des rates gestantes traitées par le NiCl₂.

2ème volet : recherche des éventuels effets protecteurs du Se et du Zn contre l'effet toxique induit par le NiCl₂ sur la détermination des concentrations plasmatiques en E2, Prog et HCG des rates gestantes co-traitées par le NiCl₂ en association avec le Se, le Zn, ou les deux simultanément.

3^{ème} volet : Une évaluation du poids corporel maternel et du poids absolu et relatif de l'utérus, placenta et ovaires chez les rates gestantes traitées par le NiCl₂.

4^{ème} volet : recherche des éventuels effets protecteurs du Se et du Zn contre l'effet toxique induit par le NiCl₂ sur la détermination du poids corporel maternel et du poids des organes reproducteurs absolu et relatif des rates gestantes co-traitées par le NiCl₂ en association avec le Se, le Zn, ou les deux simultanément sur l'utérus, placenta et ovaires chez les rates gestantes.

5^{ème} volet : l'estimation de la perte fœtale, le nombre de fœtus et le poids corporel des fœtus chez les rates gestantes traitées par le NiCl₂.

6^{ème} volet : des éventuels effets protecteurs du Se et du Zn contre l'effet toxique induit par le NiCl₂ sur la détermination de la perte fœtale, le nombre de fœtus et le poids corporel des fœtus chez les rates gestantes co-traitées par le NiCl₂ en association avec le Se, le Zn, ou les deux simultanément.

7^{ème} volet : une observation microscopique de l'histoarchitecture des organes reproducteurs des rates gestantes traitées par le NiCl₂.

8^{ème} volet : recherche des éventuels effets protecteurs du Se et du Zn contre l'effet toxique induit par le NiCl₂ sur l'histoarchitecture de l'utérus, placenta et ovaires des rates gestantes co-traitées par le NiCl₂ en association avec le Se, le Zn, ou les deux simultanément.

9^{ème} volet : recherche des éventuels effets protecteurs du Se et du Zn contre l'effet toxique induit par le NiCl₂ sur la détermination des activités des antioxydants enzymatiques (GPx) et non enzymatique (GSH) au niveau de l'utérus, placenta et ovaires des rates co-traitées par le NiCl₂ en association avec le Se, le Zn, ou les deux simultanément.

10^{ème} volet : recherche des éventuels effets protecteurs du Se et du Zn contre l'effet toxique induit par le NiCl₂ sur la détermination du taux de biomarqueur de la peroxydation lipidique dans L'utérus, placenta et ovaires des rates co traitées par le NiCl₂ en association avec le Se, le Zn, ou les deux simultanément.

11^{ème} volet : évaluation de la bioaccumulation du Nickel dans l'utérus, placenta et ovaires des rates gestante traitées par le NiCl₂ seul ou en association avec le Se et Zn

Partie expérimentale

Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1. Les Animaux

Nous avons utilisé 60 rates de la souche *albinos Wistar* provenant de l'institut pasteur d'Alger. Le poids corporel varie entre 180-200g. Elles sont logées au sein de l'animalerie du laboratoire de Physiotoxicologie Cellulaires et Moléculaires- Biomolécules (LPTPCMB) Université de Batna2 et sont soumises à un éclairage de 12 h de lumière, 12 h d'obscurité à $23 \pm 1^\circ\text{C}$: Elles sont nourries ad-libitum et abreuvées à volonté.

Les rates étaient mises en cage avec des rats mâles pendant la nuit. Le lendemain matin, les rates présentant un lavage vaginal positif, sont considérées au jour 0 de la gestation. La durée moyenne de la gestation dans la colonie de reproduction était de 21 jours.

2. Méthodes

2.1 Répartition des groupes

Les rates gestantes ont été réparties en 5 groupes, 12 rates subdivisées en sous-groupes. 6 rates pour les dosages des hormones sexuelles et l'étude histopathologiques et 6 rates pour les dosages des biomarqueurs du stress oxydant et celui du nickel

Les différents traitements des rates étaient effectués au 3^{ème} j de gestation par voie sous-cutanée en fonction du poids corporel (**Fig.26**).

Il s'agit de :

Groupe 1 : les 12 rats gestantes témoins traitées par le NaCl 0.9 %.

Groupe 2 : les 12 rats gestants traitées par 100 mg /kg (NiCl_2) seul.

Groupe 3 : les 12 rats gestants traitées par 0.3mg/kg de sélénium (Se) en association avec 100 mg /kg de (NiCl_2).

Groupe 4 : les 12 rats gestants traitées par 20 mg/kg de (ZnCl_2), en association avec 100 mg /kg de (NiCl_2).

Groupe 5 : les 12 rats gestants traitées par l'association de 20 mg/kg de (ZnCl_2), et 0.3 mg/kg du sélénium (Se) et de 100 mg/kg de (NiCl_2) avec un intervalle d'une heure de temps.

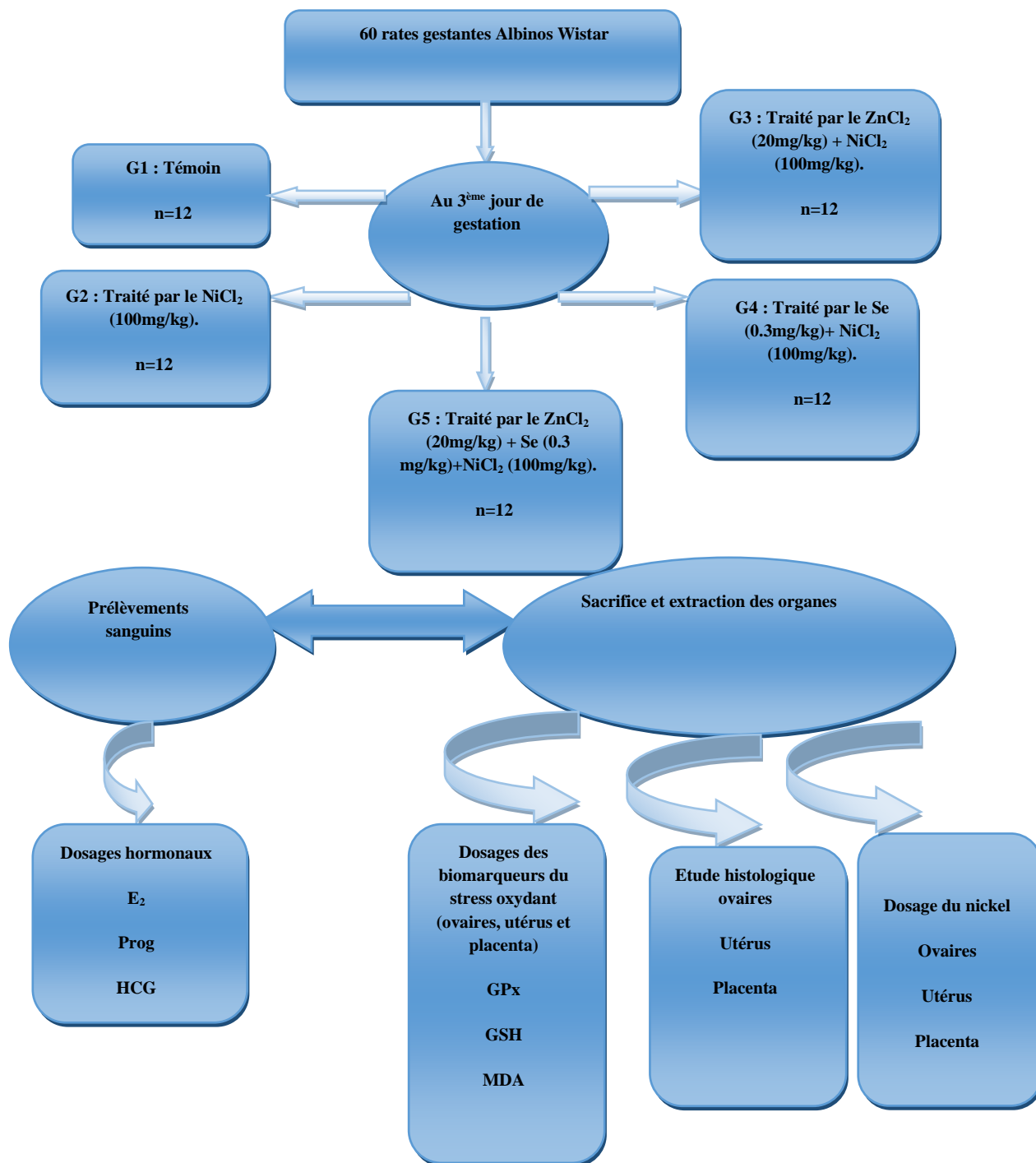


Fig.26: Répartition des groupes et protocole expérimental.

2.2. Anesthésie et Traitement des rates

Les rates anesthésiées à l'étherdiéthylique sont aussitôt pesées et reçoivent les différents traitements en fonction de leur poids corporel.

2.3. Prélèvement sanguin

Le sang est prélevé au 6^{ème} et au 20^{ème} jour de gestation dans des tubes à hémolyse héparinés puis centrifugé à 4000 tours/min pendant 10 minutes. Le plasma est recueilli dans des tubes eppendorfs puis congelé et conservé à -20 °C jusqu'à son utilisation pour les dosages des hormones sexuelles : progestérone, œstrogène et β -HCG.

2.4. Prélèvement des organes

Les rates gestantes sont anesthésiées et pesés au 20 j de la gestation, les organes ; ovaires, l'utérus et placenta sont prélevés, pesés et conservés selon deux méthodes :

- La moitié est fixée dans du formol afin de réaliser des coupes histologiques et
- L'autre moitié au congélateur pour le dosage des biomarqueurs du stress oxydant et celui du nickel.

L'utérus est excisé pour évaluer le nombre de fœtus vivants et morts, le nombre de site d'implantation et les fœtus vivants sont pesés.

2.5. Quantification des hormones sexuelles

2.5.1. Technique de dosage

La progestérone, œstrogène et β -HCG sont évaluées par la mini vidas qui est un test quantitatif automatisé sur les instruments de la famille VIDAS (biométrieux) permettant la mesure quantitative de la progestérone, œstrogène et bêta-hCG dans le sérum ou le plasma (héparinate de lithium ou EDTA) par la technique ELFA. (Enzyme Linked Fluorescent Assay).

2.5.2. Le principe de dosage

Le principe de dosage associe la méthode immuno enzymatique par compétition à une détection finale en fluorescence ELFA.

2.5.3. La procédure expérimentale du dosage

Nous avons suivi les étapes suivantes pour doser l'œstrogène, progestérone et HCG

- ✓ Les échantillons sont d'abord dilués.
- ✓ Sortir uniquement les réactifs nécessaires, les laisser 30 minutes à température ambiante avant utilisation.
- ✓ On utilise une barrette pour chaque échantillon qui contient les réactifs nécessaires à l'analyse.
- ✓ On choisit le compartiment voulu A ou B.
- ✓ On sélectionne et on introduit les références de nos échantillon par exemple N1, N2.....
- ✓ On prend 200 µl pour chaque échantillon pour chaque puits.
- ✓ On démarre l'analyse, l'hormone retenue est révélée par le conjugué qui est un dérivé de l'hormone marqué à la phosphatase alcaline. Le conjugué non fixé est éliminé par lavage substrat.
- ✓ Toutes les analyses sont alors gérées automatiquement par l'instrument.
- ✓ A la fin du test, les résultats sont obtenus en 45 minutes, ils sont calculés automatiquement par l'instrument par rapport à une courbe de calibration mémorisée, puis imprimé.

2.6. Etude histopathologique

2.6.1. Fixation des échantillons

La fixation des organes a été faite dans le formol dilué à 10% pour une étude histologique.

2.6.2. Déshydratation

Au début, il faut le rinçage des organes au minimum 3h. Le but de cette étape est d'éliminer l'eau intracellulaire, Les échantillons sont déshydratés à l'aide d'un automate par un passage successif dans des bains d'éthanol a des concentrations croissantes (70%, 80% 90%,95 % et 100%).

2.6.3. L'inclusion et réalisation des blocs

L'inclusion des échantillons dans la paraffine est nécessaire pour permettre la réalisation des coupes fines et régulières.

- ✓ Dans un moule métallique préalablement placé à l'étuve à 56°C. Mettre au fond quelques gouttes de paraffine liquide.
- ✓ Mettre l'organe en veillant au sens pour obtenir une coupe de tous les tissus.
- ✓ Rajouter de la paraffine liquide, la cassette, puis de nouveau de la paraffine liquide
- ✓ Placer l'inclusion au congélateur pour faciliter le démoulage.

2.6.4. Microtomie et préparation des coupes en paraffine

Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome.

- ✓ Placez le microtome sur un plan stable.
- ✓ Monter le bloc dans le porte bloc dans le microtome.
- ✓ Fixer la porte lame de rasoir ou la lame de rasoir.
- ✓ Régler l'épaisseur de coupe à 5 µm pour former le ruban qui sera conservé.
- ✓ Réaliser un ruban en libérant puis tournant le volant régulièrement.
- ✓ Décoller du rasoir un ruban de 5 à 6 images, à l'aide du bistouri.
- ✓ Poser le ruban sur une feuille de papier.
- ✓ Identifier le ruban.
- ✓ Bloquer le volant puis protéger le fil de la lame de rasoir avant de changer de bloc.

2.6.5. L'étalement

- ✓ Etaler une couche mince de solution de gélatine pour fixer les coupes sur les lames.
- ✓ Entrer les lames dans un bain marie.
- ✓ Placer les lames sur une plaque chauffante à 47 °C pour les sécher.

2.6.6. La coloration

La coloration se fait par la technique Hématoxyline-Eosine associée à 2 colorants, l'hématéine qui colore les noyaux en violet et l'éosine qui colore les cytoplasmes en rose.

Cette coloration est suivie par les étapes suivantes :

- ✓ Déparaffiner les lames dans un bain d'eau du robinet pendant quelques secondes puis dans un bain d'eau distillée pendant quelques secondes.
- ✓ La coloration se fait par la technique Hématoxyline-Eosine l'Hématéine-Eosine (H.E.) Immerger les lames dans les deux premiers bains qui contiennent le xylène et chacune cuve pendant 10 minutes ensuite dans un bain qui contient ½ xylène et ½ éthanol pendant 10 minutes.

- ✓ Immerger dans le 4^{ème} bain qui contient l'éthanol pendant 5 minutes puis dans la 5^{ème} cuve et le 6^{ème} bain qui contient l'éthanol pendant 2 minutes.
- ✓ Rincer dans un bain d'eau du robinet puis dans un bain d'eau distillée.
- ✓ Plonger dans un bain de l'Hématoxyline pendant 4 minutes.
- ✓ Déposer les lames dans un bain d'eau du robinet puis dans un bain d'eau distillée.
- ✓ Immerger dans un bain de l'éosine pendant 3 secondes.
- ✓ Rincer dans un bain d'eau du robinet puis dans un bain d'eau.
- ✓ Plonger dans un bain d'alcool pour l'hydratation et mettre dans une étuve pour les sécher.

2.6.7. La lecture des lames

L'observation des lames est réalisée sous un microscope photonique (ZEISS AxioScope, Göttingen, Allemagne) intégré à un camera digital VIVIDIA DOM300 (VIVIDIA Technologies, USA).

3. Etude statistique

Les données pour chaque groupe d'expérience de 6 rates ont été analysées statistiquement par une analyse de variance (ANOVA) à sens unique et exprimées en moyenne \pm SEM. L'analyse de signification entre la moyenne des groupes traités et les groupes témoins, a été réalisée par le test dunnet grâce au logiciel, Graph Pad Prism 7.0 et MINITAB (Version 16.1.1.0). Les différences sont considérées significatives si $P < 0,05$.

Résultats

1. Quantification des concentrations plasmatiques en hormones sexuelles

1.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se, le ZnCl₂ ou les deux simultanément sur le taux plasmatique de 17.β Œstradiol

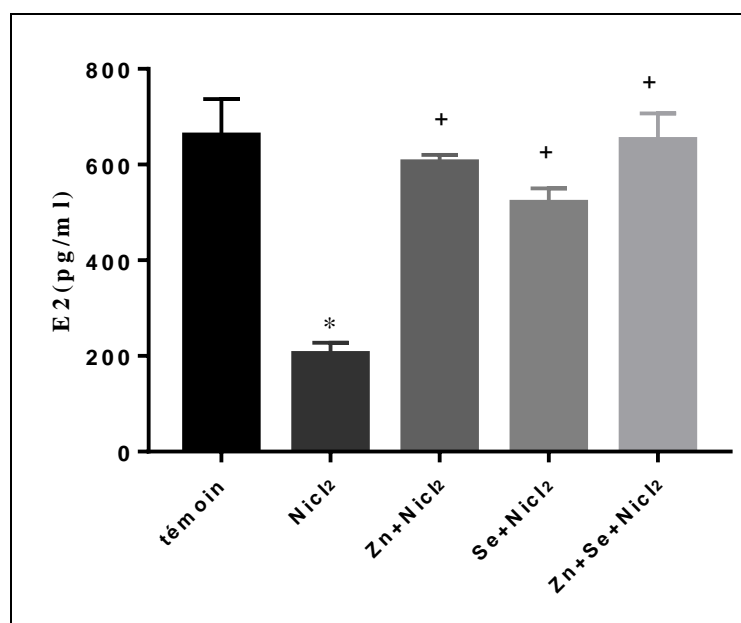


Fig.27: Effets de la co-administration du NiCl₂ avec le Se, le ZnCl₂ ou les deux simultanément sur la concentration plasmatique en E₂ chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Valeurs sont exprimées en moyennes ± SEM, n=6. *p≤0.001. + p≤0.001 control vs NiCl₂; Zn+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; Zn+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Nos résultats montrent chez la rate pré implantée que le NiCl₂ (100 mg/kg) administré par voie sous cutanée au 3^{ème} j de la gestation provoque une chute hautement significative ($p \leq 0,001$) de la concentration plasmatique en E₂ au 20^{ème} j de gestation comparativement au témoin (**Fig. 27**).

b-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

La présence du ZnCl₂ (20 mg/kg, s.c) en association avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) au 3^{ème} j de la gestation a provoqué une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) de la concentration plasmatique en E₂ au 20^{ème} j de gestation comparativement au NiCl₂ seul (**Fig. 27**).

c-L' effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

L'association du Se (0.3 mg/kg, s.c) avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) au 3^{ème} j de la gestation a engendré une élévation hautement significative ($p \leq 0,001$) de la concentration plasmatique en E₂ au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.27**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

La présence du Se (0.3 mg/kg, s.c) et ZnCl₂ (20 mg/kg, s.c) avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) provoque une augmentation hautement significative ($p \leq 0.001$) de la concentration plasmatique en E₂ au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul. Cette augmentation a atteint les concentrations plasmatiques en E₂ des rates témoins (**Fig. 27**).

1.2. L'Effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se sur les deux simultanément sur le taux plasmatique de la progestérone

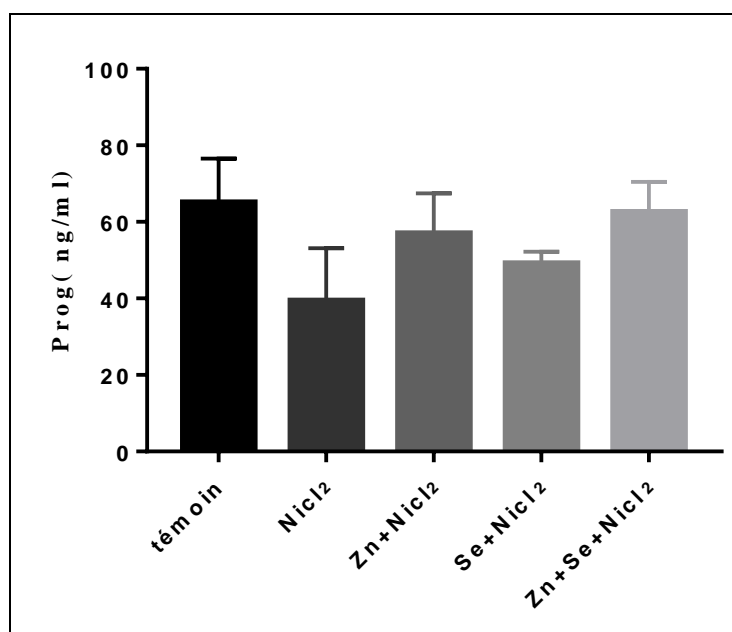


Fig.28: Effets de la co-administration du NiCl₂ avec le Se, le ZnCl₂ ou les deux simultanément sur la concentration plasmatique en Prog chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM, n=6.

a-L'effet de l'administration du NiCl₂seul

Notre étude montre chez la rate pré implantée que le NiCl₂ (100 mg/kg) administré par voie sous cutanée au 3^{ème} j de la gestation provoque une légère diminution de la concentration plasmatique en Progesterone au 20^{ème} j de gestation comparativement aux témoins (**Fig.28**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

La présence du ZnCl₂ (20 mg/kg.s.c) en association avec le NiCl₂ (100 mg/kg) au 3^{ème} j de la gestation a provoqué une légère augmentation de la concentration plasmatique en Progesterone au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.28**).

c-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ sur la concentration plasmatiques en progesterone

L'association du Se (0.3 mg/kg, s.c) avec le NiCl₂ (100 mg/kg) au 3^{ème} j de la gestation a engendré une légère augmentation de la concentration plasmatique en progesterone au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.28**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

La présence du Se (0.3 mg/kg, s.c) et ZnCl₂ (20 mg/kg, s.c) avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) au 3^{ème} j de la gestation provoque une légère augmentation de la concentration plasmatique en Progesterone au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.28**).

1.3. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le taux plasmatique de l'HCG

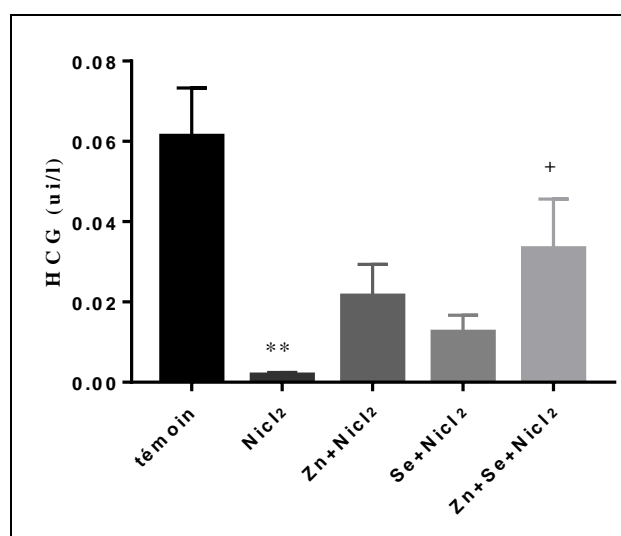


Fig.29 : Effets de la co-administration du NiCl₂ avec le Se, le ZnCl₂ ou les deux simultanément sur la concentration plasmatique en β-HCG chez la rate gestante de souche Wistar au 6^{ème} j de gestation. Valeurs sont exprimées en moyennes ± SEM, n=6. +p≤0.05; **p≤0.01; control vs NiCl₂; Zn+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; Zn+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) administré au 3^{ème} j de la gestation provoque au 6^{ème} j de gestation une chute très significative (p≤ 0.01) des concentrations plasmatiques en β-HCG comparativement au témoin (**Fig.29**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul en association avec le ZnCl₂

Par contre la présence du ZnCl₂ (20 mg/kg, s.c) en association avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) au 3^{ème} j de la gestation a provoqué une légère augmentation du taux de la β-HCG au 6^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.29**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul en association avec le Se

L'association du Se (0.3 mg/kg, s.c) avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) au 3^{ème} j de la gestation a engendré une légère augmentation du taux de la β-HCG au 6^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.29**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl₂

La présence du Se (0.3 mg/kg, s.c) et ZnCl₂ (20 mg/kg, s.c) avec le NiCl₂ (100 mg/kg.s.c) au 3^{ème} j de la gestation provoque une augmentation significative ($p < 0.05$) du taux de la β -HCG au 6^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Fig.29**).

2. Les paramètres de croissance

2.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le poids corporel maternel

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

L'administration sous cutanée de NiCl₂ a diminué d'une manière hautement significative ($p \leq 0,001$) le gain du poids corporel des rates gestantes au 20^{ème} j de gestation comparativement au témoin (**Tableau 3**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Le co-traitement des rates préimplantées avec le ZnCl₂ a amélioré la chute du poids corporel d'une manière très significative ($p \leq 0,01$) au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

L'association du Se avec le NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation engendré une augmentation significative ($p \leq 0,05$) du poids corporel maternel au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl₂

Le co-traitement simultané avec le ZnCl₂ et le Se a provoqué une augmentation très significative ($p \leq 0,01$) du poids corporel maternel au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

2.2. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif des organes reproducteurs maternelle

2.2.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif de l'utérus

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Cette étude montre que le NiCl₂ administré au 3^{ème} j de la gestation chez la rate pré implantée provoque une chute très significative ($p \leq 0.01$) du poids absolu et une légère diminution du poids relatif de l'utérus au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le témoin (**Tableau 3**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Le poids corporel maternel a marqué une augmentation significative ($p \leq 0.05$) du poids absolu et du poids relatif de l'utérus au 20^{ème} j de gestation dans le groupe co-traité par le ZnCl₂ par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

La co- administration des rates préimplantées avec le Se a engendré une diminution significative ($p \leq 0.05$) du poids absolu et une légère diminution du poids relatif de l'utérus au 20^{ème} j de gestation par rapport au rates traitées par NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl₂

L'association du Se et ZnCl₂ avec le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c) au 3^{ème} j de la gestation augmente très significativement le poids absolu ($p \leq 0.01$) et significativement ($p \leq 0.05$) le poids relatif de l'utérus au 20^{ème} j de gestation comparativement au NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

2.2.2. L'Effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif du placenta

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le groupe traité par le NiCl₂ a marqué une chute très significative ($p \leq 0.01$) du poids absolu et significative ($p \leq 0.05$) du poids relatif du placenta au 20^{ème} j de gestation par rapport au témoin (**Tableau 3**).

b-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

La combinaison du ZnCl₂ avec le NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation a provoqué une élévation très significative ($p \leq 0.01$) du poids absolu et relatif du placenta au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

c-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Le co-traitement avec le Se a augmenté très significativement ($p \leq 0,01$) le poids absolu et relatif du placenta au 20^{ème} j de gestation par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

La co-administration concomitante du Se et du ZnCl₂ au 3^{ème} j de la gestation provoque une élévation très significative ($p \leq 0,01$) du poids absolu et hautement significative du poids relatif ($p \leq 0,001$) du placenta au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe du NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

2.2.3. L'Effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le poids absolu et relatif des ovaires

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ seul a provoqué une chute très significative ($p \leq 0,01$) du poids absolu et une légère diminution du poids relatif de l'ovaire au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le témoin (**Tableau 3**).

b-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Le co-traitement avec le ZnCl₂ a augmenté très significativement ($p \leq 0,01$) le poids absolu et significativement ($p \leq 0,05$) le poids relatif de l'ovaire au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

c-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

L'association du Se avec le NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation a engendré une augmentation significative ($p \leq 0,05$) du poids absolu et relatif de l'ovaire au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl₂

La présence du ZnCl₂ et Se avec le NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation provoque une augmentation hautement significative ($p \leq 0.001$) du poids absolu et très significative ($p \leq 0.01$) du poids relatif de l'ovaire au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Tableau 3**).

3. Les paramètres de développement

3.1. L'Effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le nombre de fœtus vivants

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Les résultats obtenus ont indiqué que l'administration du NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation chez les rates préimplantées provoque une chute très significative ($p \leq 0.01$) du nombre de fœtus vivants au 20^{ème} j de gestation comparativement aux témoins (**Tableau 4**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Par contre le co-traitement avec le ZnCl₂ a amélioré la chute du nombre de fœtus vivants d'une manière très significative ($p \leq 0.01$) au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 4**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

La co-administration avec le Se a augmenté très significativement ($p \leq 0.01$) le nombre de fœtus vivants au 20^{ème} j de gestation par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 4**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

De façon similaire, le co-traitement concomitant avec le ZnCl₂ et le Se a augmenté très significativement ($p \leq 0.01$) le nombre de fœtus vivants au 20^{ème} j de gestation par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Tableau 4**).

3.2. L'Effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur la perte fœtale

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

L'administration du NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation provoque une augmentation hautement significative ($p \leq 0.001$) de la perte fœtale au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le témoin (**Tableau 4**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

En revanche, la présence du ZnCl₂ en association avec le NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation a provoqué une réduction très significative ($p \leq 0.01$) de la perte fœtale au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Tableau 4**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

De même, l'association du Se avec le NiCl₂ au 3^{ème} j de la gestation a engendré une chute très significative ($p \leq 0.01$) de la perte fœtale au 20^{ème} j de gestation comparativement aux NiCl₂ seul (**Tableau 4**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Par ailleurs, La co-administration concomitante du ZnCl₂ et du Se provoque une diminution très significative ($p \leq 0.01$) de la perte fœtale au 20^{ème} j de gestation par rapport au groupe traité par le NiCl₂ (**Tableau 4**).

3.3. L'Effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur le poids corporel fœtal

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ par la voie sous cutanée a provoqué une diminution hautement significative ($p \leq 0,001$) du poids fœtal au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le témoin (**Tableau 4**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

En revanche, le groupe traité par l'association du ZnCl₂ et le NiCl₂ a marqué une élévation hautement significative ($p \leq 0,001$) du poids fœtal au 20^{ème} j de gestation en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (**Tableau 4**).

c-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Le poids fœtal a augmenté d'une façon très significative ($p \leq 0,01$) au 20^{ème} j de gestation après un co-traitement avec le Se en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂(**Tableau 4**).

d- l'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

La co-administration concomitante avec les deux oligoéléments a induit une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) du poids fœtal au 20^{ème} j de gestation par rapport au groupe traité avec le NiCl₂(**Tableau 4**).

4. Etude histopathologique

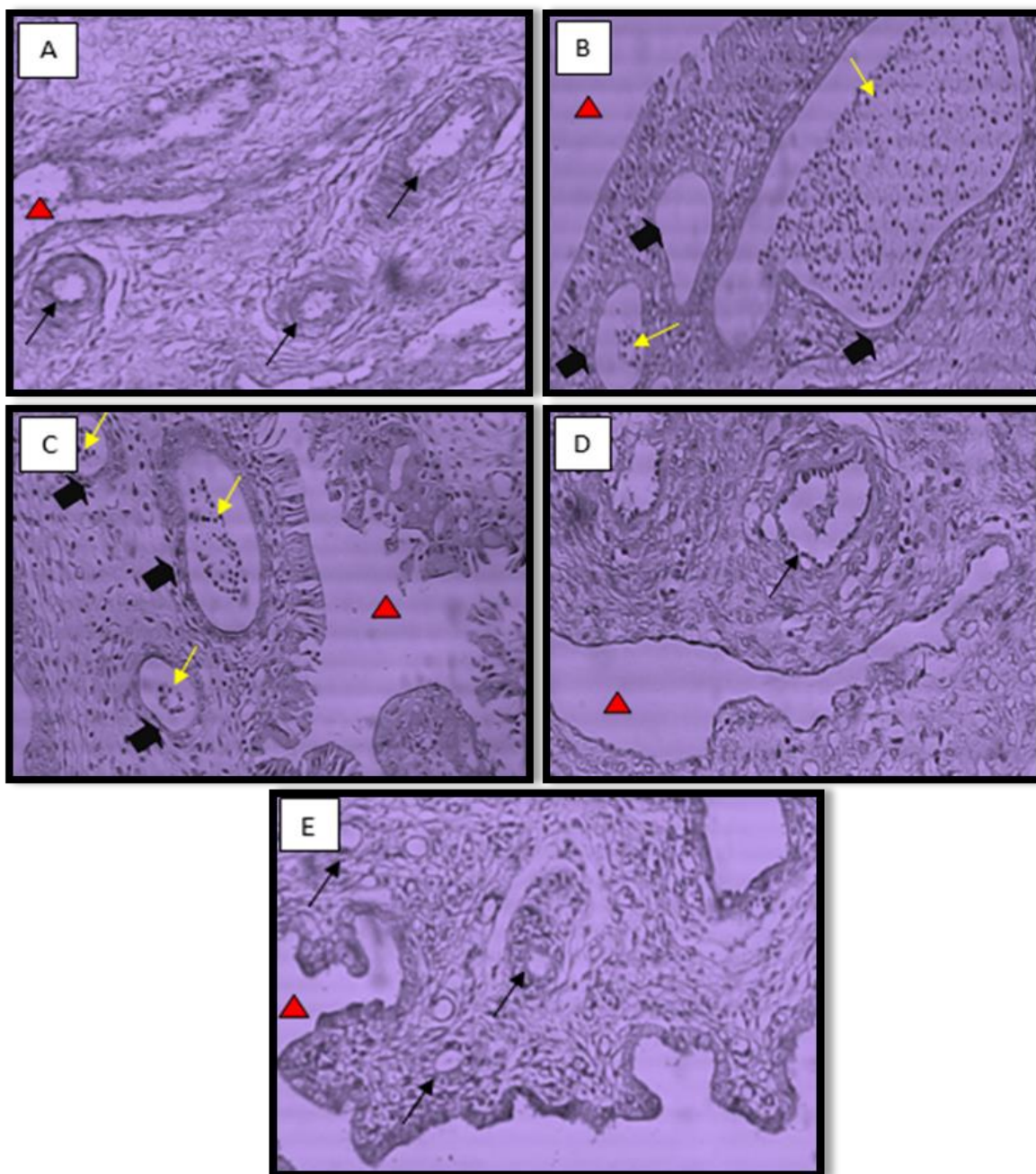


Fig.30: Coupe microscopique de l'utérus des rates gestantes au 20^{ème} j. Grossissement($\times 100$).

A : témoin ; B : NiCl_2 ; C : NiCl_2+Se ; D : $\text{NiCl}_2+\text{ZnCl}_2$; E : $\text{NiCl}_2+\text{Se} + \text{ZnCl}_2$. La petite flèche noire indique les glandes endométriales, la grande flèche noire indique la dilatation des glandes endométriales (kystes endométriales), la flèche jaune indique les cellules inflammatoires, le triangle rouge indique les cavités utérines

4.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur l'histoarchitecture de l'utérus

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

L'observation microscopique des coupes histologique de l'utérus des rates gestantes du groupe témoin montre au 20^{ème} jour de gestation une cavité utérine et des glandes endométriales de structures normales (**Fig.30**).

En revanche, l'observation des coupes histologiques de l'utérus des rates pré-implantées traitées par le NiCl₂ montre des dommages structuraux, une hyperplasie glandulokystique caractérisée par la formation de multiples petits kystes qui sont des cellules inflammatoires dispersées parmi les glandes endométriales, ces kystes résultent de la dilatation de certaines de ces glandes (**Fig. 30**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

En revanche, le co-traitement par le ZnCl₂ avec le NiCl₂, induit une faible dilatation avec absence des cellules inflammatoires au niveau de l'utérus a été observée au 20^{ème} j de la gestation comparativement au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig.30**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Similairement, l'étude histopatologique de l'utérus des rates gestantes montre une faible dilatation avec une diminution des cellules inflammatoires suite à la co-administration de Se avec le NiCl₂ comparativement au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig.30**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Des glandes endométriales de structures normales et l'absence totale des cellules inflammatoires sont observées en présence du Se et ZnCl₂ avec le NiCl₂ au 20^{ème} j de la gestation. Cette observation est très semblable à celle de la structure normale de l'utérus de la rate témoin (**Fig.30**).

4.2. L'effet de l'administration du NiCl_2 seul ou en association avec le ZnCl_2 , le Se ou les deux simultanément sur l'histoarchitecture du placenta

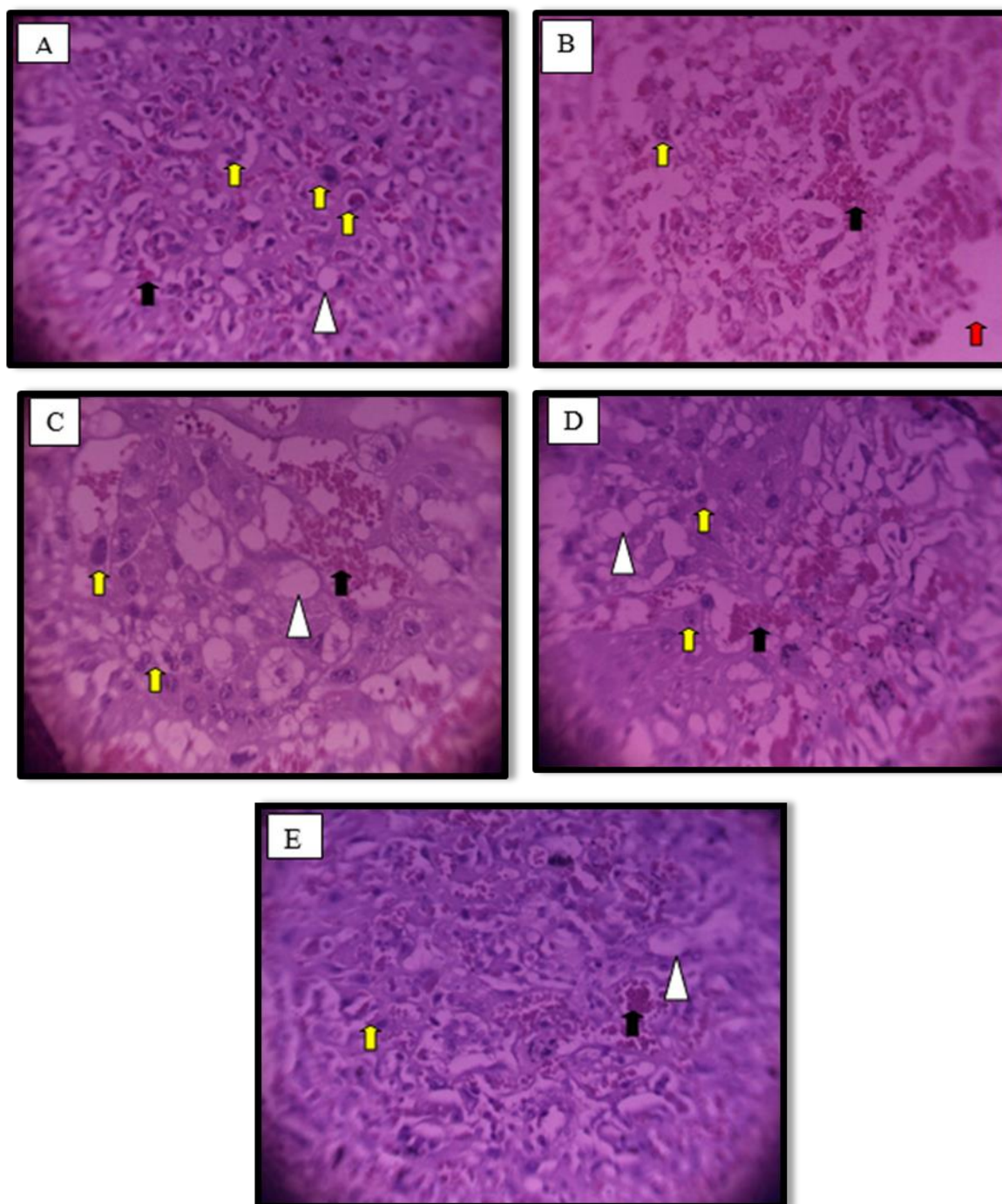


Fig. 31 : Coupe microscopique du placenta des rates gestantes au 20^{ème}j. Grossissement ($\times 100$). A : témoin ; B : NiCl_2 ; C : $\text{NiCl}_2+\text{ZnCl}_2$; D : NiCl_2+Se ; E : $\text{NiCl}_2+\text{Se} + \text{ZnCl}_2$. la flèche noire indique les hémorragies, la flèche jaune indique les cellules trophoblastiques, la flèche rouge indique l'absence des cellules trophoblastiques, le triangle blanc indique les œdèmes

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

L'observation microscopique **des** coupes histologiques de placenta des rates gestantes du groupe témoin a montré une structure normale œdémateuse, composé par un nombre important d'amas des cellules trophoblastiques avec la présence des hémorragies (**Fig. 31**).

Par contre le NiCl₂ (100 mg/kg, s.c.) administré au 3^{ème} jour de gestation est capable d'induire des altérations assez complètes des cellules trophoblastiques, qui se traduisent par l'absence de la différenciation de ces dernières comparativement au témoin, Ces altérations de la structure affectent la fonction du placenta et peuvent contribuer à un dysfonctionnement de cet organe (**Fig. 31**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Nous remarquons que l'association au 3^{ème} j de la gestation du NiCl₂ avec le ZnCl₂ fait apparaître une histologie œdémateuse du placenta, une présence des hémorragies et de rares amas des cellules trophoblastiques comparativement au NiCl₂ seul (**Fig. 31**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

L'observation microscopique des coupes histologiques de placenta du groupe co-traité avec le NiCl₂ et le ZnCl₂ montre que le Se a restauré partiellement la structure histologique du placenta en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig.31**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le Se et le ZnCl₂

Le placenta des rates gestantes traitées par la combinaison ZnCl₂+Se+NiCl₂ ne présente aucune anomalie et montre une structure similaire à celle des témoins. Un aspect œdémateux du placenta, avec la présence des hémorragies et une augmentation de la différenciation des cellules trophoblastiques en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig. 31**).

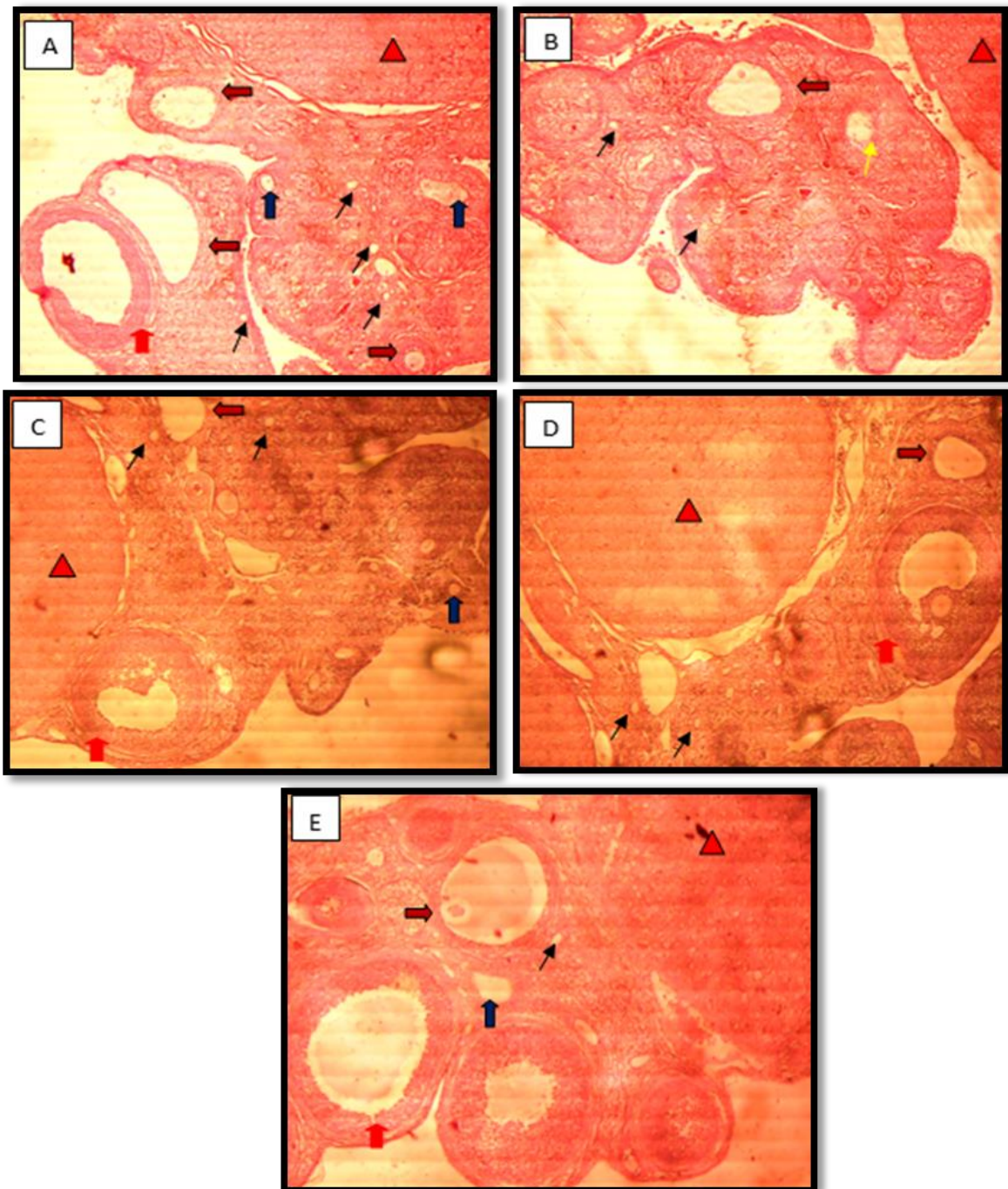


Fig. 32 : Coupe microscopique de l’ovaire des rates gestantes au 20^{ème}j. Grossissement(×100).

A : témoin ; B : NiCl₂ ; C : NiCl₂+ZnCl₂ ; D : NiCl₂+Se ; E : NiCl₂+ZnCl₂+Se. le triangle rouge indique le corps jaune, la flèche noire indique les follicules primordiales .la flèche bleu indique les follicules primaires.la flèche marron indique les follicules secondaires. La flèche rouge indique les follicules tertiaires .la flèche jaune indique follicule dystrophique déformé.

4.3 L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂, le Se ou les deux simultanément sur l'histoarchitecture de l'ovaire

a-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Les ovaires des rates pré implantées du groupe témoin montrent au 20^{ème} j de gestation une structure normale avec des follicules à différents stades de développement, primordial, primaire, secondaire et tertiaire respectivement et des cellules lutéales de morphologie conservée (**Fig. 32**).

Nous observons par contre chez les rates gestantes traitées par le NiCl₂ une diminution du nombre des follicules avec une prépondérance des follicules primordiaux de plus, une présence d'un follicule dystrophique malformé de structure anormale comparativement au témoin (**Fig. 32**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Nous remarquons à la fin de la gestation que la combinaison du ZnCl₂ avec le NiCl₂, induit une augmentation du nombre des follicules de structures normales, une présence des follicules primordiaux, secondaires respectivement ainsi que la présence des cellules lutéales de morphologie conservée comparativement au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig. 32**).

c-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

La co-administration du Se avec le NiCl₂ montre une augmentation du nombre des follicules de structures normales, présence des follicules primordiaux, primaire et secondaires, et présence des cellules lutéales de morphologie conservée par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig. 32**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Le co-traitement du Se et du ZnCl₂ avec le NiCl₂ provoque une augmentation du nombre des follicules de structures normales à différents stades de développement, primordial, primaire, secondaire et tertiaire respectivement avec la présence des cellules lutéales de morphologie conservée comparativement au groupe traité par le NiCl₂. Cette structure de l'ovaire est très similaire à celle de la rate témoin (**Fig. 32**).

5.L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur les biomarqueurs du stress oxydant au niveau des ovaires, l'utérus et placenta

5.1.Le glutathion peroxydase

5.1.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau des ovaires

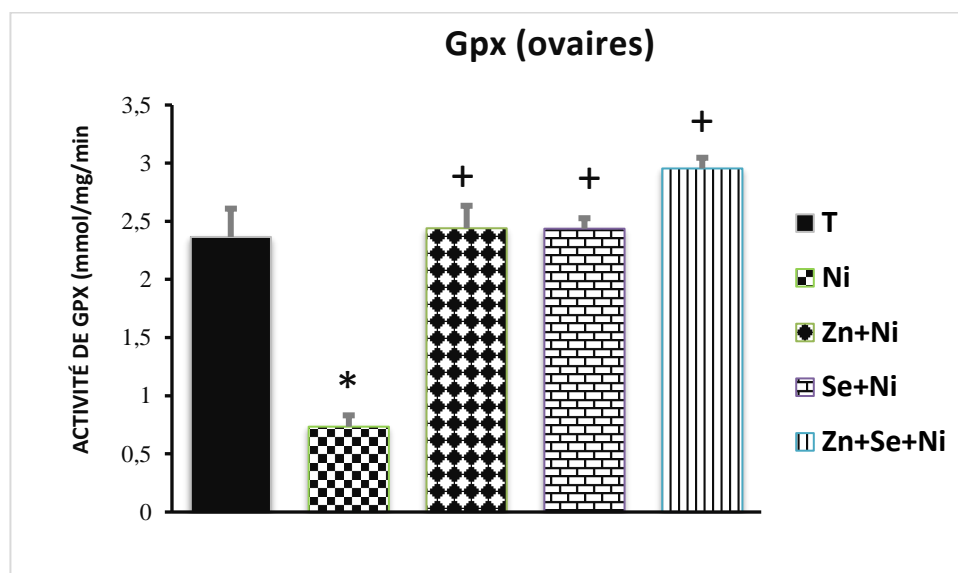


Fig.33: Effets du nickel administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur l'activité de glutathion peroxydase au niveau de l'ovaire chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM, n=6. * $p \leq 0.001$. + $p \leq 0.001$ control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ au 3^{ème} jour de gestation entraine une diminution hautement significative ($P \leq 0,001$) de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) au niveau de l'ovaire comparativement au témoin (**Fig. 33**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Le groupe co traité avec le ZnCl₂ a montré une augmentation hautement significative ($P \leq 0,001$) de la GPx au niveau de l'ovaire des rates gestantes par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (Fig. 33).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

La co-administration avec le Se a provoqué une élévation hautement significative de l'activité enzymatique de la GPx au niveau des ovaires des rates gestantes en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (Fig. 33).

d-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Le groupe co-traité simultanément avec le Se et le ZnCl₂ a montré une augmentation hautement significative ($P \leq 0,001$) de la GPx au niveau des ovaires des rates gestantes en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (Fig. 33).

5.1.2. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau de l'utérus

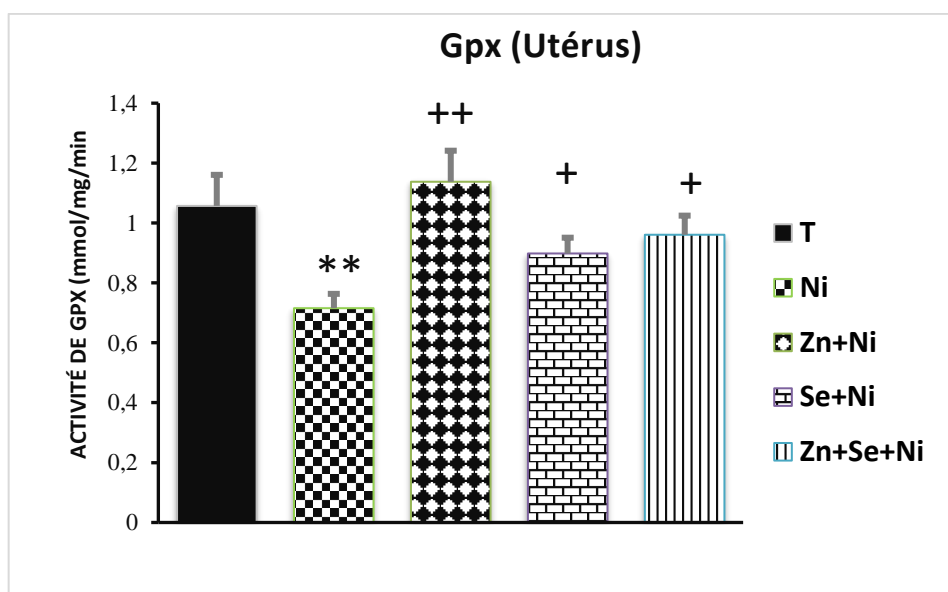


Fig.34:Effets du NiCl₂administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur l'activité de glutathion peroxydase au niveau de l'utérus chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j

de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM, n=6. $^+p \leq 0.05$; $^{++}p \leq 0.01$; $^{***}p \leq 0.01$. control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ a provoqué une diminution très significative ($P \leq 0,01$) de l'activité enzymatique de la GPx au niveau de l'utérus par rapport au témoin (**Fig. 34**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

On note aussi une augmentation très significative ($P \leq 0,01$) de la GPx chez les rates traitées par l'association de ZnCl₂ et le NiCl₂ au niveau de l'utérus en comparaison avec les rates traitées par le NiCl₂ seul (**Fig. 34**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Le co-traitement avec le Se a augmenté une augmentation significative ($P \leq 0,05$) de l'activité enzymatique de la GPx au niveau de l'utérus chez les rates gestantes comparativement au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig. 34**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

De plus, le co-traitement des deux oligo-éléments ZnCl₂ et le Se a provoqué une augmentation significative ($P \leq 0,05$) de la GPx au niveau de l'utérus des rates gestantes comparativement au NiCl₂ seul (**Fig. 34**).

5.1.3. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau du placenta

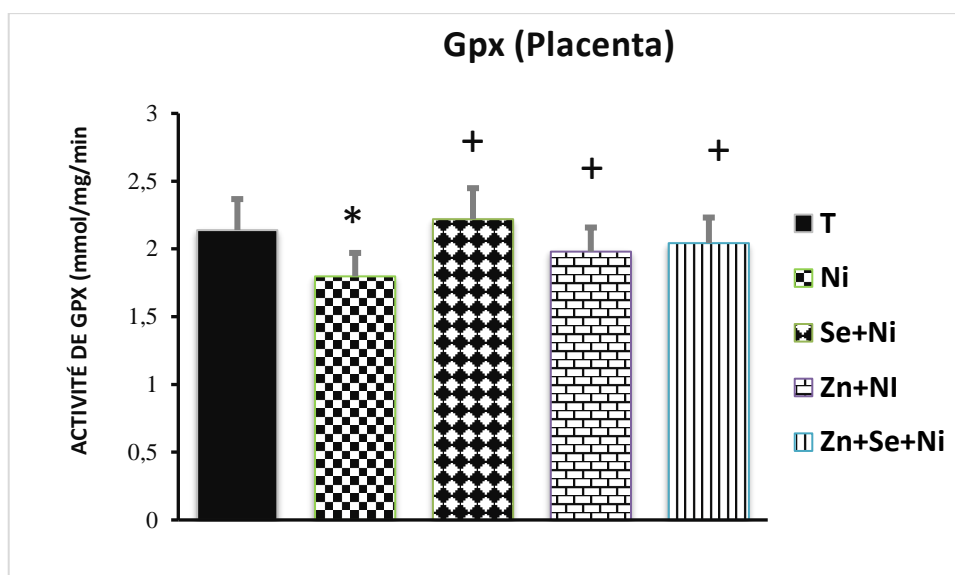


Fig.35: Effets du NiCl₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur l'activité de glutathion peroxydase au niveau du placenta chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes ± SEM, n=6.

*p ≤ 0.05 ; +p ≤ 0.05 control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Les résultats ont montré que l'administration sous cutanée de NiCl₂ a provoqué une diminution significative ($p \leq 0,05$) de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase au niveau du placenta des rates en 20^{ème} jour de la gestation comparativement au témoin (**Fig. 35**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Par ailleurs, on enregistre chez les rates traitées par la combinaison (ZnCl₂+NiCl₂) une différence significative ($p \leq 0,05$) de la GPx au niveau du placenta par rapport au NiCl₂ seul (**Fig. 35**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

La co-administration avec le Se a induit une élévation significative ($P \leq 0,05$) de l'activité enzymatique de la GPx dans le placenta des rates gestantes comparativement aux rates traitées par le NiCl₂ seul (**Fig. 35**).

d-L' effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Le co-traitement concomitant des deux oligo-éléments ; le Se et le ZnCl₂ a provoqué une augmentation significative ($P \leq 0,05$) de la GPx dans le placenta des rates gestantes en comparaison avec le NiCl₂ seul (Fig. 35).

5.2. Le glutathion

5.2.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de GSH au niveau des ovaires

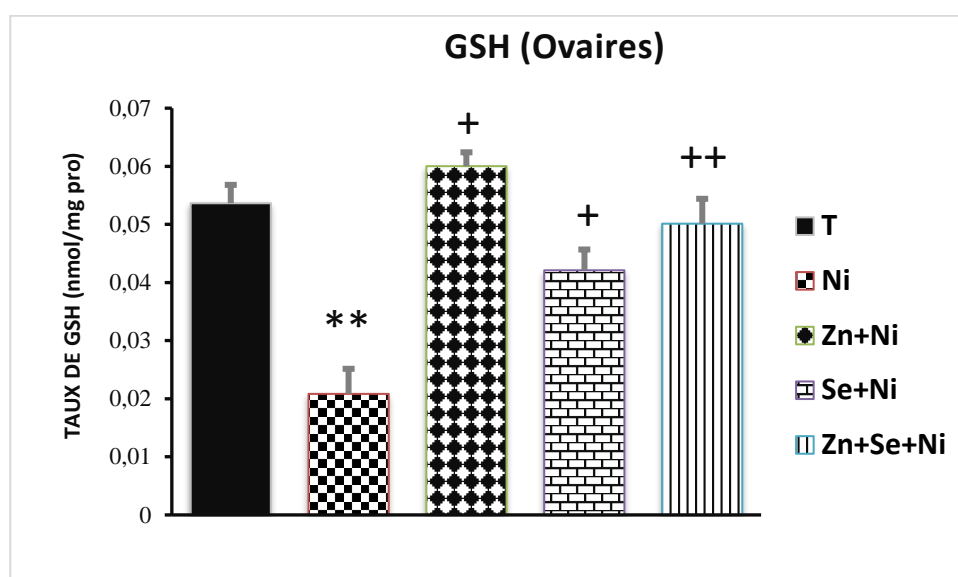


Fig.36:Effets du NiCl₂administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du glutathion au niveau de l'ovaire chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM, n=6; **p \leq 0.001 ; +p \leq 0.01 ; ++p \leq 0.001 control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂seul

Le groupe traité par le NiCl₂ seul au 3^{ème} j de gestation, montre une diminution hautement significative marqué ($P \leq 0,001$) de la teneur cellulaire en GSH dans les ovaires en comparaison avec le témoin (Fig. 36).

b-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Chez les rates gestantes traitées par la combinaison de ZnCl₂ avec le NiCl₂, on enregistre une augmentation très significative ($P \leq 0,01$) de la teneur cellulaire en GSH dans les ovaires en comparaison avec le NiCl₂ (Fig. 36).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

De plus, on enregistre une différence très significative ($P \leq 0,01$) de la teneur cellulaire en GSH dans les ovaires chez les rates gestantes traitées par la combinaison Se et NiCl₂ comparativement au NiCl₂ seul (Fig. 36).

d-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Il existe, une différence hautement significative ($P \leq 0,001$) de la teneur cellulaire en GSH chez les rates gestantes traitées par l'association de ZnCl₂+Se+NiCl₂ au 3^{ème} j de gestation dans les ovaires par rapport à les rates traitées par le NiCl₂ (Fig. 36).

5.2.2. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de GSH au niveau de l'utérus

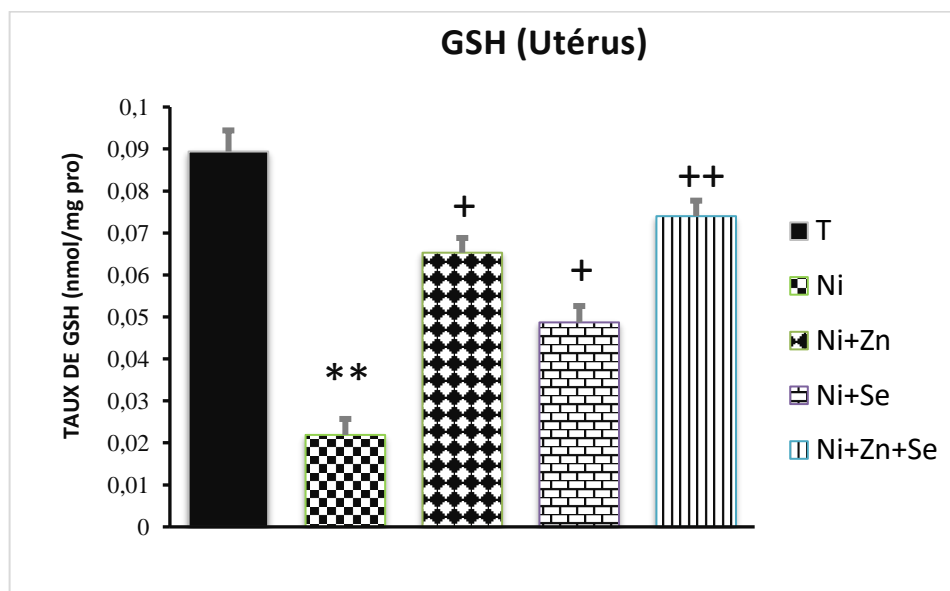


Fig.37:Effets du NiCl₂administré seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se sur le taux du glutathion au niveau de l'utérus chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation Les Valeurs sont exprimées en moyennes \pm SEM, n=6**p \leq 0.001. +p \leq 0.01; ++p \leq 0.001 .control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂seul

Les résultats obtenus ont montré que l'administration sous cutanée de NiCl₂ a réduit hautement significative ($P \leq 0,001$) la teneur cellulaire en glutathion (GSH) dans l'utérus des rates gestantes en 20^{ème} jours en comparaison avec le groupe témoin (**Fig. 37**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association avec le ZnCl₂

Par contre, Chez les rates gestantes traitées par la combinaison de ZnCl₂ et NiCl₂ on enregistre une élévation très significative ($P \leq 0,01$) de la teneur cellulaire en glutathion (GSH) dans l'utérus en 20^{ème} jours en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig. 37**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association avec le Se

De plus, une différence très significative ($P \leq 0,01$) du taux de GSH a été observée chez les rates traitées par la combinaison Se et NiCl₂ dans l'utérus comparativement au NiCl₂ seul (**Fig. 37**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Il existe, une différence hautement significative ($P \leq 0,001$) de la teneur cellulaire en glutathion (GSH) chez les rates gestantes traitées par l'association de ZnCl₂+Se+NiCl₂ au 3^{ème} j de gestation au niveau de l'utérus en comparaison avec les rates gestantes traitées par le NiCl₂ (**Fig. 37**).

5.2.3. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de GSH au niveau du placenta

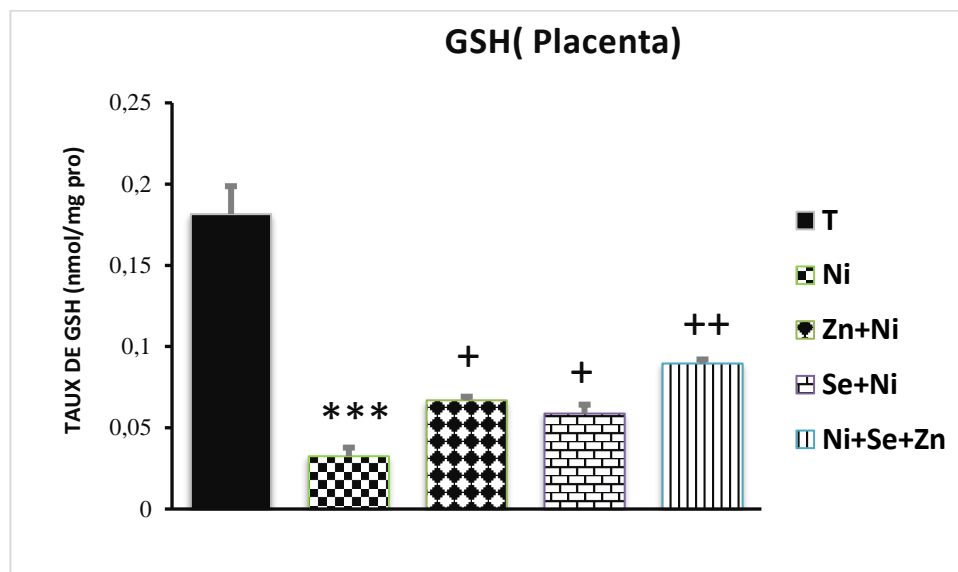


Fig.38: Effets du NiCl₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du glutathion au niveau du placenta chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes ± SEM, n=6. ***p≤ 0.001 ; +p≤ 0.05; ++p≤ 0.01 .control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂seul

On note, une chute hautement significative (P≤0,001) du taux de GSH au niveau du placenta des rates gestantes traité par le NiCl₂ comparativement au témoin (**Fig. 38**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association avec le ZnCl₂

La présence du Zinc induit une augmentation très marquée (P≤0,05) du taux de GSH placenta au niveau du placenta en comparaison avec le groupe traité au NiCl₂seul (**Fig. 38**).

c-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Le traitement des rates gestantes par l'association (Se+ NiCl₂) a entrainé une augmentation significative (P≤0,05) du taux de GSH dans le placenta par rapport au groupe traité par le NiCl₂ seul (**Fig. 38**).

d-L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

L'analyse du taux de GSH dans le placenta révèle l'existence d'une élévation très significative ($P \leq 0,01$) chez les rates gestantes traitées par l'association (ZnCl₂+Se+NiCl₂) en comparaison avec le groupe de NiCl₂ seul (**Fig. 38**).

5.3. Le taux du MDA

5.3.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de MDA au niveau des ovaires

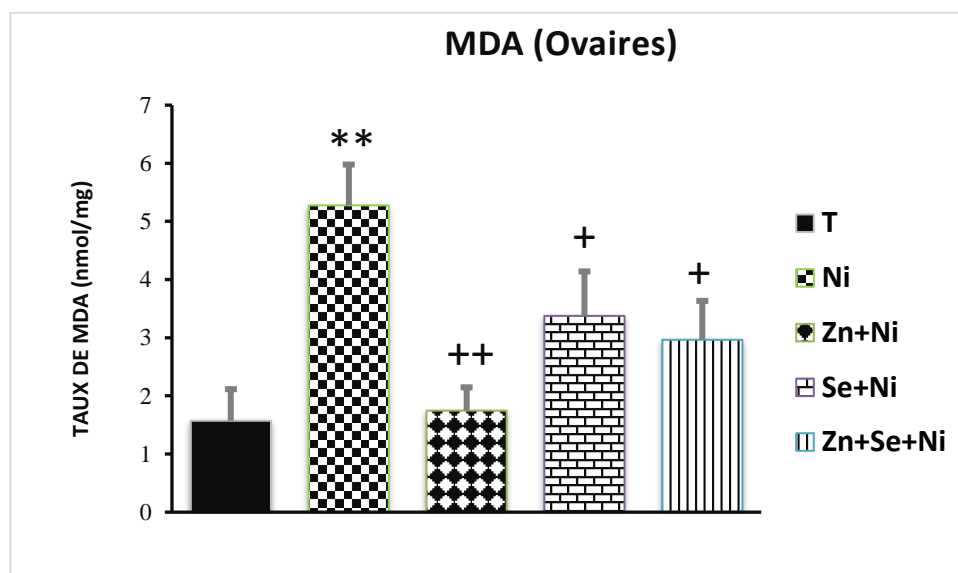


Fig. 39: Effets du NiCl₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du MDA au niveau de l'ovaire chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation.

Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. n=6. ** $p < 0.001$; + $p < 0.01$; ++ $p < 0.001$

NiCl₂ vs témoin; Zn+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; Zn+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

D'après les résultats obtenus, on observe une augmentation hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux de MDA dans les ovaires chez les rates gestantes traitées par le NiCl₂ au 3^{ème} j de gestation par rapport aux rates témoins (**Fig. 39**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Par ailleurs, chez les rates traitées par la combinaison de ZnCl₂ +NiCl₂, au 3^{ème} j de gestation, Il existe une différence hautement significative (P≤0,01) du taux de MDA au niveau de l'ovaire en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ seul (Fig. 39).

c-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Chez les rates traitées par l'association (Se +NiCl₂) au 3^{ème} j de gestation on a enregistré une diminution très significative (P≤0,01) du taux de MDA dans les ovaires comparativement aux rates traitées parle NiCl₂ seul (Fig. 39).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

L'addition de Se et du ZnCl₂ chez les rates gestantes traitées par le NiCl₂ au 3^{ème} j de gestation a induit une diminution très significative (P≤0,01) du taux de MDA au niveau des ovaires en comparaison avec le groupe traité par leNiCl₂ seul (Fig. 39).

5.3.2. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de MDA au niveau de l'utérus

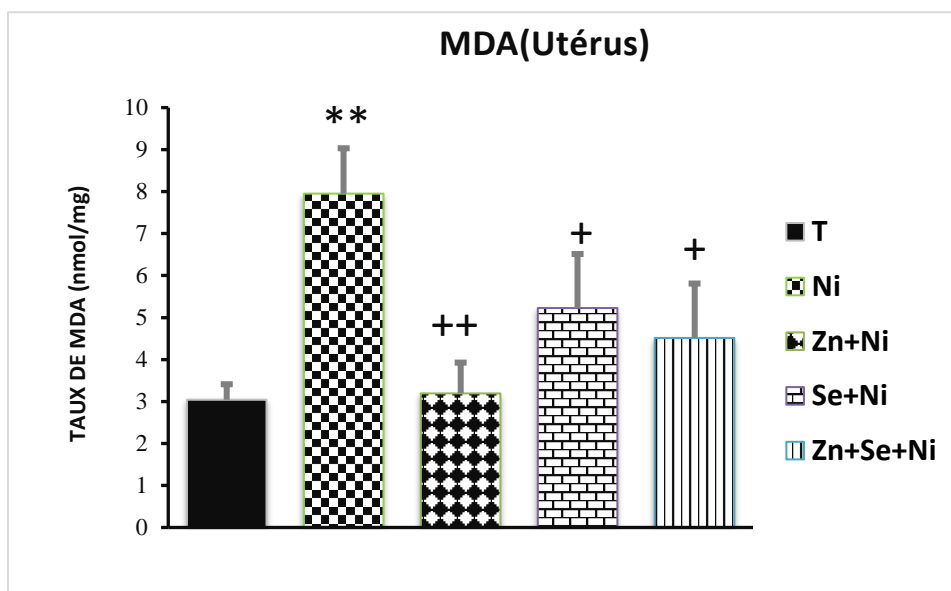


Fig.40: Effets du NiCl₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du MDA au niveau de l'utérus chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes ± SEM, n=6. **p≤ 0.001 ; +p≤ 0.01;

$^{++}p \leq 0.001$.control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂;
ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂seul

Les données présentées dans la **Fig.40** ont montré que le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ a induit une augmentation hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux de MDA au niveau de l'utérus en comparaison avec le témoin.

b- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association avec le ZnCl₂

Le co-traitement avec le ZnCl₂ a provoqué une diminution hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux de MDA au niveau de l'utérus en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.40**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Par ailleurs, chez les rates traitées par l'association (Se +NiCl₂) au 3^{ème} j de gestation on a enregistré une diminution très significative ($P \leq 0,01$) du taux de MDA dans l'utérus par rapport au rates traitées par le NiCl₂ (**Fig.40**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

L'addition de Se et ZnCl₂ chez les groupes traités par le NiCl₂ au 3^{ème} j de gestation a induit une réduction très significative ($P \leq 0,01$) du taux de MDA au niveau de l'utérus en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.40**).

5.3.3. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur le taux de MDA au niveau du placenta

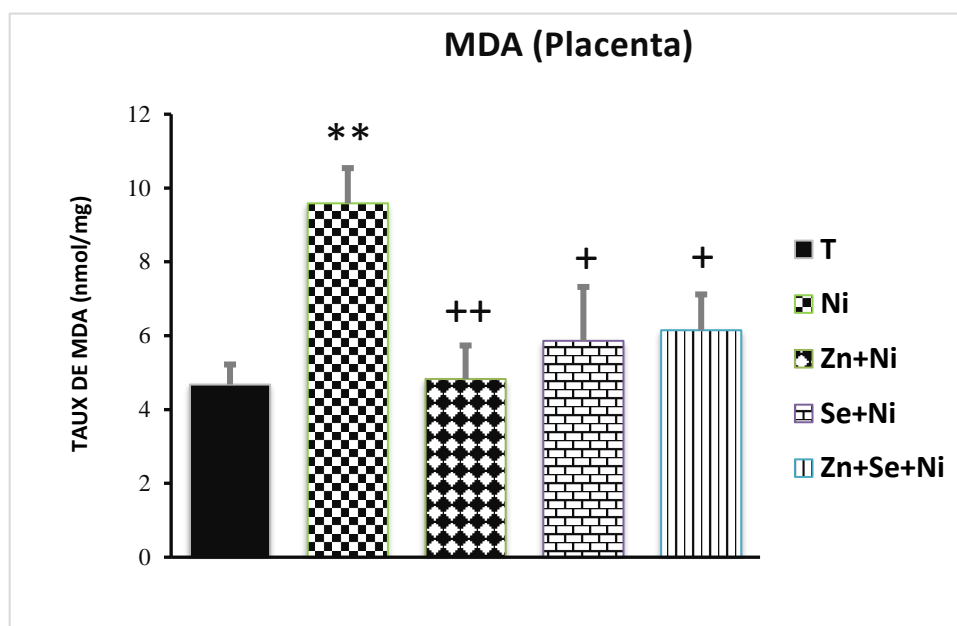


Fig.41: Effets du NiCl₂ administré seul ou en association avec le Zn et le Se sur le taux du MDA au niveau du placenta chez la rate gestante de souche Wistar au 20^{ème} j de gestation. Les Valeurs sont exprimées en moyennes ± SEM, n=6. **p≤ 0.001 ; +p≤ 0.01; ++p≤ 0.001 .control vs NiCl₂; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Les résultats obtenus ont indiqué que le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ a provoqué une élévation hautement significative ($P \leq 0,001$) du taux de MDA au niveau de l'utérus en comparaison avec le groupe témoin (**Fig.41**).

b-L 'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Par contre, le taux du MDA a marqué une chute hautement significative ($P \leq 0,001$) au niveau du placenta des rates gestantes co-traitées par le ZnCl₂ comparativement au groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.41**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

De plus, Le groupe co-traité par le ZnCl₂ a présenté une réduction très significative ($p \leq 0,01$) du taux de MDA dans le placenta des rates gestantes en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.41**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

L'administration du NiCl₂ en combinaison avec le ZnCl₂ et le Se simultanément a diminué très significativement ($p \leq 0.01$) le taux de MDA au niveau du placenta des rates gestantes en comparaison avec le groupe traité seulement avec le NiCl₂ (**Fig.41**).

6. Quantification des concentrations tissulaires en nickel

6.1. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni au niveau des ovaires

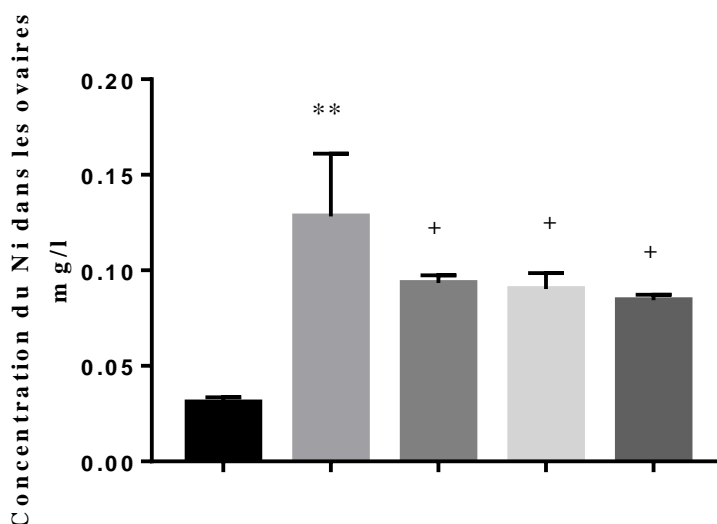


Fig.42 : Effets de la co-administration du Se, ZnCl₂ ou les deux simultanément sur la concentration ovarienne en Ni. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. n=6. ⁺p<0.05; ^{**}p<0.001. NiCl₂ vs témoin; ZnCl₂+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; ZnCl₂+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Le traitement des rates gestantes par le NiCl₂ a provoqué une augmentation hautement significative ($p \leq 0,001$) de la concentration en Ni dans les ovaires en comparaison avec le groupe témoin (**Fig.42**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Le groupe co-traité avec le ZnCl₂ a montré une diminution significative ($p \leq 0.05$) de la concentration en Ni dans les ovaires des rates gestantes par rapport au groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.42**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

Le co-traitement avec le Se a provoqué une chute significative ($p \leq 0.05$) de la concentration en Ni dans les tissus ovariens chez les rates gestantes comparativement avec le groupe traité par du NiCl₂ (**Fig.42**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Le co-traitement simultané du Se et du ZnCl₂ induit une réduction très significative ($p \leq 0,01$) de la concentration en Ni dans le tissu ovarien des rates gestantes en comparaison avec le groupe de NiCl₂ (**Fig.42**).

6.2. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni au niveau de l'utérus

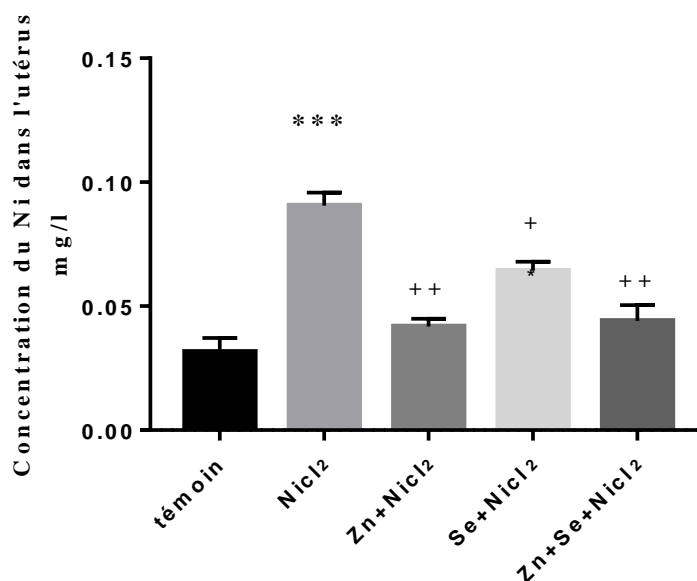


Fig.43: Effets de la co-administration du Se, ZnCl₂ ou les deux simultanément sur la concentration utérine en Ni. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. n=6. ⁺p<0.05; ⁺⁺p<0.01; ^{***}p<0.001. NiCl₂ vs témoin; Zn+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; Zn+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul

Dans cette étude expérimentale, l'administration sous cutanée de NiCl₂ a montré une élévation hautement significative ($p \leq 0.001$) de la concentration en Ni dans l'utérus des rates gestantes en comparaison avec le groupe témoin (**Fig.43**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂

Par contre, Le co-traitement du ZnCl₂ a induit une diminution très significative ($p \leq 0.01$) de la concentration en Ni dans le tissu utérin des rates gestantes en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.43**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le Se

De plus, Le co-traitement avec le Se a abaissé la concentration en Ni significativement ($p \leq 0.05$) dans le tissu utérin des rates gestantes comparativement avec le groupe traité avec le NiCl₂ (Fig.43).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

La co-administration concomitante du Se et du ZnCl₂ a diminué très significativement ($p \leq 0,01$) la concentration en Ni au niveau de l'utérus des rates gestantes en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (Fig.43).

6.3. L'effet de l'administration du NiCl₂ seul ou en association avec le ZnCl₂ et le Se ou les deux simultanément sur la bioaccumulation du Ni au niveau du placenta

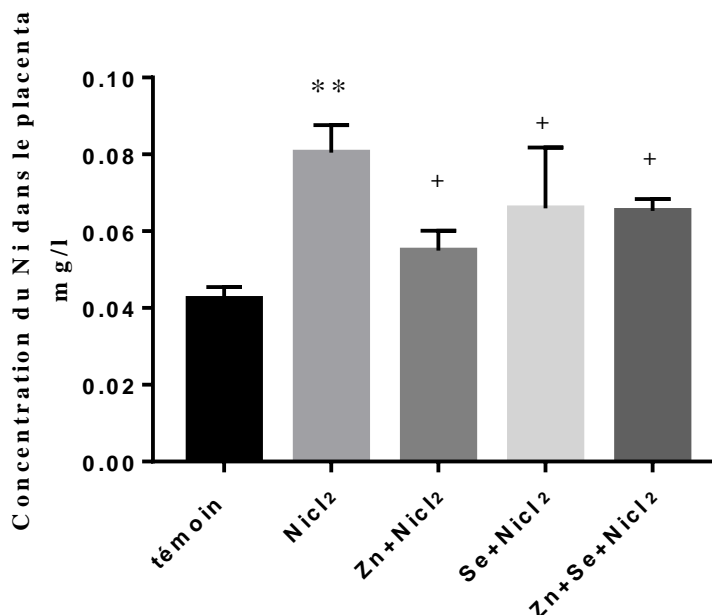


Fig.44 : Effets de la co-administration du Se, ZnCl₂ ou les deux simultanément sur la concentration placentaire en Ni. Les valeurs sont exprimées en moyenne \pm SEM. n=6. + $p < 0.05$; ** $p < 0.01$. NiCl₂ vs témoin; Zn+NiCl₂ vs NiCl₂; Se+ NiCl₂ vs. NiCl₂; Zn+Se+NiCl₂ vs NiCl₂.

a- L'effet de l'administration du NiCl₂seul

L'administration par voie sous cutanée du NiCl₂ provoque une augmentation très significative ($p \leq 0,01$) de la concentration en Ni au niveau du placenta des rates gestantes par rapport au groupe témoin (**Fig.44**).

b- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association avec le ZnCl₂

La combinaison de NiCl₂ avec le ZnCl₂ entraîne une chute très marquée ($p \leq 0,05$) de la concentration placentaire en Ni comparativement au groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.44**).

c- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association avec le Se

La concentration en Ni a été diminuée significativement ($p \leq 0,05$) dans le tissu placentaire des rates gestantes co-traitées par le Se en comparaison avec le groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.44**).

d- L'effet de l'administration du NiCl₂seul ou en association simultanée avec le ZnCl₂ et le Se

Le co-traitement concomitant des deux oligo-éléments ; le Se et le Zn a provoqué une réduction significative ($p \leq 0,05$) de la concentration en Ni dans le placenta des rates gestantes par rapport au groupe traité par le NiCl₂ (**Fig.44**).

Discussion

La femelle joue un rôle essentiel dans la reproduction, un certain nombre de problèmes au niveau des organes reproducteurs pouvant provoquer des troubles de la fertilité chez la femme. D'autre part, la toxicologie de la reproduction étudie les effets négatifs des agents xénobiotiques sur les fonctions de reproduction mâle et femelle, la gestation et le développement embryonnaire et fœtal(**Stadler, 2014**).

L'hypothalamus et l'hypophyse jouent un rôle clé dans les fonctions reproductrices féminines, qui peuvent être affectées par l'exposition à des toxines professionnelles et environnementales(**Hoyer, 2018**).

Des études sur la femelle indiquent que les pollutions environnementales par les métaux toxiques tels que le nickel peuvent altérer les fonctions reproductrices féminines, en perturbant le contrôle hypothalamo-hypophysaire et par conséquent, le contrôle endocrinien de la fonction ovarienne (**Farmer and Stoker, 2018**).

La synthèse et la sécrétion des gonadotrophines (FSH et LH) par l'hypophyse antérieure est nécessaire à la synthèse des hormones sexuelles, l'œstrogène (E₂) et la progestérone(Prog) (**Priya et al., 2004**). Ces hormones stéroïdes jouent également un rôle essentiel dans le maintien de la gestation, l'implantation, la différenciation des tissus reproducteurs et le développement embryonnaire (**da Silva Faria et al., 2010, Pepe and Albrecht, 1995, Spencer and Bazer, 2004**).

Dans la présente investigation portant sur l'administration par voie sous cutanée d'un perturbateur endocrinien en l'occurrence le nickel (100 mg/kg) chez les rates pré-implantées nous avons observé une diminution spectaculaire de la concentration plasmatique en E₂ au 20^{ème} j de la gestation. Ce résultat était en accord avec celui observé chez les poissons femelles (**Driessnack et al., 2017**), cette diminution de l'E₂ plasmatique peut être due à la modification des concentrations plasmatiques en gonadotrophines. En effet, (**Kong et al., 2014**) ont rapporté que l'administration des nanoparticules de nickel par gavage augmentait les teneurs en FSH et la LH et abaissait les taux sériques d'Œstradiol (E₂) chez les rates. Cette perturbation de la stéroïdogénèse pourrait être la conséquence de l'altération par le nickel de la voie de signalisation médiée par le calcium chez les poissons femelles(**Kasprzak, 1987**).

Une étude rapporte que le nickel est cancérigène, il agit comme un métaloestrogène, capable de se lier aux récepteurs des œstrogènes via le LBD en altérant leurs activités et de mimer en l'occurrence les actions des œstrogènes conduisant à la perturbation de multiples fonctions cellulaires(**Aquino et al., 2012**).

En plus de cela, le nickel altère la fonction des protéines. Il traverse facilement la membrane cellulaire via du calcium et entre en compétition avec le calcium pour ces récepteurs spécifiques. Il peut réticuler les acides aminés à l'ADN et conduire à la formation d'espèces réactives de l'oxygène qui entraîne le stress oxydatif ; Ces changements peuvent conduire à l'altération de l'expression des gènes et le métabolisme cellulaire des hormones stéroïdiens (**Forgacs et al., 2012**).

De même, la modification des protéines histones comme de l'acétylation et la méthylation qui est un mécanisme de cancérogénicité induite par le nickel (**Ke et al., 2008**).

De plus, des études chez les rates, ont rapporté que le cadmium ou le fluorure de sodium diminuaient la concentration sérique en œstradiol, progestérone, FSH et LH(**Lienesch et al., 2000, Munga et al., 2013, Nna et al., 2017, Zhou et al., 2013b**).

Chez le poisson zèbre, le cadmium agit comme un puissant anti-œstrogène in vivo et in vitro, induit des effets sur l'activation transcriptionnelle du récepteur des œstrogènes (ERs),et provoque une réduction de l'aromatase B (l'Aro-B) et de l'expression moléculaire des gènes apparentés (esr1, esr2a, esr2b, cyp19a1b, ef1)(**Chouchene et al., 2016**).

D'autre part, (**Das and Mukherjee, 2013**) ont rapporté que l'exposition des poissons femelles au chlorure de cadmium atténuaient le 17 β -œstradiol plasmatique et inhibait l'expression du gène de l'aromatase et du cytochrome p 450 aromatase dans les follicules ovariens.

Chez les invertébrés estuariens et les poissons en outre, le chlorure de nickel a également diminué l'œstradiol(**Blewett and Leonard, 2017**). De la même manière , chez les rates gravides ou chez la poule, le chlorure de cadmium a diminué les taux sériques de 17 β -œstradiol et a provoqué un dysfonctionnement du stress oxydatif (**Samuel et al., 2011a, Yang et al., 2012**) .

Notre étude a montré une légère diminution de la concentration plasmatique en progestérone au 20^{ème} jour de la gestation chez les rates pré- implantées traitées par 100 mg/kgdeNiCl₂par rapport au témoin. Cette étude était en accord avec celle observée chez les rates traitées par un autre métal en l'occurrence le cadmium(**Nna et al., 2017**).

D'autre part, cette diminution de la progestérone plasmatique serait due à des dommages oxydatifs du tissu ovarien observé chez la poule(**Yang et al., 2012**) .De plus, l'administration de fluorure de sodium et de cadmium chez les rates provoque une réduction

de la progestérone, cette réduction est due à une inhibition de la sécrétion de FSH et de LH (Munga et al., 2013, Zhou et al., 2013a).le cadmium perturbe chez la rate la synthèse de la progestérone via la protéine régulatrice aiguë stéroïdogénèse(STAR) et l'élévation de la chaîne latérale du cytochrome p450, une enzyme clé de la biosynthèse de progestérone, œstrogènes et androgènes respectivement (Monsefi and Fereydouni, 2013)et induit chez la la femme une diminution de la biosynthèse de la progestérone par les cellules de la granulosa ovarienne stimulée par une concentration croissante de FSH (Paksy et al., 1997).

Une étude antérieure utilisant des rats mâles a montré que le chlorure de nickel s'accumulait dans l'hypothalamus(Clemons and Garcia, 1981)causant des diminutions de LH et de FSH (Adedara et al., 2019) , En outre, Les effets hormonaux peuvent jouer un rôle important dans la toxicologie reproductive du nickel à la fois au niveau du système neuroendocrinien et gonadique dans l'axe hypothalamo-hypophyse-gonadique (HPG) (Forgacs et al., 2012).Cela peut être en partie responsable de la diminution de la concentration plasmatique en œstrogène et de progestérone chez les rates préimplantées.

Par contre, la supplémentation de nos rates en zinc et /ou en sélénium en association avec le nickel a nettement amélioré les concentrations plasmatiques en 17β d'œstradiol et en progestérone. Cette importante amélioration est caractérisée par une augmentation très significative du 17β œstradiol et une légère augmentation de la progestérone a été observée chez les rates prés implantés traitées par la combinaison (Se +NiCl₂) et (ZnCl₂+ NiCl₂) avec une meilleure protection chez le groupe qui a traité par l'association des deux oligoéléments ensemble avec le nickel par rapport au nickel seul. Cette augmentation pourrait être due à l'augmentation du taux de FSH et LH. Nos résultats sont similaires à une étude récente chez les rats mâles montrant que l'exposition du zinc provoque une réduction du chlorure de nickel accompagnée par une augmentation de FSH et de LH. (Adedara et al., 2019)

D'autre part, L'amélioration significative de la concentration plasmatique en œstrogènes et progestérone chez les rates gestantes par la supplémentation en Zn peut être attribuée au rôle du zinc sur le métabolisme des protéines, des acides aminés, des acides nucléoniques, des lipides, des glucides et des vitamines ainsi que sur le métabolisme des autres oligo-éléments (Amen and Al-Daraji, 2011).

Le Zn et Se sont des oligoélément jouent un rôle dans le contrôle de plusieurs enzymes du métabolisme, la synthèse de l'ADN et de l'ARN, l'expression des gènes et l'homéostasie des hormones stéroïdiens (Brando-Neto et al., 1995, Pal, 2015) ,ils peuvent

prévenir les dommages cellulaires grâce à l'activation du système de défense antioxydant (Ozturk et al., 2003, Bhavani et al., 2014).

Ces deux antioxydants entrent en compétition avec les métaux toxiques pour les mêmes sites de liaisons, ils participent dans la synthèse et la régulation de méthionine en raison de leurs fortes affinités pour ces métaux, la méthionine peut jouer un rôle physiologique dans l'absorption, le stockage et le métabolisme des traces éléments tels que le Se et le Zn, ainsi que dans la détoxification de certains métaux comme le Nickel, cadmium, mercure,.....etc.(Murarka et al., 2015, Jamakala and Rani, 2017).

Le Zn et Se agissent comme des cofacteurs dans la synthèse du cholestérol qui est un précurseur des stéroïdes, dont les œstrogènes et la progestérone et également le métabolisme des protéines 17 α -hydroxylase et cytochrome P450 lesquels sont impliqués dans la régulation de la stéroïdogénèse(Yatoo et al., 2013).

De plus, le zinc inhibe la protéase caspase-3apoptotique(Truong-Tran et al., 2001), stabilise la structure des protéines p53 et de réparation de l'ADN(Chai et al., 1999), agit comme un antioxydant en diminuant la production de ROS dans des cultures cellulaires(Szuster-Ciesielska et al., 2000).

Chez le poisson zèbre, le zinc joue un rôle protecteur sur le système neuroendocrinien et le traitement par l'association de Zinc + Oestrogène + Cadmium provoque une forte stimulation de la transactivation d'Ers et augmente l'expression de la protéine Aro-B (Chouchene et al., 2016).

Une autre étude chez des rates, rapportait, que la quercétine exerce des effets préventifs et protecteurs sur la toxicité du chlorure de cadmium, caractérisée par une augmentation significative de la concentration sérique d'œstrogène, de progestérone, FSH et de LH(Nna et al., 2017).

De plus, la curcumine est un puissant antioxydant qui provoque des effets protecteurs contre la toxicité du chlorure de cadmium, et augmente la sécrétion de la concentration sérique en œstrogènes(Kamfiruzi et al., 2016).

En outre, chez les rates, l'exposition à la daidzéine seule pendant la gestation entraîne une augmentation de la concentration sérique d'œstrogènes en raison des niveaux d'expression élevés des récepteurs des œstrogènes (ER) dans les ovaires(Zhang et al., 2017).

Par ailleurs, Le sulfate de zinc a des effets positifs significatifs sur les hormones sexuelles (testostérone, FSH , LH)et la qualité du sperme des rats mâles(**Egwurugwu et al., 2013**).

Le placenta joue un rôle majeur dans le maintien de la nutrition foetale et de la grossesse(**Waddell et al., 2000, Forbes and Westwood, 2008**), C'est un grand organe endocrinien qui produit diverses hormones telles que la gonadotrophine chorionique humaine, la progestérone et les œstrogènes qui sont nécessaires à la grossesse et à la croissance foetale.

La HCG est produite pendant la gestation ;elle peut favoriser la grossesse grâce à la production de la progestérone dans le corps jaune qui peut aider à préparer la muqueuse utérine à l'implantation (**Evain-Prion D, 2010, Guerin du Masgenet R, 2003, Lansac J, 2008, L, 2001**).

Dans la présente étude nous avons enregistré une diminution significative de la concentration plasmatique en β - HCG au 6^{ème} j de la gestation chez les rates pré-implantées traitées au chlorure de nickel par rapport aux témoins. Cela pourrait être dû à une diminution des niveaux de progestérone plasmatique associée à une diminution de la prolifération et de la différenciation des cellules trophoblastiques dans le placenta.

Nos résultats sont en accord avec les données bibliographiques qui ont montré que l'administration d'un pesticide, le triclosan a diminué les taux sériques de β - HCG, de la progestérone et des œstrogènes chez les rates gravides. Ces changements pourraient être dus à des altérations de l'expression des gènes des enzymes du métabolisme hormonal placentaire (**Feng et al., 2016**).

Des produits chimiques environnementaux, tels que le bisphénol A et le 4-tert-octylphénol peuvent altérer la sécrétion placentaire et diminuer le taux de β - HCG chez l'homme et les rats (**Kim et al., 2014, Mannelli et al., 2014**).

Une étude expérimentale portant sur les cellules de la granulosa ovarienne humaine exposées au nickel montre une diminution du taux de β - HCG due à une diminution de la production de progestérone induite par l'AMPc(**Révész et al., 2004**).De plus, une inhibition de l'ovulation suivie d'une diminution des taux sériques de FSH et LH ainsi que la β - HCG ont été observée chez des rates traitées au cadmium (**Paksy et al., 1989**).

Cependant, la combinaison de zinc et / ou du sélénium avec le nickel a amélioré le niveau de β - HCG au 6^{ème}j de la gestation comparativement aux rates pré implantées traitées avec le nickel seul, notamment chez le groupe recevant les trois substances ensemble.

Ces résultats peuvent être expliqués par l'augmentation des cellules trophoblastiques du placenta et ainsi l'augmentation de la concentration plasmatique en progestérone dans les groupes traités par les différentes associations dans cette étude. Le sélénium pourrait être impliqué par ailleurs dans la régulation de la sécrétion de β -HCG dans le placenta humain (**Li and Zhuang, 1991**).

Dans cette étude, L'administration du NiCl_2 chez les rates pré implantées affectait négativement le poids corporel maternel au 20^{ème} j de la gestation ; cette réduction peut être due à la faible consommation de nourriture et au déséquilibre hormonal (**Smialowicz et al., 1987, Sidhu et al., 2004**). Cette même observation a été obtenue chez les rates gravides avec un autre métal lourd (**Samuel et al., 2011a**).

La perte du gain de poids corporel chez les rats semblerait due à la dégradation accrue des lipides et des protéines (**Rao et al., 2009**), De même, des invertébrés exposés au nickel montrent une diminution de la prise alimentaire et de la consommation d'oxygène (**Pane et al., 2003**).

Cependant, lorsque les rates reçoivent le zinc et/ou le Se combinés avec le Nickel, une nette amélioration du poids corporel maternel est notée par rapport aux rates intoxiquées par le nickel seul. Cette amélioration est probablement due à l'augmentation de la prise alimentaire par ces oligoéléments. En effet, la supplémentation en sélénium et en zinc chez des volontaires humains a réduit la dépense énergétique et donc provoqué une prise de poids ce qui est en faveur de l'effet détoxifiant du sélénium et du zinc (**Jotty et al., 2009, Soudani et al., 2011**).

L'ovaire est un organe cible important de nombreuses substances toxiques pour la reproduction. Les coefficients des organes peuvent mieux refléter la toxicité des organes après une exposition à des produits chimiques toxiques (**Iyengar and Rapp, 2001, Guo et al., 2010**), les fonctions ovariennes et placentaires normales sont essentielles au maintien de la grossesse (**McDonald et al., 1988, Nevagi et al., 2005**). Par conséquent, les coefficients des organes reproducteurs comme l'ovaire, placenta et l'utérus ont été mesurés dans cette étude.

Dans notre étude, nous avons constaté que le NiCl_2 diminuait notablement les poids ovarien, utérin et placentaire et leur coefficient respectif au 20^{ème} j de la gestation. Ces altérations suggèrent que le nickel pourrait être considéré comme un facteur ralentissant la croissance des rates.

La diminution du poids des organes reproducteurs a été confirmée par les dommages de la morphologie ovarienne, placentaire et utérine qui sont observés dans cette étude. Ces résultats sont en accord avec d'autres études observées après l'exposition des rates à plusieurs produits chimiques toxiques (**Wang et al., 2013, Zhou et al., 2013a**).

Par ailleurs, nous avons rapporté que le traitement au NiCl₂ chez les rates pré-implantées diminuait le poids fœtal et provoquait également une perte fœtale et même une réduction du nombre de fœtus vivants au 20^{ème} j de la gestation. Ces résultats suggèrent que le chlorure de nickel peut affecter le développement de l'embryon en induisant la résorption et la mort de l'embryon.

La diminution du poids placentaire et l'altération de la morphologie placentaire causées par le nickel peuvent être responsables à la fois de la perte fœtale et de la réduction du nombre de fœtus vivants. En effet, le placenta est connu pour avoir un rôle multifonctionnel pendant la gestation et sert d'interface entre la circulation maternelle et les échanges gazeux, Il est aussi responsable du transport de nutriments et de déchets et il est largement considéré comme un organe indicateur lorsqu'il est exposé aux métaux (**Iyengar and Rapp, 2001, Guo et al., 2010**). En effet, En revanche, il a été démontré chez les rates gravides que le placenta a une forte affinité pour le nickel(**Jasim and Tjälve, 1986**). Le nickel étant activement transféré à travers la barrière hémato-placentaire dans le sang et les organes fœtaux des rates gestantes (**Hou et al., 2011**), de ce fait, le fœtus n'est pas protégé par cette barrière (**Sunderman Jr et al., 1978**).

De façon similaire, l'injection sous cutanée du chlorure de nickel pendant la gestation aux rates est susceptible d'induire une réduction du poids et du nombre de fœtus vivants(**Adjroud, 2013**).

En effet, l'administration du NiCl₂ par voie sous- cutanée chez les rates gestantes a montré que les concentrations en Ni dans le placenta, utérus et ovaires étaient plus élevées que celles des rates témoins ce qui concorde avec Des études antérieures de(**Oswald, 2004**) qui ont confirmé une accumulation de nickel dans les organes reproducteurs comme l'utérus, les ovaires et les testicules des souris *peromyscus maniculatus* des zones serpentine, dans divers tissus ; le rein, le foie, les branchies et les muscles des poissons juvéniles(**Palermo et al., 2015**) et dans le cerveau, les vertèbres et les intestins des poissons zèbres(**Alsop et al., 2014**).

Des concentrations des métaux lourds, concernant le nickel, le cadmium, le mercure, l'arsenic et le plomb dans le sang du cordon ombilical ont été trouvés significativement plus élevés dans l'issue de la grossesse défavorable (**Falcon et al., 2003, Llanos and Ronco, 2009, Klopov, 1998, Zheng et al., 2014**). Ces derniers peuvent traverser le placenta et entraîner des dommages maternels et fœtaux chez les animaux et les humains (**Caserta et al., 2013**).

De plus, l'exposition prénatale au nickel chez la femme enceinte, peut augmenter le risque d'accouchement prématuré (**Chen et al., 2018**), diminuer les performances mentales neuro-développementales de leurs enfants (**Kim et al., 2018**) et même augmenter les anomalies musculo-squelettiques congénitales (**Vaktskjold et al., 2006**).

Comme le nickel est fortement présent dans le sang du cordon ombilical que dans le sang maternel (**Klopov, 1998**), il provoque la cytotoxicité, l'embryotoxicité et la tératogénicité (**Szakmary et al., 1995**). En outre, la réduction de la croissance et du développement fœtaux observée dans l'exposition résidentielle de la mère à la pollution de l'air ou au cadmium était associée à une perte d'empreinte génomique au niveau du placenta (**Kingsley et al., 2017, Everson et al., 2018**).

Au contraire, la supplémentation de nos rates en Se et zinc avec le nickel atténue la toxicité développementale induite par le nickel en provoquant l'augmentation du nombre de fœtus et le poids fœtal tandis que la perte fœtale diminue. La même observation est obtenue avec le cadmium (**Włodarczyk et al., 2000, El-Sayed et al., 2013**).

Cette supplémentation a montré des effets bénéfiques sur la toxicité du Ni. Cela peut être responsable de la réduction de l'accumulation de Ni dans les organes reproducteurs étudiés.

Le zinc semble responsable de la réduction du pourcentage d'avortement et de la résorption embryonnaire (**El-Sayed et al., 2013**), améliore la dysmorphologie et les mortalités postnatales causées par l'exposition à l'éthanol en début de la gestation (**Summers et al., 2009**). Sa carence provoque des anomalies tératogènes et limite la croissance fœtale chez les souris (**King, 2000**). Tandis que le sélénium provoque la diminution des pertes post-implantation et ainsi l'augmentation du poids fœtal (**Włodarczyk et al., 2000**).

De plus, chez les rates, le zinc est nécessaire à la croissance, au développement fœtal et au maintien de la santé des os, il montre un rôle protecteur et bénéfique contre les anomalies squelettiques induites par le cadmium (**Boughammoura et al., 2016**), et les

dommages causés par la toxicité du mercure et du plomb, notamment la réduction du poids placentaire et du développement fœtal (Ali et al., 2016, Weng et al., 2017).

Le sélénium peut agir comme un antagoniste du cadmium et comme facteur protecteur de la croissance fœtale, diminuant la restriction de croissance intra-utérine (Everson et al., 2017). De plus, chez les souris gravides, le fer exerce un effet préventif sur le retard de croissance fœtal induit par le cadmium mais le zinc et le sélénium sont inefficaces (Webster, 1979).

D'autre part, l'histopathologie utérine induite par le nickel a montré des dommages structurels, une hyperplasie glandulo-kystique caractérisée par la formation de multiples petits kystes qui sont des cellules inflammatoires dispersées au niveau de la glande endométriale, ces kystes provoquent la dilatation de certaines glandes.

Ces résultats peuvent être expliqués par la diminution des hormones reproductrice ; la HCG, progestérone et œstrogène. En effet, le placenta peut synthétiser un certain nombre d'hormones, telles que la gonadotrophine chorionique humaine, la progestérone et les œstrogènes, qui jouent un rôle important dans l'implantation et le maintien de la grossesse et le développement embryonnaire (Pepe and Albrecht, 1995, Spencer et al., 2004).

De plus, l'exposition au nickel diminue les sites d'implantation dans l'embryogenèse, augmente la fréquence des résorptions embryonnaires et provoque des modifications histopathologiques des organes reproducteurs (Forgacs et al., 2012), de plus, Chez l'animal, le cadmium et la nicotine ont provoqué un stress oxydatif, une vacuolisation, une congestion et une nécrose dans l'utérus (Massanyi et al., 2007, Nasiadek et al., 2014).

Chez les rates prés-implantées, Le traitement au NiCl₂ a provoqué un développement placentaire anormal, il entraîne des perturbations de la structure normale du placenta et inhibe la prolifération du trophoblaste au 20^{ème} j de la gestation par rapport aux témoins. Ces résultats sont en accord avec d'autres études sur l'homme et les rats pendant la gestation mais par un autre métal lourd dont le cadmium (Jolibois Jr et al., 1999, Erboga and Kanter, 2016).

D'après nos résultats, la co-administration du ZnCl₂ et ou le Se a montré une augmentation de la différenciation des cellules trophoblastiques chez les rates prés implantées qui pourrait être due à l'augmentation du poids du placenta. Ces résultats peuvent être dus à l'augmentation du poids du placenta.

D'autre part, Pendant la grossesse, le placenta se comporte comme un transporteur très actif d'éléments essentiels ; calcium, cuivre, zinc et fer et éléments toxiques; le nickel et le cadmium pendant le développement du fœtus (**Webb and Samarawickrama, 1981, Lafond et al., 1991**). En outre, le zinc est un marqueur positif de la fonction vitale placentaire humaine (**Kantola et al., 2000**).

L'examen histopathologique des ovaires a montré une diminution importante du nombre de cellules folliculaires et la présence de follicules dystrophiques malformés. Cette altération peut être corrélée à la diminution du poids de l'ovaire et à l'atrésie folliculaire induite par le nickel. D'autres substances toxiques provoquent les mêmes altérations ovariennes chez la poule, la rate et le poisson(**Hfaiedh et al., 2004, Kong et al., 2014 ; Gbotolorun et al., 2011 ; (Samuel et al., 2011a, Yang et al., 2012, Munga et al., 2013, Chouchene et al., 2016)**).

L'histopathologie des organes reproducteurs de nos rates pré -implantées traitées par le ZnCl₂ et ou le Se en association par le NiCl₂ montre au niveau de l'utérus des glandes endométriales étaient de structures normales, une augmentation des cellules trophoblastiques au niveau du placenta, une absence totale de cellules inflammatoires et un nombre accru de follicules de structures normales à différents stades de développement dans l'ovaire. Cela peut être corrélé à une augmentation du poids de l'utérus et des ovaires, une diminution très significative de la perte fœtale.

Ces résultats sont cohérents avec ceux de (**Nna et al., 2017**)obtenus par d'autres éléments qui ont montré que la quercétine est un antioxydant, anti-apoptotique et exerce un effet préventif au niveau de l'utérus et des ovaires contre la toxicité du cadmium chez les rates. D'autres études suggèrent que, le zinc et le sélénium jouent un rôle protecteur dans l'ovaire contre le stress oxydatif induit par le cadmium chez les poissons(**Banni et al., 2011**).

Les perturbations hormonales et histologiques observées chez les rates exposées au nickel sont en faveur de l'implication du stress oxydatif. En effet, nous rapportons dans cette étude, une diminution de niveau de glutathion (GSH) et de l'activité de glutathion peroxydase (GPx) au niveau du placenta, l'utérus et les ovaires. Des études expérimentales ont également rapporté une diminution des niveaux de GSH et l'activité de GPx suite à une intoxication induite par d'autres métaux notamment le cadmium, le chrome, le plomb et les pesticides confortant l'implication du stress oxydant au niveau des organes reproducteurs chez les

humains et les animaux (**Banu et al., 2017, Singh et al., 2016, Yang et al., 2012, Zhou et al., 2018**).

la GSH exerce un effet bénéfique pour l'organisme, elle joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de défense antioxydant(**Sathishsekar and Subramanian, 2005**), en effet, elle agit comme un substrat pour l'activité de la GPx et celle de la glutathion -s-transférase (GST) (**Bauché et al., 1994, Doreswamy, 2005, Ravi et al., 2004**). Par ailleurs, il intervient aussi dans le stockage et le transport de certains acides aminés dont la cystéine (**Soudani et al., 2011**).

Notre étude suggère que le NiCl₂ a provoqué une diminution importante du taux de GSH au niveau du placenta, utérus et ovaires par rapport aux témoins. Ce résultat suggère que le nickel est responsable de la carence en GSH au niveau de ces organes reproducteurs.

D'autre part, La diminution des niveaux de GSH dans la présente étude pourrait être due à son implication dans le mécanisme de détoxification ainsi qu'à sa participation à la formation de nickel, le niveau de GSH pourrait être consommé pendant la détoxification de Nickel(**Manna et al., 2008, Mohandas et al., 1984**). En outre, le changement du taux du GSH peut être considéré comme un indicateur particulièrement sensible du stress oxydant(**Taleb-Senouci et al., 2009**).

Une autre étude a également signalé une diminution significative de la concentration en GSH au niveau des ovaires et l'utérus des rates traitées par le chlorure de cadmium par voie orale (**Nna et al., 2017**). De plus, une diminution de la concentration en GSH dans le rein et l'ovaire a été observée chez les rats mâles et les souris femelles traités par le chlorure de nickel par voies intra-péritonéale et orale (**Rao et al., 2009, Chakrabarti and Bai, 1999**).

Par contre, le co-traitement des rats par le Se et le ZnCl₂ pourrait protéger l'altération par l'élimination des toxines de l'organisme, de plus, les dommages oxydatifs ont été réduits par l'augmentation du taux du GSH suite à la supplémentation du sélénium et du zinc. Une telle réduction pourrait être due à l'effet antioxydant de ces deux oligoéléments. Les propriétés antioxydantes du sélénium et du zinc pourraient être la raison de l'amélioration des taux de GSH.

Le sélénium est un oligoélément qui joue un rôle essentiel dans la défense antioxydante, il protège les cellules contre la production d'espèces radicalaires par leurs propres organites. En outre, il participe dans le métabolisme du GSH qui à son tour augmente la concentration de thiol et du pouvoir antioxydant (**Cemek et al., 2010**).

Par ailleurs, le zinc est considéré comme un antioxydant. Il possède également d'autres actions anti-oxydantes comme la protection des groupements thiols de certaines protéines contre l'oxydation. Une carence en zinc peut induire un stress oxydant (**Prasad, 2009**) pouvant aboutir à des pathologies chroniques (**Jomova and Valko, 2011**).

Le Zn augmente également la biosynthèse du glutathion (GSH) et inhibe les NADPH oxydases, qui catalysent la production d'O₂^{•-} à partir d'O₂ (**Barman and Srinivasan, 2017, Li et al., 2014**).

La GPx est une enzyme qui possède des propriétés antioxydantes, protège les lipides, les acides nucléiques et les protéines et probablement l'ADN dans le cytosol ainsi que les membranes cellulaires contre les dommages oxydatifs causés par les ROS (**Naziroğlu, 2009, Anderson, 1998**). Leur activité catalytique dépendante du Se (**Özkaya et al., 2011**). De plus, elle est capable de réduire des composés hydroperoxydes en composés hydroxydes correspondants en utilisant du glutathion comme co-substrats (**Gladyshev et al., 1998, Mobaraki et al., 2013**). Son rôle principal consiste en l'élimination des peroxydes lipidiques tels que H₂O₂ et protège les membranes cellulaires de la peroxydation lipidique (**Samuel et al., 2011b**).

D'après nos résultats on observe une diminution de l'activité GPx dans les organes étudiés utérus, placenta et ovaires au 20^{ème} jour de la gestation chez les rates pré-implantées traitées par le chlorure de nickel en comparaison avec le témoin. Cette diminution est due principalement à une surproduction de peroxyde d'hydrogène, l'épuisement du sélénium et de GSH dans la détoxification du nickel ce qui montre un épuisement des défenses antioxydantes.

Une étude indique que la diminution de l'activité enzymatique du GSH-Px chez les rats mâles traités au sulfate de nickel par voie orale, suggère qu'il existe une interaction entre l'accumulation des radicaux libres et les acides aminés actifs de cet enzyme au niveau du foie (**Das et al., 2001**).

La littérature a indiqué que les concentrations du GPx dans le foie et le rein étaient diminuées chez les rats mâles traités au chlorure et le sulfate de nickel par voie orale et injection sous cutanée (**Das et al., 2001, Hfaiedh et al., 2008, Boulila et al., 2014**). Une autre étude a également rapporté que le téléphone et le wifi ont diminués l'activité enzymatique de GPx dans l'utérus des rates gravides (**Yüksel et al., 2016**).

En revanche, on enregistre une amélioration importante de la concentration de glutathion peroxydase (GPx) chez les rates pré-implantées au 20^{ème} jour de la gestation après le co-traitement du sélénium et ou le chlorure de zinc par rapport aux témoins dans le placenta, l'utérus et les ovaires. Ce qui indique que ces deux éléments sont des micronutriments essentiels ayant un rôle primordial dans l'activation des enzymes antioxydants et réduisant ainsi le stress oxydatif(**Olechnowicz et al., 2018, Ingold et al., 2018**).

Il a été rapporté que le sélénium est un constituant essentiel de la glutathion peroxydase qui est considéré comme un site actif de cette enzyme, donc la supplémentation en sélénium favorise l'augmentation de l'activité enzymatique de la GPx(**Khera et al., 2017**), cette enzyme qui possède la capacité à piéger les radicaux libres et à réduire les peroxydes lipidiques, protégeant ainsi la membrane cellulaire contre des dommages oxydatifs (**Bhabak and Mugesh, 2010, Abdelahi et al., 2010**).

Le zinc agit en outre comme cofacteur enzymatique important qui contribuent au bon fonctionnement du système de défense antioxydant. Il est nécessaire à l'activation des enzymes antioxydantes qui éliminent les espèces réactives d'oxygènes, réduisant le stress oxydatif.(**Korichneva, 2006**).Il peut également maintenir la stabilité des membranes et protège les cellules(**Korkmaz-Icöz et al., 2016**) . Le zinc participe aussi dans la stimulation de la synthèse des métallothionéines qui sont des protéines riches en cystéine, agissant comme des piègeurs des radicaux libres dans le cytosol (**Chasapis et al., 2012, Marreiro et al., 2017, Ruz et al., 2013**).

Le sélénium améliore l'activité enzymatique de la GPx dans les testicules des rats par rapport aux rats recevant le sulfate de nickel par voie intra-péritonéale (**Zhang et al., 2019**). De même, le zinc pourrait protéger le foie des rats mâles contre la toxicité du sulfate de nickel par voie administré par voie intra-péritonéale en augmentant l'activité enzymatique de la GPx(**Djemli and Kechrid, 2013**).

La peroxydation lipidique est un processus impliquant les radicaux libres qui conduit à la formation des hydroperoxydes qui vont se dégrader en aldéhydes (MDA) qui sont responsable de l'altération de la structure et la fonction de la membrane cellulaire et pouvant ainsi entraîner une perte d'intégrité de la cellule(**Valko et al., 2006**).

Le MDA est le marqueur le plus utilisé en peroxydation lipidique, notamment par la simplicité et la sensibilité de la méthode de dosage(**Saad et al., 2017**).Le MDA est un produit

final qui résulte la peroxydation lipidique et peut être considéré comme un indicateur important de la peroxydation lipidique (**Hassan and Jassim, 2010**). de plus, il peut être utilisé comme marqueur dans le suivi de pathologie (**Signorini et al., 2013**) ou de traitement (**Hockenberry et al., 2015**).

On a enregistré que le NiCl₂ augmente le taux du MDA et stimule la peroxydation lipidique chez les rates pré-implantées au niveau des organes étudiés placenta, utérus et ovaires par rapport au témoin. Cette augmentation pourrait être expliquée par la génération des espèces réactives de l'oxygène suite à l'injection du nickel.

Des études expérimentales ont montré que l'augmentation de la concentration de MDA dans les érythrocytes des rats mâles est accompagnée d'une augmentation de la formation de ROS (**Ochi et al., 1988, Shi et al., 1999**).

Plusieurs études *in vivo*, ont démontré que l'exposition du chlorure de nickel favorise la peroxydation lipidique dans différents organes des rongeurs et des poulets (**Andersen and Andersen, 1989, Donskoy et al., 1986, Tang et al., 2014**). Le nickel contribue également à la peroxydation lipidique dans l'hippocampe, ovaire, foie, érythrocytes et les testicules des rats (**Lamtai et al., 2018, Kong et al., 2016, Das et al., 2001, Das et al., 2007, Zhang et al., 2019**). D'autres études de (**Marouani et al., 2015**) et (**Samuel et al., 2011b**) suggèrent que le chrome hexavalent augmente la peroxydation lipidique dans l'utérus des rates.

Le co-traitement avec le zinc et/ ou le sélénium a été très efficace dans la prévention des dommages oxydatifs induits par le NiCl₂ chez les rates pré-implantées. En effet, cette supplémentation en oligoéléments était capable de diminuer notablement le taux de MDA dans le placenta, l'utérus et les ovaires lequel revient aux valeurs normales des témoins par rapport aux rates traitées par le nickel.

Le zinc provoque la détoxification des métaux lourds, il peut interagir directement contre les radicaux libres dans le cytosol et les fluides extracellulaires pour réduire les dommages oxydatifs (**Hsu and Guo, 2002, Imed et al., 2008**). Il renforce en outre, le système de défense antioxydant dans divers organes par la protection de la formation de MDA et de GSH et stimule également l'activité des enzymes antioxydantes (**Kumar et al., 2010**) tandis que le sélénium aide à prévenir les réactions de la peroxydation lipidique en inhibant la production des radicaux libres dans les membranes cellulaires par la diminution du taux du MDA (**Keskes-Ammar et al., 2003**).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La présente étude visait à examiner l'effet délétère du nickel sur le déterminisme de la reproduction et son éventuelle remédiation par des oligoéléments, en l'occurrence le zinc et le sélénium.

Les résultats de cette étude montrent, que l'administration par voie sous-cutanée du nickel chez les rates pré-implantées au 3^{ème} jour de la gestation provoque :

- Une déplétion des concentrations plasmatiques en 17- β Oestradiol, en progestérone et en β -HCG.
- Une altération des paramètres du développement objectivée par :
 - une perte fœtale et une augmentation de résorption embryonnaire
 - une diminution du gain des poids corporels maternel et fœtal
 - une réduction des poids absolus et relatifs des organes reproducteurs notamment l'utérus, le placenta et les ovaires
- des changements histopathologiques caractérisés par :
 - une hyperplasie glandulo- kystiques avec une inflammation associée à une dilatation des glandes endométriales.
 - une chute de la différenciation des cellules trophoblastiques du placenta.
 - la présence de follicule ovarien dystrophique malformé de structure anormale.
- une perturbation du système de défense antioxydant enzymatique (glutathion peroxydase et non enzymatique (glutathion) et de la production de malondialdéhyde
- une bioaccumulation du nickel au niveau de l'utérus, placenta et ovaires.
- Par contre, la supplémentation des rates en zinc et sélénium a contrecarré l'effet reprotoxique du nickel en rétablissant les valeurs normales des paramètres étudiés.
- En conclusion, cette investigation suggère que le nickel est un perturbateur de la physiologie de la gestation dont les effets sont annihilés par le zinc et le sélénium.

Perspectives

Cette investigation nous a permis d'obtenir des résultats probants quant aux effets délétères du nickel sur l'issue de la gestation chez la rate ce qui nous incite à approfondir notre recherche.

Nous envisageons de :

- réaliser des études mécanistiques pour mettre en évidence l'action du nickel sur les fonctions des enzymes de la stéroïdogénèse ovarienne.
 - Evaluer certains neurotransmetteurs au niveau tissulaire.
 - utiliser différentes doses et voies d'exposition au nickel et leurs effets sur la reproduction.
 - rechercher les éventuels effets génotoxique et apoptotique du nickel au niveau placentaire, utérin et ovarien chez la rate gestante
 - Etudier les effets oxydatifs et la génotoxicité du nickel sur les cellules humaines *in vitro*.
- Il serait intéressant d'étudier si les dommages oxydatifs induit par le nickel et était associé avec l'augmentation de l'expression des gènes qui sont responsable au début de cancer utérin et ovarien chez la femelle.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- ABDEL-HALIM, B., KHALAF, A., MOSELHY, W. & AHMED, W. 2016. Protective effect of nano-selenium and ionized selenium against the testicular damage, endocrine disruptor and testicular ultrastructure of bisphenol A in albino male rats. *Asian Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11, 653-664.
- ABEDELAAHI, A., SALEHNIA, M., ALLAMEH, A. & DAVOODI, D. 2010. Sodium selenite improves the in vitro follicular development by reducing the reactive oxygen species level and increasing the total antioxidant capacity and glutathione peroxide activity. *Human reproduction*, 25, 977-985.
- ACKLAND, M. L. & MICHALCZYK, A. A. 2016. Zinc and infant nutrition. *Archives of biochemistry and biophysics*, 611, 51-57.
- ADEDARA, I. A., ABIOLA, M. A., ADEGBOSIN, A. N., ODUNEWU, A. A. & FAROMBI, E. O. 2019. Impact of binary waterborne mixtures of nickel and zinc on hypothalamic-pituitary-testicular axis in rats. *Chemosphere*, 237, 124501.
- ADJROUD, O. 2013. The toxic effects of nickel chloride on liver, erythropoiesis, and development in Wistar albino preimplanted rats can be reversed with selenium pretreatment. *Environmental toxicology*, 28, 290-298.
- ADJROUD, O. & MOUFFOK, S. 2009. Effects of nickel chloride on hematological and developmental parameters in Wistar albino pregnant rats. *Assiut University Bulletin Environmental Research*, 12, 1-9.
- AFONNE, O. J., ORISAKWE, O. E., NDUBUKA, G. I., AKUMKA, D. D. & ILONDU, N. 2000. Zinc protection of mercury-induced hepatic toxicity in mice. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 23, 305-308.
- AFONSO, V., CHAMPY, R., MITROVIC, D., COLLIN, P. & LOMRI, A. 2007. Reactive oxygen species and superoxide dismutases: role in joint diseases. *Joint bone spine*, 74, 324-329.
- AFRI-MEHENNAOUI, F. & MEHENNAOUI, S. 2004. Comparaison de trois techniques d'extraction pour la détermination des éléments traces métalliques dans les sédiments de l'oued Rhumel et son affluent l'oued Boumerzoug en zone urbaine (Constantine). *Sciences & Technologie. C, Biotechnologies*, 29-38.
- AL-GUBORY, K. H., FOWLER, P. A. & GARREL, C. 2010. The roles of cellular reactive oxygen species, oxidative stress and antioxidants in pregnancy outcomes. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 42, 1634-1650.
- ALI, A. A., AHMED, H. I. & ALWAKEEL, A. I. 2016. protective effect of zinc against postnatal lead –induced alteration in the neurobehavioral development of normally –fed and protein malnourished rats
Journal of neurology and neuroscience, 7, 117.
- ALSOLTANE, H. M. & ALTAEE, A. A. 2020. Histological Study of Pregnant albino Rat Treated with Nickel Oxide Nanoparticles. *Medico Legal Update*, 20, 966-970.
- ANDERSEN, H. R. & ANDERSEN, O. 1989. Effect of nickel chloride on hepatic lipid peroxidation and glutathione concentration in mice. *Biological trace element research*, 21, 255-261.
- ANDERSON, M. E. 1998. Glutathione: an overview of biosynthesis and modulation. *Chemico-Biological Interactions*, 111, 1-14.
- ATSDR 2005 Toxicological Profile for Nickel. US Department of Health and Human Services. Atlanta, US.

- AYALA, A., MUÑOZ, M. F. & ARGÜELLES, S. 2014. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2014.
- BACCARELLI, A. & BOLLATI, V. 2009. Epigenetics and environmental chemicals. *Current opinion in pediatrics*, 21, 243.
- BALABAN, R. S., NEMOTO, S. & FINKEL, T. 2005. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120, 483-495.
- BALTACI, A. K., YUCE, K. & MOGULKOC, R. 2018. Zinc metabolism and metallothioneins. *Biological trace element research*, 183, 22-31.
- BANKSON, D. D., KESTIN, M. & RIFAI, N. 1993. Role of free radicals in cancer and atherosclerosis. *Clinics in laboratory medicine*, 13, 463-480.
- BANNI, M., CHOUCHE, L., SAID, K., KERKENI, A. & MESSAOUDI, I. 2011. Mechanisms underlying the protective effect of zinc and selenium against cadmium-induced oxidative stress in zebrafish *Danio rerio*. *Biometals*, 24, 981-992.
- BANU, S. K., STANLEY, J. A., SIVAKUMAR, K. K., TAYLOR, R. J., AROSH, J. A. & BURGHARDT, R. C. 2017. Editor's highlight: exposure to CrVI during early pregnancy increases oxidative stress and disrupts the expression of antioxidant proteins in placental compartments. *Toxicological Sciences*, 155, 497-511.
- BARJA, G. 1999. Mitochondrial oxygen radical generation and leak: sites of production in states 4 and 3, organ specificity, and relation to aging and longevity. *Journal of bioenergetics and biomembranes*, 31, 347-366.
- BARMAN, S. & SRINIVASAN, K. 2017. Attenuation of oxidative stress and cardioprotective effects of zinc supplementation in experimental diabetic rats. *British journal of nutrition*, 117, 335-350.
- BAROUKI, R. 2006. Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/sciences*, 22, 266-272.
- BASINI, G. & TAMANINI, C. 2000. Selenium stimulates estradiol production in bovine granulosa cells: possible involvement of nitric oxide☆. *Domestic Animal Endocrinology*, 18, 1-17.
- BATRA, N., NEHRU, B. & BANSAL, M. 2004. Reproductive potential of male Portan rats exposed to various levels of lead with regard to zinc status. *British journal of nutrition*, 91, 387-391.
- BAUCHÉ, F., FOUCHARD, M.-H. & JÉGOU, B. 1994. Antioxidant system in rat testicular cells. *FEBS letters*, 349, 392-396.
- BAUDIN, B. 2020. Marqueurs d'oxydation des acides nucléiques. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2020, 56-61.
- BEATO, M. & KLUG, J. 2000. Steroid hormone receptors: an update. *Human reproduction update*, 6, 225-236.
- BECK, M. A. 1997. Increased virulence of coxsackievirus B3 in mice due to vitamin E or selenium deficiency. *The Journal of nutrition*, 127, 966S-970S.
- BECKER, B., REINHOLZ, N., LEIPERT, B., RUSCHKE, P., PERMANETTER, B. & GERLACH, E. 1991. Role of uric acid as an endogenous radical scavenger and antioxidant. *Chest*, 100, 176S-181S.
- BEDWAL, R. & BAHUGUNA, A. 1994. Zinc, copper and selenium in reproduction. *Experientia*, 50, 626-640.
- BEHNE, D., DUK, M. & ELGER, W. 1986. Selenium content and glutathione peroxidase activity in the testis of the maturing rat. *The Journal of nutrition*, 116, 1442-1447.
- BEHRMAN, H. R., KODAMAN, P. H., PRESTON, S. L. & GAO, S. 2001. Oxidative stress and the ovary. *Journal of the Society for Gynecologic Investigation*, 8, S40-S42.

- BENCKO, V. 1983. Nickel: a review of its occupational and environmental toxicology. *Journal of hygiene, epidemiology, microbiology, and immunology*, 27, 237-247.
- BENNETT, B. 1982. Exposure of man to environmental nickel—an exposure commitment assessment. *Science of the total environment*, 22, 203-212.
- BERMEJO-BARRERA, P., MOREDA-PIÑEIRO, A., MUÑIZ-NAVEIRO, O., GÓMEZ-FERNÁNDEZ, A. & BERMEJO-BARRERA, A. 2000. Optimization of a microwave-pseudo-digestion procedure by experimental designs for the determination of trace elements in seafood products by atomic absorption spectrometry. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 55, 1351-1371.
- BHABAK, K. P. & MUGESH, G. 2010. Functional mimics of glutathione peroxidase: bioinspired synthetic antioxidants. *Accounts of chemical research*, 43, 1408-1419.
- BHARATH, S., HSU, M., KAUR, D., RAJAGOPALAN, S. & ANDERSEN, J. K. 2002. Glutathione, iron and Parkinson's disease. *Biochemical pharmacology*, 64, 1037-1048.
- BHOWMIK, D., CHIRANJIB, K. & KUMAR, S. 2010. A potential medicinal importance of zinc in human health and chronic. *Int J Pharm*, 1, 05-11.
- BISWAS, S. K. 2016. Does the interdependence between oxidative stress and inflammation explain the antioxidant paradox? *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016.
- BLEWETT A, T. A. & WOOD, C. M. 2015. Salinity-dependent nickel accumulation and oxidative stress responses in the euryhaline killifish (*Fundulus heteroclitus*). *Archives of environmental contamination and toxicology*, 68, 382-394.
- BLEWETT B, T. A. & WOOD, C. M. 2015. Low salinity enhances Ni-mediated oxidative stress and sub-lethal toxicity to the green shore crab (*Carcinus maenas*). *Ecotoxicology and environmental safety*, 122, 159-170.
- BLEWETT , T. A. & LEONARD, E. M. 2017. Mechanisms of nickel toxicity to fish and invertebrates in marine and estuarine waters. *Environmental Pollution*, 223, 311-322.
- BLEWETT, T. A. & LEONARD, E. M. 2017. Mechanisms of nickel toxicity to fish and invertebrates in marine and estuarine waters. *Environmental Pollution*, 223, 311-322.
- BLEWETT, T. A., RANSBERRY, V. E., MCCLELLAND, G. B. & WOOD, C. M. 2016. Investigating the mechanisms of Ni uptake and sub-lethal toxicity in the Atlantic killifish *Fundulus heteroclitus* in relation to salinity. *Environmental Pollution*, 211, 370-381.
- BONAVENTURA, P., BENEDETTI, G., ALBARÈDE, F. & MIOSSEC, P. 2015. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmunity reviews*, 14, 277-285.
- BORDENEUVE, H. 2019. *Oligoéléments (zinc et sélénium) et alimentation: dans quel cadre proposer une supplémentation?* , Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- BOUGHAMMOURA, S., CHEMEK, M., BEN MIMOUNA , S. & MESSAOUD, I. 2016. Effect of in utero cadmium and/or zinc exposure on occurrence of skeletal abnormalities. *International journal of advanced research* 4, 1263-1270.
- BOUHALIT, S. & KECHRID, P. Z. 2018. Protective role of L-cysteine against nickel induced hepatotoxicity in Albino Wistar rats. *J Pharmacol*, 2, 33.
- BOULILA, S., EL FEKI, A., OUDADESSE, H., KALLEL, C. & EL FEKI, H. Detoxification of rats subjected to nickel chloride by a biomaterial-based carbonated orthophosphate. *Annales pharmaceutiques francaises*, 2014. Elsevier, 348-362.
- BRANUM, A. M., BAILEY, R. & SINGER, B. J. 2013. Dietary supplement use and folate status during pregnancy in the United States. *The Journal of nutrition*, 143, 486-492.
- BRENNEISEN, P., STEINBRENNER, H. & SIES, H. 2005. Selenium, oxidative stress, and health aspects. *Molecular aspects of medicine*, 26, 256-267.
- BROWN, K. H., RIVERA, J. A., BHUTTA, Z., GIBSON, R. S., KING, J. C., LÖNNERDAL, B., RUEL, M. T., SANDTRÖM, B., WASANTWISUT, E. & HOTZ, C. 2004. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document# 1.

- Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and nutrition bulletin*, 25, S99-S203.
- BROWN, K. H., WUEHLER, S. E. & PEERSON, J. M. 2001. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and nutrition bulletin*, 22, 113-125.
- BROWN, K. M. & ARTHUR, J. 2001. Selenium, selenoproteins and human health: a review. *Public health nutrition*, 4, 593-599.
- BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA, E. 2003. Oxidative stress: The protective role of vitamin E and selenium in retained placenta. *MEDYCYNA WETERYNARYJNA*, 59, 382-385.
- BURK, R. F., HILL, K. E. & MOTLEY, A. K. 2003. Selenoprotein metabolism and function: evidence for more than one function for selenoprotein P. *The Journal of nutrition*, 133, 1517S-1520S.
- BURTON, G. J. & JAUNIAUX, E. 2011. Oxidative stress. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 25, 287-299.
- BUTZOW, J. J. & EICHHORN, G. L. 1975. Different susceptibility of DNA and RNA to cleavage by metal ions. *Nature*, 254, 358-359.
- BUXTON, S., GARMAN, E., HEIM, K. E., LYONS-DARDEN, T., SCHLEKAT, C. E., TAYLOR, M. D. & OLLER, A. R. 2019. Concise review of nickel human health toxicology and ecotoxicology. *Inorganics*, 7, 89.
- C., R. 2006. *Selenium in Food and Health*.
- CALLEJAS, M. 2009. *Le sélénium et la reproduction chez la vache, diagnostic et préventions des carences*.
- CAMPEN, M. J., NOLAN, J. P., SCHLADWEILER, M. C., KODAVANTI, U. P., EVANSKY, P. A., COSTA, D. L. & WATKINSON, W. P. 2001. Cardiovascular and thermoregulatory effects of inhaled PM-associated transition metals: a potential interaction between nickel and vanadium sulfate. *Toxicological Sciences*, 64, 243-252.
- CAROCCI, A., CATALANO, A., LAURIA, G., SINICROPI, M. S. & GENCHI, G. 2016. 16 A Review on Mercury Toxicity in Food. *Food Toxicology*, 315.
- CASERTA, D., GRAZIANO, A., MONTE, G. L., BORDI, G. & MOSCARINI, M. 2013. Heavy metals and placental fetal-maternal barrier: a mini-review on the major concerns. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 17, 2198-2206.
- CEKO, M., HUMMITZSCH, K., HATZIRODOS, N., BONNER, W., AITKEN, J., RUSSELL, D., LANE, M., RODGERS, R. & HARRIS, H. 2014. X-Ray fluorescence imaging and other analyses identify selenium and GPX1 as important in female reproductive function. *Metallomics*, 7, 71-82.
- CEKO, M., HUMMITZSCH, K., HATZIRODOS, N., BONNER, W., AITKEN, J., RUSSELL, D., LANE, M., RODGERS, R. & HARRIS, H. 2015a. X-Ray fluorescence imaging and other analyses identify selenium and GPX1 as important in female reproductive function. *Metallomics*, 7, 71-82.
- CEKO, M. J., HUMMITZSCH, K., HATZIRODOS, N., BONNER, W., JAMES, S. A., KIRBY, J. K., RODGERS, R. J. & HARRIS, H. H. 2015b. Distribution and speciation of bromine in mammalian tissue and fluids by X-ray fluorescence imaging and X-ray absorption spectroscopy. *Metallomics*, 7, 756-765.
- CEMEK, M., BÜYÜKBEN, A., BÜYÜKOKUROĞLU, M. E., AYMELEK, F. & TÜR, L. 2010. Protective roles of vitamin E (α -tocopherol), selenium and vitamin E plus selenium in organophosphate toxicity *in vivo*: A comparative study. *Pesticide biochemistry and physiology*, 96, 113-118.
- CEMPEL, M. & NIKEL, G. 2006. Nickel: a review of its sources and environmental toxicology. *Polish Journal of Environmental Studies*, 15.

- CHAKRABARTI, S. K. & BAI, C. 1999. Role of oxidative stress in nickel chloride-induced cell injury in rat renal cortical slices. *Biochemical pharmacology*, 58, 1501-1510.
- CHARAB, M. A., ABOUZEINAB, N. S. & MOUSTAFA, M. E. 2016. The protective effect of selenium on oxidative stress induced by waterpipe (Narghile) smoke in lungs and liver of mice. *Biological trace element research*, 174, 392-401.
- CHASAPIS, C. T., LOU SIDOU, A. C., SPILIOPOULOU, C. A. & STEFANIDOU, M. E. 2012. Zinc and human health: an update. *Archives of toxicology*, 86, 521-534.
- CHASAPIS, C. T., NTOUPA, P.-S. A., SPILIOPOULOU, C. A. & STEFANIDOU, M. E. 2020. Recent aspects of the effects of zinc on human health. *Archives of toxicology*, 94.
- CHEN, A. F., CHEN, D.-D., DAIBER, A., FARACI, F. M., LI, H., REMBOLD, C. M. & LAHER, I. 2012. Free radical biology of the cardiovascular system. *Clinical science*, 123, 73-91.
- CHEN, C.-Y., WANG, Y.-F., HUANG, W.-R. & HUANG, Y.-T. 2003a. Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes. *Toxicology and applied pharmacology*, 189, 153-159.
- CHEN, C.-Y., WANG, Y.-F., LIN, Y.-H. & YEN, S.-F. 2003b. Nickel-induced oxidative stress and effect of antioxidants in human lymphocytes. *Archives of toxicology*, 77, 123-130.
- CHEN, H., CHEN, X., HONG, X., LIU, C., HUANG, H., WANG, Q., CHEN, S., CHEN, H., YANG, K. & SUN, Q. 2017. Maternal exposure to ambient PM_{2.5} exaggerates fetal cardiovascular maldevelopment induced by homocysteine in rats. *Environmental toxicology*, 32, 877-889.
- CHEN, Q., TAN, H., YU, H. & SHI, W. 2018a. Activation of steroid hormone receptors: Shed light on the in silico evaluation of endocrine disrupting chemicals. *Science of the total environment*, 631, 27-39.
- CHEN, X., LI, Y., ZHANG, B., ZHOU, A., ZHENG, T., HUANG, Z., PAN, X., LIU, W., LIU, H. & JIANG, Y. 2018b. Maternal exposure to nickel in relation to preterm delivery. *Chemosphere*, 193, 1157-1163.
- CHENG, Z., CHENG, N., SHI, D., REN, X., GAN, T., BAI, Y. & YANG, K. 2019. The relationship between Nkx2.1 and DNA oxidative damage repair in nickel smelting workers: Jinchang cohort study. *International journal of environmental research and public health*, 16, 120.
- CHOUCHENE, L., PELLEGRINI, E., GUEGUEN, M. M., HINFRAY, N., BRION, F., PICCINI, B., KAH, O., SAÏD, K., MESSAOUDI, I. & PAKDEL, F. 2016. Inhibitory effect of cadmium on estrogen signaling in zebrafish brain and protection by zinc. *Journal of Applied Toxicology*, 36, 863-871.
- CHRISTENSEN, O. B., MÖLLER, H., ANDRASKO, L. & LAGESSON, V. 1979. Nickel concentration of blood, urine and sweat after oral administration. *Contact Dermatitis*, 5, 312-316.
- CLARKSON, T. W., FRIBERG, L., NORDBERG, G. F. & SAGER, P. R. 2012. *Biological monitoring of toxic metals*, Springer Science & Business Media.
- CLEMONS, G. K. & GARCIA, J. F. 1981. Neuroendocrine effects of acute nickel chloride administration in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 61, 343-348.
- CLINE, J. M., DIXON, D., ERNERUDH, J., FAAS, M. M., GÖHNER, C., HÄGER, J.-D., MARKERT, U. R., PFARRER, C., SVENSSON-ARVELUND, J. & BUSE, E. 2014. The placenta in toxicology. Part III: Pathologic assessment of the placenta. *Toxicologic pathology*, 42, 339-344.
- COLE, L. A. & LAIDLER, L. L. 2010. Inherited human chorionic gonadotropin. *The Journal of reproductive medicine*, 55, 99-102.
- COMBS, G. F. & CLARK, L. C. 1985. Can dietary selenium modify cancer risk? *Nutrition reviews*.

- COOGAN, T. P., LATTA, D. M., SNOW, E. T., COSTA, M. & LAWRENCE, A. 1989. Toxicity and carcinogenicity of nickel compounds. *CRC Critical reviews in toxicology*, 19, 341-384.
- COOKE, M. S., OLINSKI, R. & EVANS, M. D. 2006. Does measurement of oxidative damage to DNA have clinical significance? *Clinica Chimica Acta*, 365, 30-49.
- COSTA, M. & KLEIN, C. B. 1999. Nickel carcinogenesis, mutation, epigenetics, or selection.
- COTGREAVE, I. A., WEIS, M., ATZORI, L. & MOLDEUS, P. 2017. Glutathione and protein function. *Glutathione: metabolism and physiological functions*. CRC Press.
- COTTON, F. A., WILKINSON, G., MURILLO, C. A., BOCHMANN, M. & GRIMES, R. 1988. *Advanced inorganic chemistry*, Wiley New York.
- COUSINS, R. J. 1985. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiological reviews*, 65, 238-309.
- DA SILVA FARIA, T., DE BITTENCOURT BRASIL, F., SAMPAIO, F. J. & DA FONTE RAMOS, C. 2010. Effects of maternal undernutrition during lactation on estrogen and androgen receptor expressions in rat ovary at puberty. *Nutrition*, 26, 993-999.
- DAABOUL, D., ROSENKRANZ, E., UCIECHOWSKI, P. & RINK, L. 2012. Repletion of zinc in zinc-deficient cells strongly up-regulates IL-1 β -induced IL-2 production in T-cells. *Metallomics*, 4, 1088-1097.
- DAHDOUH, F., ATTALAH, S., DJABAR, M. & KECHRID, Z. 2016. Effect of the joint supplementation of vitamin c and vitamin e on nickel hematotoxicity and nephrotoxicity in male swiss albino mice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8, 234-239.
- DAI, X.-X., DUAN, X., CUI, X.-S., KIM, N.-H., XIONG, B. & SUN, S.-C. 2015. Melamine induces oxidative stress in mouse ovary. *PloS one*, 10, e0142564.
- DANADEV, K., ROZATI, R., REDDY, P. & GROVER, P. 2003. Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium. *Reproductive Toxicology*, 17, 451-456.
- DAS, K., DAS, S. & DHUNDASI, S. 2008. Nickel, its adverse health effects & oxidative stress. *Indian Journal of Medical Research*, 128, 412.
- DAS, K. K. & BÜCHNER, V. 2007. Effect of nickel exposure on peripheral tissues: role of oxidative stress in toxicity and possible protection by ascorbic acid. *Reviews on environmental health*, 22, 157-173.
- DAS, K. K. & DASGUPTA, S. 2002. Effect of nickel sulfate on testicular steroidogenesis in rats during protein restriction. *Environmental health perspectives*, 110, 923-926.
- DAS, K. K., GUPTA, A. D., DHUNDASI, S. A., PATIL, A. M., DAS, S. N. & AMBEKAR, J. G. 2006. Effect of L-ascorbic acid on nickel-induced alterations in serum lipid profiles and liver histopathology in rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 17, 29-44.
- DAS, K. K., GUPTA, A. D., DHUNDASI, S. A., PATIL, A. M., DAS, S. N. & AMBEKAR, J. G. 2007. Protective role of L-ascorbic acid on antioxidant defense system in erythrocytes of albino rats exposed to nickel sulfate. *Biometals*, 20, 177-184.
- DAS, K. K., REDDY, R. C., BAGOJI, I. B., DAS, S., BAGALI, S., MULLUR, L., KHODNAPUR, J. P. & BIRADAR, M. 2018. Primary concept of nickel toxicity—an overview. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 30, 141-152.
- DAS, K. K., DAS, S. N. & GUPTA, S. D. 2001. Influence of ascorbic acid against nickel-induced hepatic lipid peroxidation in rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 12, 187-196.
- DAS, S. & MUKHERJEE, D. 2013. Effect of cadmium chloride on secretion of 17 β -estradiol by the ovarian follicles of common carp, *Cyprinus carpio*. *General and comparative endocrinology*, 181, 107-114.

- DE LAETER, J. R., BÖHLKE, J. K., DE BIEVRE, P., HIDAKA, H., PEISER, H., ROSMAN, K. & TAYLOR, P. 2003. Atomic weights of the elements. Review 2000 (IUPAC Technical Report). *Pure and applied chemistry*, 75, 683-800.
- DEBY-DUPONT, G., DEBY, C. & LAMY, M. 2002. Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène. *Réanimation*, 11, 28-39.
- DENEKE, S. M. & FANBURG, B. L. 1989. Regulation of cellular glutathione. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 257, L163-L173.
- DENKHAUS, E. & SALNIKOW, K. 2002. Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity. *Critical reviews in oncology/hematology*, 42, 35-56.
- DEVILLERS, J., MARCHAND-GENESTE, N., CARPY, A. & PORCHER, J.-M. 2006. SAR and QSAR modeling of endocrine disruptors. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 17, 393-412.
- DIETER, M., JAMESON, C., TUCKER, A., LUSTER, M., FRENCH, J., HONG, H. & BOORMAN, G. 1988. Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A Current Issues*, 24, 357-372.
- DIKALOV, S., GRIENGLING, K. K. & HARRISON, D. G. 2007. Measurement of reactive oxygen species in cardiovascular studies. *Hypertension*, 49, 717-727.
- DIWAN, B. A., KASPRZAK, K. S. & RICE, J. M. 1992. Transplacental carcinogenic effects of nickel (II) acetate in the renal cortex, renal pelvis and adenohypophysis in F3447/NCr rats. *Carcinogenesis*, 13, 1351-1357.
- DJEMLI, S. & KECHRID, Z. 2013. Preventive effect of zinc on nickel-induced oxidative liver injury in rats. *African Journal of Biotechnology*, 12, 7112-7119.
- DOLL, R., ANDERSEN, A., COOPER, W., COSMATOS, I., CRAGLE, D., EASTON, D., ENTERLINE, P., GOLDBERG, M., METCALFE, L. & NORSETH, T. 1990. Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand J Work Environ Health*, 16, 1-82.
- DONSKOY, E., DONSKOY, M., FOROUHAR, F., GILLIES, C., MARZOUK, A., REID, M., ZAHARIA, O. & SUNDERMAN, F. 1986. Hepatic toxicity of nickel chloride in rats. *Annals of Clinical & Laboratory Science*, 16, 108-117.
- DORESWAMY, K. 2005. Genotoxic consequences associated with oxidative damage in testis of mice subjected to iron intoxication. *Toxicology*, 206, 169-178.
- DORESWAMY, K., SHRILATHA, B. & RAJESHKUMAR, T. 2004. Nickel-induced oxidative stress in testis of mice: evidence of DNA damage and genotoxic effects. *Journal of andrology*, 25, 996-1003.
- DOUMERC, G.-M. 2004. *Elevage et reproduction des rongeurs myomorphes domestiques en France*.
- DRIESSNACK, M. K., JAMWAL, A. & NIYOGI, S. 2017. Effects of chronic exposure to waterborne copper and nickel in binary mixture on tissue-specific metal accumulation and reproduction in fathead minnow (*Pimephales promelas*). *Chemosphere*, 185, 964-974.
- DUDA-CHODAK, A. & BLASZCZYK, U. 2008. The impact of nickel on human health. *Journal of Elementology*, 13, 685-693.
- DUHIG, K., CHAPPELL, L. C. & SHENNAN, A. H. 2016. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstetric medicine*, 9, 113-116.
- DULL, A., GONCHAROVA, E., HAGER, G. & MCMAHON, J. B. 2010. Development of an image analysis screen for estrogen receptor alpha (ER α) ligands through measurement of nuclear translocation dynamics. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 122, 341-351.

- DUNNICK, J. K., ELWELL, M. R., RADOVSKY, A. E., BENSON, J. M., HAHN, F. F., NIKULA, K. J., BARR, E. B. & HOBBS, C. H. 1995. Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer research*, 55, 5251-5256.
- DUNTAS, L. H. 2020. Selenium and at-risk pregnancy: challenges and controversies. *Thyroid research*, 13, 1-12.
- DUNYAPORN, T., WEIQIN, L., MARCIA, A. O., NILSA, R. & PENG, H. 2008. Redox regulation of cell survival. *Antioxid Redox Signal*, 10, p1343-1374.
- EFSA 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of nickel in food and drinking water. *EFSA Journal*, 13, 4002.
- EGWURUGWU, J., IFEDI, C., UCHEFUNA, R., EZEOKAFOR, E. & ALAGWU, E. 2013. Effects of zinc on male sex hormones and semen quality in rats. *Nigerian Journal of Physiological Sciences*, 28, 17-22.
- EL-SAYED, A., SALEM, S. M., EL-GARHY, A. A., RAHMAN, Z. A. & KANDIL, A. M. 2013. Protective effect of zinc against cadmium toxicity on pregnant rats and their fetuses at morphological, physiological and molecular level. *African Journal of Biotechnology*, 12.
- EL-SLAMONY, A., ABDALLA, E., FADDLE, A., MOHAMED, H. S. & SABRY, M. 2015. EFFECT OF SUPPLEMENTING SELENIUM AND ZINC IN DIET ON SOME SEX HORMONES, PRODUCTIVE, REPRODUCTIVE AND PHYSIOLOGICAL PARAMETERS OF LAYING GOLDEN MONTAZAH CHICKEN DURING SUMMER SEASON 1. THE EFFECT ON FEMALES. *Egyptian Poultry Science Journal*, 35.
- ERBOGA, M. & KANTER, M. 2016. Effect of cadmium on trophoblast cell proliferation and apoptosis in different gestation periods of rat placenta. *Biological trace element research*, 169, 285-293.
- ESTERBAUER, H., GEBICKI, J., PUHL, H. & JÜRGENS, G. 1992. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL. *Free radical biology and medicine*, 13, 341-390.
- EVAIN-PRION D, M. A. 2010. *Le placenta humain*.
- EVERSON, T. M., KAPPIL, M., HAO, K., JACKSON, B. P., PUNSHON, T., KARAGAS, M. R., CHEN, J. & MARSIT, C. J. 2017. Maternal exposure to selenium and cadmium, fetal growth, and placental expression of steroidogenic and apoptotic genes. *Environmental research*, 158, 233-244.
- EVERSON, T. M., PUNSHON, T., JACKSON, B. P., HAO, K., LAMBERTINI, L., CHEN, J., KARAGAS, M. R. & MARSIT, C. J. 2018. Cadmium-associated differential methylation throughout the placental genome: epigenome-wide association study of two US birth cohorts. *Environmental health perspectives*, 126, 017010.
- FAIRWEATHER-TAIT, S. J., BAO, Y., BROADLEY, M. R., COLLINGS, R., FORD, D., HESKETH, J. E. & HURST, R. 2011. Selenium in human health and disease. *Antioxidants & redox signaling*, 14, 1337-1383.
- FALANA, B. & OYEYIPO, I. 2012. Selenium and zinc attenuate lead-induced reproductive toxicity in male sprague-dawley rats. *Res J Med Sci*, 6, 66-70.
- FALCON, M., VINAS, P. & LUNA, A. 2003. Placental lead and outcome of pregnancy. *Toxicology*, 185, 59-66.
- FARMER, W. T. & STOKER, T. E. 2018. *Effect of Environmental Toxicants on the Neuroendocrine Control of Female Reproduction*.
- FATIMA, H., NOUHA, A., BAATI, T., IMED, M. & ABDELHAMID, K. 2010. Cadmium retention increase: a probable key mechanism of the protective effect of zinc on cadmium-induced toxicity in the kidney. *Toxicology letters*, 196, 104-109.
- FAVIER, A. 2003. Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108, 863-832.

- FAVIER, A. Oxidative stress in human diseases. *Annales pharmaceutiques francaises*, 2006. 390-396.
- FENG, Y., ZHANG, P., ZHANG, Z., SHI, J., JIAO, Z. & SHAO, B. 2016. Endocrine disrupting effects of triclosan on the placenta in pregnant rats. *PloS one*, 11, e0154758.
- FILARDO, E. J., QUINN, J. A., FRACKELTON JR, A. R. & BLAND, K. I. 2002. Estrogen action via the G protein-coupled receptor, GPR30: stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated attenuation of the epidermal growth factor receptor-to-MAPK signaling axis. *Molecular endocrinology*, 16, 70-84.
- FINLEY, J. W. 2006. Bioavailability of selenium from foods. *Nutrition reviews*, 64, 146-151.
- FLOHE, L. 2007. Selenium in mammalian spermiogenesis.
- FLOHÉ, L. & GÜNZLER, W. A. 1984. [12] Assays of glutathione peroxidase. *Methods in enzymology*, 105, 114-120.
- FLORES-MATEO, G., NAVAS-ACIEN, A., PASTOR-BARRIUSO, R. & GUALLAR, E. 2006. Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*, 84, 762-773.
- FLYVHOLM, M.-A., NIELSEN, G. D. & ANDERSEN, A. 1984. Nickel content of food and estimation of dietary intake. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung*, 179, 427-431.
- FONTAINE, E. 2001. Production et élimination des radicaux libres oxygénés. *JOURNEES ANNUELLES DE DIABETOLOGIE DE L HOTEL DIEU*, 57-64.
- FORBES, K. & WESTWOOD, M. 2008. The IGF axis and placental function. *Hormone Research in Paediatrics*, 69, 129-137.
- FORESTA, C., ROSSATO, M. & DIVIRGILIO, F. 1995. Differential modulation by protein kinase C of progesterone-activated responses in human sperm. *Biochemical and biophysical research communications*, 206, 408-413.
- FORGACS, Z., MASSÁNYI, P., LUKAC, N. & SOMOSY, Z. 2012. Reproductive toxicology of nickel—review. *Journal of Environmental Science and Health, Part A*, 47, 1249-1260.
- FOURNIER, T. Human chorionic gonadotropin: Different glycoforms and biological activity depending on its source of production. *Annales d'endocrinologie*, 2016. Elsevier, 75-81.
- FULLERTON, A. & MENNÉ, T. 1995. In vitro and in vivo evaluation of the effect of barrier gels in nickel contact allergy. *Contact Dermatitis*, 32, 100-106.
- GAL, M. & ORLY, J. 2014. Selective inhibition of steroidogenic enzymes by ketoconazole in rat ovary cells. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health*, 8, CMRH. S14036.
- GAŁAŻYN-SIDORCZUK, M., BRZÓSKA, M. M., JURCZUK, M. & MONIUSZKO-JAKONIUK, J. 2009. Oxidative damage to proteins and DNA in rats exposed to cadmium and/or ethanol. *Chemico-Biological Interactions*, 180, 31-38.
- GAMMOH, N. Z. & RINK, L. 2017. Zinc in infection and inflammation. *Nutrients*, 9, 624.
- GAO, H.-L., ZHENG, W., XIN, N., CHI, Z.-H., WANG, Z.-Y., CHEN, J. & WANG, Z.-Y. 2009. Zinc deficiency reduces neurogenesis accompanied by neuronal apoptosis through caspase-dependent and-independent signaling pathways. *Neurotoxicity research*, 16, 416-425.
- GARAIT, B. 2006. *Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®*. Université Joseph-Fourier-Grenoble I.
- GARREL, C. & BIGARD, X. 2017. Stress oxydatif et micronutriments antioxydants. *Nutrition du Sportif*, 151-196.
- GARRETT, R. H. T. & GRISHAM, C. M. 2000. *Biochimie Raris*.
- GBOTOLORUN, S., OSINUBI, A., OREMOSU, A. & NORONHA, C. 2011. The effect of amodiaquine on oestrus cycle, ovarian histology and oxidative stress makers in regular cyclic sprague-dawley rats. *Agric Biol JN Am*, 2, 630-637.

- GENCHI, G., CAROCCI, A., LAURIA, G., SINICROPI, M. S. & CATALANO, A. 2020. Nickel: Human health and environmental toxicology. *International journal of environmental research and public health*, 17, 679.
- GERBAUD, P., FERREIRA, F. & PIDOUX, G. 2016. Rôle de la signalisation AMPc dans la fusion des trophoblastes du placenta humain. *Biologie Aujourd'hui*, 210, 139-151.
- GLADYSHEV, V. N., JEANG, K.-T., WOOTTON, J. C. & HATFIELD, D. L. 1998. A new human selenium-containing protein: Purification, characterization, and cDNA sequence. *Journal of Biological Chemistry*, 273, 8910-8915.
- GOMEZ-ZUBELDIA, M., CORRALES, S., ARBUÉS, J., NOGALES, A. & MILLAN, J. 2002. Influence of estradiol and gestagens on oxidative stress in the rat uterus. *Gynecologic oncology*, 86, 250-258.
- GRAFFOUILLERE, L., DESCHASAUX, M., MARIOTTI, F., NEUFCOURT, L., SHIVAPPA, N., HEBERT, J. R., WIRTH, M. D., LATINO-MARTEL, P., HERCBERG, S. & GALAN, P. 2016. Prospective association between the Dietary Inflammatory Index and mortality: modulation by antioxidant supplementation in the SU. VI. MAX randomized controlled trial. *The American journal of clinical nutrition*, 103, 878-885.
- GRANDJEAN, P. 1984. Human exposure to nickel. *IARC scientific publications*, 469-485.
- GRAZUL-BILSKA, A. T., CATON, J. S., ARNDT, W., BURCHILL, K., THORSON, C., BOROWCZYK, E., BILSKI, J. J., REDMER, D. A., REYNOLDS, L. P. & VONNAHME, K. A. 2009. Cellular proliferation and vascularization in ovine fetal ovaries: effects of undernutrition and selenium in maternal diet. *Reproduction*, 137, 699.
- GREENBERG, M. V. & BOURC'HIS, D. 2019. The diverse roles of DNA methylation in mammalian development and disease. *Nature reviews Molecular cell biology*, 20, 590-607.
- GRIFFITHS, N. M., STEWART, R. & ROBINSON, M. F. 1976. The metabolism of [⁷⁵Se] selenomethionine in four women. *British journal of nutrition*, 35, 373-382.
- GUERIN DU MASGENET R, A. Y. 2003. : *Echographie en pratique obstetricale*.
- GUERIN, P., EL MOUATASSIM, S. & MENEZO, Y. 2001. Oxidative stress and protection against reactive oxygen species in the pre-implantation embryo and its surroundings. *Human reproduction update*, 7, 175-189.
- GÜLÇİN, I. 2012. Antioxidant activity of food constituents: an overview. *Archives of toxicology*, 86, 345-391.
- GUO, H., CUI, H., FANG, J., ZUO, Z., DENG, J., WANG, X., ZHAO, L., WU, B., CHEN, K. & DENG, J. 2016. Nickel chloride-induced apoptosis via mitochondria-and Fas-mediated caspase-dependent pathways in broiler chickens. *Oncotarget*, 7, 79747.
- GUO, H., LIU, H., WU, H., CUI, H., FANG, J., ZUO, Z., DENG, J., LI, Y., WANG, X. & ZHAO, L. 2019. Nickel carcinogenesis mechanism: DNA damage. *International journal of molecular sciences*, 20, 4690.
- GUO, Y., HUO, X., LI, Y., WU, K., LIU, J., HUANG, J., ZHENG, G., XIAO, Q., YANG, H. & WANG, Y. 2010. Monitoring of lead, cadmium, chromium and nickel in placenta from an e-waste recycling town in China. *Science of the total environment*, 408, 3113-3117.
- GUTTERIDGE, J. M. & HALLIWELL, B. 1993. Transition metal ions and antioxidant proteins in extracellular fluids. *Atmos Oxid Antiox*, 3, 71-99.
- HABER, L., DIAMOND, G., ZHAO, Q., ERDREICH, L. & DOURSON, M. 2000. Hazard identification and dose response of ingested nickel-soluble salts. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 31, 231-241.
- HALENG, J., PINCEMAIL, J., DEFRAIGNE, J.-O., CHARLIER, C. & CHAPPELLE, J.-P. 2007. Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62, 628-38.
- HALLIWELL, B. 1988. *Oxygen radicals and tissue injury*, Published for the Upjohn Company by the Federation of American Societies of

- HALLIWELL, B. & GUTTERIDGE, J. M. 2007. *Free radicals in biology and medicine*, Oxford university press, USA.
- HAMMES, S. R. & LEVIN, E. R. 2007. Extranuclear steroid receptors: nature and actions. *Endocrine reviews*, 28, 726-741.
- HASSAN, A. & JASSIM, H. 2010. Effect of treating lactating rats with lead acetate and its interaction with vitamin E or C on neurobehavior, development and some biochemical parameters in their pups. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences*, 24.
- HASSAN, M. U., CHATTHA, M. U., KHAN, I., CHATTHA, M. B., AAMER, M., NAWAZ, M., ALI, A., KHAN, M. A. U. & KHAN, T. A. 2019. Nickel toxicity in plants: reasons, toxic effects, tolerance mechanisms, and remediation possibilities—a review. *Environmental Science and Pollution Research*, 26, 12673-12688.
- HASSANIN, K. M., ABD EL-KAWI, S. H. & HASHEM, K. S. 2013. The prospective protective effect of selenium nanoparticles against chromium-induced oxidative and cellular damage in rat thyroid. *International journal of nanomedicine*, 8, 1713.
- HE, M.-D., XU, S.-C., ZHANG, X., WANG, Y., XIONG, J.-C., ZHANG, X., LU, Y.-H., ZHANG, L., YU, Z.-P. & ZHOU, Z. 2013. Disturbance of aerobic metabolism accompanies neurobehavioral changes induced by nickel in mice. *Neurotoxicology*, 38, 9-16.
- HFAIEDH, N., ALLAGUI, M. S., CROUTE, F., SOLEILHAVOUP, J. P., GUERMAZI, F., KAMMOUN, A. & EL FEKI, A. 2004. Interactions d'une restriction calorique avec les effets du Nickel sur la reproduction chez le rat. *Andrologie*, 14, 443.
- HFAIEDH, N., ALLAGUI, M. S., HFAIEDH, M., EL FEKI, A., ZOURGUI, L. & CROUTE, F. 2008. Protective effect of cactus (*Opuntia ficus indica*) cladode extract upon nickel-induced toxicity in rats. *Food and chemical toxicology*, 46, 3759-3763.
- HFAIEDH, N., ALLAQUI, M. S., CROUTE, F., SOLEILHAVOUP, J.-P., JAMMOUSSI, K., AYADI, F. M., KAMMOUN, A. & EL FEKI, A. 2005. Interaction du jeûne intermittent sur les effets cytotoxiques rénaux du nickel chez le rat pubère. *Comptes Rendus Biologies*, 328, 648-660.
- HOCKENBERRY, M. J., KRULL, K. R., INSEL, K. C., HARRIS, L. L., GUNDY, P. M., ADKINS, K. B., PASVOGEL, A. E., TAYLOR, O. A., KOERNER, K. M. & MONTGOMERY, D. W. Oxidative stress, motor abilities, and behavioral adjustment in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Oncology nursing forum*, 2015. NIH Public Access, 542.
- HOFSTEE, P., BARTHO, L. A., MCKEATING, D. R., RADENKOVIC, F., MCENROE, G., FISHER, J. J., HOLLAND, O. J., VANDERLELIE, J. J., PERKINS, A. V. & CUFFE, J. S. 2019. Maternal selenium deficiency during pregnancy in mice increases thyroid hormone concentrations, alters placental function and reduces fetal growth. *The Journal of Physiology*.
- HÖHN, A., WEBER, D., JUNG, T., OTT, C., HUGO, M., KOCHLIK, B., KEHM, R., KÖNIG, J., GRUNE, T. & CASTRO, J. P. 2017. Happily (n) ever after: Aging in the context of oxidative stress, proteostasis loss and cellular senescence. *Redox Biology*, 11, 482-501.
- HOJYO, S. & FUKADA, T. 2016. Zinc transporters and signaling in physiology and pathogenesis. *Archives of biochemistry and biophysics*, 611, 43-50.
- HOU, Y.-P., GU, J.-Y., SHAO, Y.-F., SONG, Y.-F., JING, Y.-H., WU, W.-S. & PU, S. 2011. The characteristics of placental transfer and tissue concentrations of nickel in late gestational rats and fetuses. *Placenta*, 32, 277-282.
- HOYER, P. B. 2018. *Female Reproductive Toxicology*
- HSU, P.-C. & GUO, Y. L. 2002. Antioxidant nutrients and lead toxicity. *Toxicology*, 180, 33-44.
- HUANG, C., LI, J., COSTA, M., ZHANG, Z., LEONARD, S. S., CASTRANOVA, V., VALLYATHAN, V., JU, G. & SHI, X. 2001. Hydrogen peroxide mediates activation of

- nuclear factor of activated T cells (NFAT) by nickel subsulfide. *Cancer research*, 61, 8051-8057.
- HUANG, J., YI, B., LI, A.-M. & ZHANG, H. 2015. Effects of vitamin E-coated dialysis membranes on anemia, nutrition and dyslipidemia status in hemodialysis patients: a meta-analysis. *Renal failure*, 37, 398-407.
- IARC 1990. Chromium, nickel and welding. *International Agency for Research on Cancer, monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, 49.
- IMED, M., FATIMA, H. & ABDELHAMID, K. 2008. Protective effects of selenium (Se) and zinc (Zn) on cadmium (Cd) toxicity in the liver and kidney of the rat: histology and Cd accumulation. *Food and chemical toxicology*, 46, 3522-3527.
- INGOLD, I., BERNDT, C., SCHMITT, S., DOLL, S., POSCHMANN, G., BUDAY, K., ROVERI, A., PENG, X., FREITAS, F. P. & SEIBT, T. 2018. Selenium utilization by GPX4 is required to prevent hydroperoxide-induced ferroptosis. *Cell*, 172, 409-422. e21.
- IPCS 1991. Nickel, International Program on Chemical Safety, Environmental Health Criteria 108). *World Health Organization: Geneva, Switzerland*.
- IYENGAR, G. & RAPP, A. 2001. Human placenta as a 'dual' biomarker for monitoring fetal and maternal environment with special reference to potentially toxic trace elements. Part 3: toxic trace elements in placenta and placenta as a biomarker for these elements. *Science of the total environment*, 280, 221-238.
- JAMAKALA, O. & RANI, A. U. 2017. Possible Detoxification Role of Zinc and Selenium Supplementation Against Cadmium Induced Bioaccumulation and Oxidative Stress in Teleostean Fish *Oreochromis mossambicus*. *Eur J Pharm Med Res*, 4, 370-82.
- JARIWALLA, R. J., GANGAPURKAR, B. & NAKAMURA, D. 2008. Differential sensitivity of various human tumour-derived cell types to apoptosis by organic derivatives of selenium. *British journal of nutrition*, 101, 182-189.
- JASIM, S. & TJÄLVE, H. 1986. Mobilization of nickel by potassium ethylxanthate in mice: comparison with sodium diethyldithiocarbamate and effect of intravenous versus oral administration. *Toxicology letters*, 31, 249-255.
- JIA, J. & CHEN, J. 2008. Chronic nickel-induced DNA damage and cell death: The protection role of ascorbic acid. *Environmental Toxicology: An International Journal*, 23, 401-406.
- JOHN W. SELLORS, M. D. & R. SANKARANARAYANAN, M. D. 2004. Colposcopie et Traitement des

Néoplasies Cervicales Intraépithéliales :

Manuel à l'usage des débutants *Centre international de Recherche sur le Cancer*,

Lyon.LARC, 142.

- JOHNSON, F. & GIULIVI, C. 2005. Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular aspects of medicine*, 26, 340-352.
- JOLIBOIS JR, L. S., SHI, W., GEORGE, W. J., HENSON, M. C. & ANDERSON, M. B. 1999. Cadmium accumulation and effects on progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Reproductive Toxicology*, 13, 215-221.
- JOMOVA, K. & VALKO, M. 2011. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283, 65-87.
- JOTTY, K., OJEDA, M., NOGALES, F., RUBIO, J., MURILLO, M. & CARRERAS, O. 2009. Selenium tissue distribution changes after ethanol exposure during gestation and lactation: selenite as a therapy. *Food and chemical toxicology*, 47, 2484-2489.
- JUNGBLUTH, G. 2008. *Les espèces réactives de l'oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine*. Thèse Méd. Vét., Lyon.

- KABATA-PENDIAS, A. & MUKHERJEE, A. B. 2007. The biosphere. *Trace elements from soil to human*, 5-7.
- KÄKELÄ, R., KÄKELÄ, A. & HYVÄRINEN, H. 1999. Effects of nickel chloride on reproduction of the rat and possible antagonistic role of selenium. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Pharmacology, Toxicology and Endocrinology*, 123, 27-37.
- KAMFIRUZI, S., JAHROMI, H. K., ASHRAFZADEH, A. & ABEDI, H. A. 2016. Protective effects of curcumin on the concentration of GnRH, FSH and estrogen hormones in adult female rats treated with cadmium chloride. *International Journal of Pharmaceutical Research & Allied Sciences*.
- KAMINA, P. 1995. *Anatomie clinique tome 4*.
- KANG, D., LEE, J., WU, C., GUO, X., LEE, B. J., CHUN, J.-S. & KIM, J.-H. 2020. The role of selenium metabolism and selenoproteins in cartilage homeostasis and arthropathies. *Experimental & Molecular Medicine*, 52, 1198-1208.
- KANTOLA, M., PURKUNEN, R., KRÖGER, P., TOOMING, A., JURAVSKAJA, J., PASANEN, M., SAARIKOSKI, S. & VARTIAINEN, T. 2000. Accumulation of cadmium, zinc, and copper in maternal blood and developmental placental tissue: differences between Finland, Estonia, and St. Petersburg. *Environmental research*, 83, 54-66.
- KASAZAKI, K., YASUKAWA, K., SANO, H. & UTSUMI, H. 2003. Non-invasive analysis of reactive oxygen species generated in NH₄OH-induced gastric lesions of rats using a 300 MHz in vivo ESR technique. *Free radical research*, 37, 757-766.
- KASPRZAK, K. S. 1987. nickel *Environ Toxicol* 11, 145-183.
- KASPRZAK, K. S., SUNDERMAN JR, F. W. & SALNIKOW, K. 2003. Nickel carcinogenesis. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533, 67-97.
- KENMOGNE, N. 2007. *Influence du poids et de l'âge à la saillie sur les performances de reproduction. Etude expérimentale chez la Ratte*. Thèse de doctorat en médecine vétérinaire. Dakar, Sénégal.
- KERNS, K., ZIGO, M. & SUTOVSKY, P. 2018. Zinc: A necessary ion for mammalian sperm fertilization competency. *International journal of molecular sciences*, 19, 4097.
- KESKES-AMMAR, L., FEKI-CHAKROUN, N., REBAI, T., SAHNOUN, Z., GHOZZI, H., HAMMAMI, S., ZGHAL, K., FKI, H., DAMAK, J. & BAHLOUL, A. 2003. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Archives of andrology*, 49, 83-94.
- KHERA, A., VANDERLELIE, J. & PERKINS, A. 2013. Selenium supplementation protects trophoblast cells from mitochondrial oxidative stress. *Placenta*, 34, 594-598.
- KHERA, A., VANDERLELIE, J. J., HOLLAND, O. & PERKINS, A. V. 2017. Overexpression of endogenous anti-oxidants with selenium supplementation protects trophoblast cells from reactive oxygen species-induced apoptosis in a Bcl-2-dependent manner. *Biological trace element research*, 177, 394-403.
- KHURANA, A., TEKULA, S., SAIFI, M. A., VENKATESH, P. & GODUGU, C. 2019. Therapeutic applications of selenium nanoparticles. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 802-812.
- KIL, S.-H. & KALINEC, F. 2013. Expression and dexamethasone-induced nuclear translocation of glucocorticoid and mineralocorticoid receptors in guinea pig cochlear cells. *Hearing research*, 299, 63-78.
- KIM, A. M., VOGT, S., O'HALLORAN, T. V. & WOODRUFF, T. K. 2010. Zinc availability regulates exit from meiosis in maturing mammalian oocytes. *Nature chemical biology*, 6, 674.

- KIM, J.-H., JEONG, M. S., KIM, D.-Y., HER, S. & WIE, M.-B. 2015. Zinc oxide nanoparticles induce lipoxygenase-mediated apoptosis and necrosis in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Neurochemistry international*, 90, 204-214.
- KIM, J., KANG, E.-J., PARK, M.-N., LEE, J.-E., HONG, S.-H., AN, S.-M., KIM, S.-C., HWANG, D.-Y. & AN, B.-S. 2014. Adverse effects of 4-tert-octylphenol on the production of oxytocin and hCG in pregnant rats. *Laboratory animal research*, 30, 123-130.
- KIM, S., EOM, S., KIM, H.-J., LEE, J. J., CHOI, G., CHOI, S., KIM, S., KIM, S. Y., CHO, G. & KIM, Y. D. 2018. Association between maternal exposure to major phthalates, heavy metals, and persistent organic pollutants, and the neurodevelopmental performances of their children at 1 to 2 years of age-CHECK cohort study. *Science of the total environment*, 624, 377-384.
- KING, J., COUSINS, R., SHILS, M., SHIKE, M. & ROSS, A. 2006. Modern nutrition in health and disease. *SM, ME.; Ross, AC.; Caballero, B*, 271-85.
- KING, J. C. 2000. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *The American journal of clinical nutrition*, 71, 1334S-1343S.
- KING, J. C., BROWN, K. H., GIBSON, R. S., KREBS, N. F., LOWE, N. M., SIEKMANN, J. H. & RAITEN, D. J. 2015. Biomarkers of Nutrition for Development (BOND)—zinc review. *The Journal of nutrition*, 146, 858S-885S.
- KING, J. C., SHAMES, D. M. & WOODHOUSE, L. R. 2000. Zinc homeostasis in humans. *The Journal of nutrition*, 130, 1360S-1366S.
- KINGSLEY, S. L., DEYSSENROTH, M. A., KELSEY, K. T., AWAD, Y. A., KLOOG, I., SCHWARTZ, J. D., LAMBERTINI, L., CHEN, J., MARSIT, C. J. & WELLENIUS, G. A. 2017. Maternal residential air pollution and placental imprinted gene expression. *Environment international*, 108, 204-211.
- KLOPOV, V. P. 1998. Levels of heavy metals in women residing in the Russian Arctic. *International journal of circumpolar health*, 57, 582-585.
- KONG, L., GAO, X., ZHU, J., CHENG, K. & TANG, M. 2016. Mechanisms involved in reproductive toxicity caused by nickel nanoparticle in female rats. *Environmental toxicology*, 31, 1674-1683.
- KONG, L., TANG, M., ZHANG, T., WANG, D., HU, K., LU, W., WEI, C., LIANG, G. & PU, Y. 2014. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *International journal of molecular sciences*, 15, 21253-21269.
- KOPPENOL, W., MORENO, J., PRYOR, W. A., ISCHIROPOULOS, H. & BECKMAN, J. 1992. Peroxynitrite, a cloaked oxidant formed by nitric oxide and superoxide. *Chemical research in toxicology*, 5, 834-842.
- KORICHNEVA, I. 2006. Zinc dynamics in the myocardial redox signaling network. *Antioxidants & redox signaling*, 8, 1707-1721.
- KORKMAZ-ICÖZ, S., ATMANLI, A., RADOVITS, T., LI, S., HEGEDÜS, P., RUPPERT, M., BRLECIC, P., YOSHIKAWA, Y., YASUI, H. & KARCK, M. 2016. Administration of zinc complex of acetylsalicylic acid after the onset of myocardial injury protects the heart by upregulation of antioxidant enzymes. *The Journal of Physiological Sciences*, 66, 113-125.
- KOTURBASH, I., BELAND, F. A. & POGRIBNY, I. P. 2011. Role of epigenetic events in chemical carcinogenesis—a justification for incorporating epigenetic evaluations in cancer risk assessment. *Toxicology mechanisms and methods*, 21, 289-297.
- KOUADRIA, M., DJEMLI, S. & TAHRAOUI, A. 2019. The protective effect of Zinc and Magnesium against subchronic Cadmium toxicity in Wistar rats (Biochemical and neurobehavioral effects). *mercury*, 3, 4.

- KRÄMER, E. A., SEEGER, H., KRÄMER, B., WALLWIENER, D. & MUECK, A. O. 2006. Characterization of the stimulatory effect of medroxyprogesterone acetate and chlormadinone acetate on growth factor treated normal human breast epithelial cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 98, 174-178.
- KREBS, N. F. 2000. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of nutrition*, 130, 1374S-1377S.
- KUBRAK, O. I., HUSAK, V. V., ROVENKO, B. M., POIGNER, H., KRIEWS, M., ABELE, D. & LUSHCHAK, V. I. 2013. Antioxidant system efficiently protects goldfish gills from Ni²⁺-induced oxidative stress. *Chemosphere*, 90, 971-976.
- KUBRAK, O. I., HUSAK, V. V., ROVENKO, B. M., POIGNER, H., MAZEPA, M. A., KRIEWS, M., ABELE, D. & LUSHCHAK, V. I. 2012. Tissue specificity in nickel uptake and induction of oxidative stress in kidney and spleen of goldfish *Carassius auratus*, exposed to waterborne nickel. *Aquatic toxicology*, 118, 88-96.
- KUBRAK, O. I., POIGNER, H., HUSAK, V. V., ROVENKO, B. M., MEYER, S., ABELE, D. & LUSHCHAK, V. I. 2014. Goldfish brain and heart are well protected from Ni²⁺-induced oxidative stress. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology*, 162, 43-50.
- KUMAR, A., MALHOTRA, A., NAIR, P., GARG, M. & DHAWAN, D. K. 2010. Protective role of zinc in ameliorating arsenic-induced oxidative stress and histological changes in rat liver. *Journal of environmental pathology, toxicology and oncology*, 29.
- KUPKA, R., MUGUSI, F., ABOUD, S., MSAMANGA, G. I., FINKELSTEIN, J. L., SPIEGELMAN, D. & FAWZI, W. W. 2008. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of selenium supplements among HIV-infected pregnant women in Tanzania: effects on maternal and child outcomes. *The American journal of clinical nutrition*, 87, 1802-1808.
- L, M. 2001. *Precis d'obstetrique*.
- LABUNSKYY, V. M., HATFIELD, D. L. & GLADYSHEV, V. N. 2014. Selenoproteins: molecular pathways and physiological roles. *Physiological reviews*, 94, 739-777.
- LACROIX, I. 2009. *Pharmacovigilance chez la femme enceinte: aspects maternel et néonatal (exemple des substances psychoactives)*. Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier.
- LAFOND, J., LECLERC, M. & BRUNETTE, M. 1991. Characterization of calcium transport by basal plasma membranes from human placental syncytiotrophoblast. *Journal of cellular physiology*, 148, 17-23.
- LAMTAI, M., CHAIBAT, J., OUAKKI, S., ZGHARI, O., MESFIOUI, A., EL HESSNI, A., RIFI, E.-H., MARMOUZI, I., ESSAMRI, A. & OUICHOU, A. 2018. Effect of chronic administration of nickel on affective and cognitive behavior in male and female rats: possible implication of oxidative stress pathway. *Brain sciences*, 8, 141.
- LANSAC J, M. G. 2008. *Obstetrique*.
- LAPLANTE, M.-A. 2007. La production de l'anion superoxyde par l'angiotensine, l'endothéline et les voies de signalisation dépendantes de l'acide arachidonique dans les tissus vasculaires dans le développement de l'hypertension.
- LAVINIA, B., FLORINA, R. & AUGUSTIN, C. 2018. Is it possible a nickel-free diet? *Acta Medica Marisiensis*, 64.
- LEE, S. O., NADIMINTY, N., WU, X. X., LOU, W., DONG, Y., IP, C., ONATE, S. A. & GAO, A. C. 2005. Selenium disrupts estrogen signaling by altering estrogen receptor expression and ligand binding in human breast cancer cells. *Cancer research*, 65, 3487-3492.
- LEE, S. R. 2018. Critical role of zinc as either an antioxidant or a prooxidant in cellular systems. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018.

- LEONARD, A. & JACQUET, P. 1984. Embryotoxicity and genotoxicity of nickel. *IARC scientific publications*, 277-291.
- LEROY, P. 2016. Les composants du stress oxydant et les radicaux libres. *Hegel*, 218-219.
- LEVANDER, O. A. & WHANGER, P. D. 1996. Deliberations and evaluations of the approaches, endpoints and paradigms for selenium and iodine dietary recommendations. *The Journal of nutrition*, 126, 2427S-2434S.
- LI, B., CUI, W., TAN, Y., LUO, P., CHEN, Q., ZHANG, C., QU, W., MIAO, L. & CAI, L. 2014. Zinc is essential for the transcription function of Nrf2 in human renal tubule cells in vitro and mouse kidney in vivo under the diabetic condition. *Journal of cellular and molecular medicine*, 18, 895-906.
- LI, R. & ZHUANG, L. 1991. Study on reproductive endocrinology of human placenta--culture of highly purified cytotrophoblast cell in serum-free hormone supplemented medium. *Science in China. Series B, Chemistry, life sciences & earth sciences*, 34, 938-946.
- LIENESCH, L. A., DUMONT, J. N. & BANTLE, J. A. 2000. The effect of cadmium on oogenesis in *Xenopus laevis*. *Chemosphere*, 41, 1651-1658.
- LIN, C.-Y. C. T.-H. 1998. Nickel toxicity to human term placenta: in vitro study on lipid peroxidation. *Journal of Toxicology and Environmental Health Part A*, 54, 37-47.
- LIVINGSTONE, C. 2015. Zinc: physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutrition in Clinical Practice*, 30, 371-382.
- LLANOS, M. N. & RONCO, A. M. 2009. Fetal growth restriction is related to placental levels of cadmium, lead and arsenic but not with antioxidant activities. *Reproductive Toxicology*, 27, 88-92.
- LONNERDAL, B. 2000. Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of nutrition*, 130, 1378S-1383S.
- LU, J., STEWART, A. J., SADLER, P. J., PINHEIRO, T. J. & BLINDAUER, C. A. 2008. Albumin as a zinc carrier: properties of its high-affinity zinc-binding site. *Biochemical Society Transactions*, 36, 1317-1321.
- LU, S. C. 2013. Glutathione synthesis. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1830, 3143-3153.
- LUKAC, N., MASSANYI, P., KROCKOVA, J., TOMAN, R., DANKO, J., STAWARZ, R. & FORMICKI, G. 2014. Effect of nickel on male reproduction. *Universal Journal of Agricultural Research*, 2, 250-252.
- LYNN, S., YEW, F., CHEN, K. & JAN, K. 1997. Reactive oxygen species are involved in nickel inhibition of DNA repair. *Environmental and molecular mutagenesis*, 29, 208-216.
- LYTVYN, Y., PERKINS, B. A. & CHERNEY, D. Z. 2015. Uric acid as a biomarker and a therapeutic target in diabetes. *Canadian journal of diabetes*, 39, 239-246.
- MAARES, M. & HAASE, H. 2016. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Archives of biochemistry and biophysics*, 611, 58-65.
- MACLEOD, T., HUTCHINSON, F. & RAFFLE, E. 1976. Leucocyte aggregation in subjects with nickel dermatitis. *Clinical and experimental immunology*, 26, 528.
- MAEHLE, L., METCALF, R., RYBERG, D., BENNETT, W., HARRIS, C. & HAUGEN, A. 1992. Altered p53 gene structure and expression in human epithelial cells after exposure to nickel. *Cancer research*, 52, 218-221.
- MAGAYE, R. & ZHAO, J. 2012. Recent progress in studies of metallic nickel and nickel-based nanoparticles' genotoxicity and carcinogenicity. *Environmental toxicology and pharmacology*, 34, 644-650.
- MAGHZAL, G. J., KRAUSE, K.-H., STOCKER, R. & JAQUET, V. 2012. Detection of reactive oxygen species derived from the family of NOX NADPH oxidases. *Free radical biology and medicine*, 53, 1903-1918.

- MAIORINO, M., ROVERI, A., BENAZZI, L., BOSELLO, V., MAURI, P., TOPPO, S., TOSATTO, S. C. & URSINI, F. 2005. Functional interaction of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase with sperm mitochondrion-associated cysteine-rich protein discloses the adjacent cysteine motif as a new substrate of the selenoperoxidase. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 38395-38402.
- MAMMADOVA-BACH, E. & BRAUN, A. 2019. Zinc homeostasis in platelet-related diseases. *International journal of molecular sciences*, 20, 5258.
- MAMON, M. A. C. & RAMOS, G. B. 2017. Maternal selenium-supplementation at various stages of periconception period: influence on murine blastocyst morphology and implantation status. *Journal of animal science and technology*, 59, 1-13.
- MANNA, P., SINHA, M. & SIL, P. C. 2008. Arsenic-induced oxidative myocardial injury: protective role of arjunolic acid. *Archives of toxicology*, 82, 137-149.
- MANNELLI, C., IETTA, F., CAROTENUTO, C., ROMAGNOLI, R., SZOSTEK, A., WASNIEWSKI, T., SKARZYNSKI, D. & PAULESU, L. 2014. Bisphenol A alters-hCG and MIF release by human placenta: an in vitro study to understand the role of endometrial cells. *Mediators of inflammation*, 2014.
- MARCELLI, M., STENOIEN, D. L., SZAFRAN, A. T., SIMEONI, S., AGOULNIK, I. U., WEIGEL, N. L., MORAN, T., MIKIC, I., PRICE, J. H. & MANCINI, M. A. 2006. Quantifying effects of ligands on androgen receptor nuclear translocation, intranuclear dynamics, and solubility. *Journal of Cellular Biochemistry*, 98, 770-788.
- MARET, W. 2013. Zinc and human disease. *Interrelations between essential metal ions and human diseases*, 389-414.
- MARET, W. & SANDSTEAD, H. H. 2006. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 20, 3-18.
- MAROUANI, N., TEBOURBI, O., MOKNI, M., YACOUBI, M. T., SAKLY, M., BENKHALIFA, M. & RHOUMA, K. B. 2015. Hexavalent chromium-induced apoptosis in rat uterus: Involvement of oxidative stress. *Archives of environmental & occupational health*, 70, 189-195.
- MARREIRO, D. D. N., CRUZ, K. J. C., MORAIS, J. B. S., BESERRA, J. B., SEVERO, J. S. & DE OLIVEIRA, A. R. S. 2017. Zinc and oxidative stress: current mechanisms. *Antioxidants*, 6, 24.
- MASSANYI, P., LUKÁČ, N., UHRIN, V., TOMAN, R., PIVKO, J., RAFAY, J., FORGÁCS, Z. & SOMOSY, Z. 2007. Female reproductive toxicology of cadmium. *Acta Biologica Hungarica*, 58, 287-299.
- MATÉS, J. M. & SÁNCHEZ-JIMÉNEZ, F. M. 2000. Role of reactive oxygen species in apoptosis: implications for cancer therapy. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 32, 157-170.
- MCCORD, J. M. & EDEAS, M. A. 2005. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 59, 139-142.
- MCDONALD, A., MCDONALD, J., ARMSTRONG, B., CHERRY, N., COTE, R., LAVOIE, J., NOLIN, A. & ROBERT, D. 1988. Fetal death and work in pregnancy. *Occupational and Environmental Medicine*, 45, 148-157.
- MCMAHON, R. J. & COUSINS, R. J. 1998. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95, 4841-4846.
- MEDESSE, L. Y. 1984. *Le selenium: oligo-element*. Éditeur inconnu.
- MEHDI, Y., HORNICK, J.-L., ISTASSE, L. & DUFRASNE, I. 2013. Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18, 3292-3311.
- MÉTIVIER, R., PENOT, G., CARMOUCHE, R. P., HÜBNER, M. R., REID, G., DENGER, S., MANU, D., BRAND, H., KOŠ, M. & BENES, V. 2004. Transcriptional complexes

- engaged by apo-estrogen receptor- α isoforms have divergent outcomes. *The EMBO journal*, 23, 3653-3666.
- MINTZIORI, G., MOUSIOLIS, A., DUNTAS, L. H. & GOULIS, D. G. 2019. Evidence for a manifold role of selenium in infertility. *Hormones*, 1-5.
- MIRONE, M., GIANNETTA, E. & ISIDORI, A. 2013. Selenium and reproductive function. A systematic review. *J Endocrinol Invest*, 36, 28-36.
- MISTRY, H. D., PIPKIN, F. B., REDMAN, C. W. & POSTON, L. 2012. Selenium in reproductive health. *American journal of obstetrics and gynecology*, 206, 21-30.
- MIYAMOTO, K., SATO, E. F., KASAHARA, E., JIKUMARU, M., HIRAMOTO, K., TABATA, H., KATSURAGI, M., ODO, S., UTSUMI, K. & INOUE, M. 2010. Effect of oxidative stress during repeated ovulation on the structure and functions of the ovary, oocytes, and their mitochondria. *Free radical biology and medicine*, 49, 674-681.
- MOBARAKI, M. A., SHAHRYAR, H. A. & DIZAJI, A. A. 2013. The effects of vitamin E-Se supplemented on some of serum biochemical parameters in the laying Japanese quail. *Bulletin of Environment, Pharmacology and Life Sciences*, 2, 29-32.
- MOHANDAS, J., MARSHALL, J. J., DUGGIN, G. G., HORVATH, J. S. & TILLER, D. J. 1984. Differential distribution of glutathione and glutathione-related enzymes in rabbit kidney: possible implications in analgesic nephropathy. *Biochemical pharmacology*, 33, 1801-1807.
- MONSEFI, M. & FEREDOUNI, B. 2013. The effects of cadmium pollution on female rat reproductive system. *J Infertil Reproductive Biol*, 1, 1-6.
- MOURENTE, G., DÍAZ-SALVAGO, E., BELL, J. G. & TOCHER, D. R. 2002. Increased activities of hepatic antioxidant defence enzymes in juvenile gilthead sea bream (*Sparus aurata* L.) fed dietary oxidised oil: attenuation by dietary vitamin E. *Aquaculture*, 214, 343-361.
- MUNGA, A., XHAXHIU, D., BEQIRAJ, D. & MAVROMATI, J. 2013. Toxic effects of cadmium, because of chronic exposure on reproduction parameters of *Cavia porcellus* females. *Macedonian Journal of Animal Science*, 3, 91-96.
- MUÑOZ, A. & COSTA, M. 2012. Elucidating the mechanisms of nickel compound uptake: a review of particulate and nano-nickel endocytosis and toxicity. *Toxicology and applied pharmacology*, 260, 1-16.
- NANDI, A., YAN, L.-J., JANA, C. K. & DAS, N. 2019. Role of catalase in oxidative stress-and age-associated degenerative diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- NAPSO, T., YONG, H. E., LOPEZ-TELLO, J. & SFERRUZZI-PERRI, A. N. 2018. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation. *Frontiers in physiology*, 9, 1091.
- NASIADEK, M., SKRZYPINSKA-GAWRYSIAK, M., DARAGÓ, A., ZWIERZYŃSKA, E. & KILANOWICZ, A. 2014. Involvement of oxidative stress in the mechanism of cadmium-induced toxicity on rat uterus. *Environmental toxicology and pharmacology*, 38, 364-373.
- NAZİROĞLU, M. 2009. Role of selenium on calcium signaling and oxidative stress-induced molecular pathways in epilepsy. *Neurochemical research*, 34, 2181-2191.
- NEVAGI, S., VANI, V. & DODDAMANI, L. 2005. Efficacy of HCG and ovarian steroids in the maintenance/interruption of pregnancy in-albino rats. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 16, 287-300.
- NIEBOER, E., TOM, R. & SANFORD, W. 1988. Nickel metabolism in man and animals. *Metal ions in biological systems*.
- NNA, V. U., USMAN, U. Z., OFUTET, E. O. & OWU, D. U. 2017. Quercetin exerts preventive, ameliorative and prophylactic effects on cadmium chloride-induced oxidative stress in the uterus and ovaries of female Wistar rats. *Food and chemical toxicology*, 102, 143-155.

- NOËL, D. & REYES -GOMEZ, E. 2007. *Etude expérimentale de l'implication du gène Kit dans la génèse des contractions utérines chez la souris.*
- NOHL, H. Generation of superoxide radicals as byproduct of cellular respiration. *Annales de biologie clinique*, 1994. 199-204.
- NORDBERG, J. & ARNÉR, E. S. 2001. Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free radical biology and medicine*, 31, 1287-1312.
- NRC 1983. Selenium in Nutrition, Revised Edition. Washington, DC. *The National Academies Press.(National Research Council)*, <https://doi.org/10.17226/40>.
- NRIAGU, J. O. & PACYNA, J. M. 1988. Quantitative assessment of worldwide contamination of air, water and soils by trace metals. *Nature*, 333, 134-139.
- OCHI, T., OTSUKA, F., TAKAHASHI, K. & OHSAWA, M. 1988. Glutathione and metallothioneins as cellular defense against cadmium toxicity in cultured Chinese hamster cells. *Chemico-Biological Interactions*, 65, 1-14.
- OKADO-MATSUMOTO, A. & FRIDOVICH, I. 2001. Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu, Zn-SOD in mitochondria. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 38388-38393.
- OLECHNOWICZ, J., TINKOV, A., SKALNY, A. & SULIBURSKA, J. 2018. Zinc status is associated with inflammation, oxidative stress, lipid, and glucose metabolism. *The Journal of Physiological Sciences*, 68, 19-31.
- OLZA, J., ARANCETA-BARTRINA, J., GONZÁLEZ-GROSS, M., ORTEGA, R. M., SERRA-MAJEM, L., VARELA-MOREIRAS, G. & GIL, Á. 2017. Reported dietary intake and food sources of zinc, selenium, and vitamins A, E and C in the Spanish population: Findings from the ANIBES study. *Nutrients*, 9, 697.
- OPARA, E. C. 2002. Oxidative stress, micronutrients, diabetes mellitus and its complications. *The journal of the Royal Society for the Promotion of Health*, 122, 28-34.
- ORSI, N. M., GOPICHANDRAN, N., LEESE, H. J., PICTON, H. M. & HARRIS, S. E. 2005. Fluctuations in bovine ovarian follicular fluid composition throughout the oestrous cycle. *Reproduction*, 129, 219-228.
- OSADA, H., WATANABE, Y., NISHIMURA, Y., YUKAWA, M., SEKI, K. & SEKIYA, S. 2002. Profile of trace element concentrations in the fetoplacental unit in relation to fetal growth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 81, 931-937.
- OTTO, C., ROHDE-SCHULZ, B., SCHWARZ, G., FUCHS, I., KLEWER, M., BRITAIN, D., LANGER, G., BADER, B., PRELLE, K. & NUBBEMEYER, R. 2008. G protein-coupled receptor 30 localizes to the endoplasmic reticulum and is not activated by estradiol. *Endocrinology*, 149, 4846-4856.
- OVERBECK, S., RINK, L. & HAASE, H. 2008. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*, 56, 15-30.
- ÖZKAYA, M. O., NAZIROĞLU, M., BARAK, C. & BERKKANOĞLU, M. 2011. Effects of multivitamin/mineral supplementation on trace element levels in serum and follicular fluid of women undergoing in vitro fertilization (IVF). *Biological trace element research*, 139, 1-9.
- PACKER, L., WEBER, S. U. & RIMBACH, G. 2001. Molecular aspects of α -tocotrienol antioxidant action and cell signalling. *The Journal of nutrition*, 131, 369S-373S.
- PAE, M., MEYDANI, S. N. & WU, D. 2012. The role of nutrition in enhancing immunity in aging. *Aging and disease*, 3, 91.
- PAKSY, K., FORGÁCS, Z. & GÁTI, I. 1999. In Vitro Comparative Effect of Cd²⁺, Ni²⁺, and Co²⁺ on Mouse Postblastocyst Development. *Environmental research*, 80, 340-347.
- PAKSY, K., RAJCZY, K., FORGÁCS, Z., LÁZÁR, P., BERNARD, A., GÁTI, I. & KAÁLI, G. S. Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian

- granulosa cells. *Journal of Applied Toxicology: An International Forum Devoted to Research and Methods Emphasizing Direct Clinical, Industrial and Environmental Applications*, 1997a. Wiley Online Library, 321-327.
- PAKSY, K., VARGA, B., HORVÁTH, E., TÁTRAI, E. & UNGVÁRY, G. 1989. Acute effects of cadmium on preovulatory serum FSH, LH, and prolactin levels and on ovulation and ovarian hormone secretion in estrous rats. *Reproductive Toxicology*, 3, 241-247.
- PAKSY, K., VARGA, B. & LAZAR, P. 1997b. Zinc protection against cadmium-induced infertility in female rats. Effect of zinc and cadmium on the progesterone production of cultured granulosa cells. *Biometals*, 10, 27-36.
- PAL, A. 2015. Role of copper and selenium in reproductive biology: a brief update. *Biochem Pharmacol (Los Angel)*, 4, 5.
- PALMIERI, C. & SZAREK, J. 2011. Effect of maternal selenium supplementation on pregnancy in humans and livestock. *J. Elementol*, 16, 143-155.
- PAN, X., WU, X., YAN, D., PENG, C., RAO, C. & YAN, H. 2018. Acrylamide-induced oxidative stress and inflammatory response are alleviated by N-acetylcysteine in PC12 cells: involvement of the crosstalk between Nrf2 and NF- κ B pathways regulated by MAPKs. *Toxicology letters*, 288, 55-64.
- PANE, E. F., SMITH, C., MCGEER, J. C. & WOOD, C. M. 2003. Mechanisms of acute and chronic waterborne nickel toxicity in the freshwater cladoceran, *Daphnia magna*. *Environmental science & technology*, 37, 4382-4389.
- PARI, L. & PRASATH, A. 2008. Efficacy of caffeic acid in preventing nickel induced oxidative damage in liver of rats. *Chemico-Biological Interactions*, 173, 77-83.
- PARIHAR, A., PARIHAR, M. S., MILNER, S. & BHAT, S. 2008. Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns*, 34, 6-17.
- PASTORE, A., FEDERICI, G., BERTINI, E. & PIEMONTE, F. 2003. Analysis of glutathione: implication in redox and detoxification. *Clinica Chimica Acta*, 333, 19-39.
- PAYNE, A. H. & HALES, D. B. 2004. Overview of steroidogenic enzymes in the pathway from cholesterol to active steroid hormones. *Endocrine reviews*, 25, 947-970.
- PEDRAM, A., RAZANDI, M., AITKENHEAD, M., HUGHES, C. C. & LEVIN, E. R. 2002. Integration of the non-genomic and genomic actions of estrogen: membrane-initiated signaling by steroid to transcription and cell biology. *Journal of Biological Chemistry*, 277, 50768-50775.
- PEDRAM, A., RAZANDI, M. & LEVIN, E. R. 2006. Nature of functional estrogen receptors at the plasma membrane. *Molecular endocrinology*, 20, 1996-2009.
- PEPE, G. J. & ALBRECHT, E. D. 1995. Actions of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy. *Endocrine reviews*, 16, 608-648.
- PERKINS, A. V. 2006. Endogenous anti-oxidants in pregnancy and preeclampsia. *Australian and New Zealand journal of obstetrics and gynaecology*, 46, 77-83.
- PIECZYŃSKA, J. & GRAJETA, H. 2015. The role of selenium in human conception and pregnancy. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 29, 31-38.
- PINCEMAIL, J., HEUSELE, C., BONTÉ, F., LIMET, R. & DEFRAIGNE, J. 2001. Stress oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement. *Actualité Médicale Internationale. Métabolismes-Hormones-Nutrition*, 5, 158-164.
- PINTO, E., CRUZ, M., RAMOS, P., SANTOS, A. & ALMEIDA, A. 2017. Metals transfer from tobacco to cigarette smoke: Evidences in smokers' lung tissue. *Journal of hazardous materials*, 325, 31-35.
- POURHASSANALI, N., ROSHAN-MILANI, S., KHERADMAND, F., MOTAZAKKER, M., BAGHERI, M. & SABOORY, E. 2016. Zinc attenuates ethanol-induced Sertoli cell toxicity and apoptosis through caspase-3 mediated pathways. *Reproductive Toxicology*, 61, 97-103.

- PRASAD, A. S. 2009. Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 12, 646-652.
- PRIYA, P., PILLAI, A. & GUPTA, S. 2004. Effect of simultaneous exposure to lead and cadmium on gonadotropin binding and steroidogenesis on granulosa cells: an in vitro study.
- QAZI, I. H., ANGEL, C., YANG, H., PAN, B., ZOIDIS, E., ZENG, C.-J., HAN, H. & ZHOU, G.-B. 2018. Selenium, selenoproteins, and female reproduction: a review. *Molecules*, 23, 3053.
- RAHMAN, M. M., HOSSAIN, K. F. B., BANIK, S., SIKDER, M. T., AKTER, M., BONDAD, S. E. C., RAHAMAN, M. S., HOSOKAWA, T., SAITO, T. & KURASAKI, M. 2019. Selenium and zinc protections against metal-(loids)-induced toxicity and disease manifestations: A review. *Ecotoxicology and environmental safety*, 168, 146-163.
- RAO, M. V., CHAWLA, S. L. & SHARMA, S. R. 2009. Protective role of vitamin E on nickel and/or chromium induced oxidative stress in the mouse ovary. *Food and chemical toxicology*, 47, 1368-1371.
- RASHID, K., SINHA, K. & SIL, P. C. 2013. An update on oxidative stress-mediated organ pathophysiology. *Food and chemical toxicology*, 62, 584-600.
- RAVANAT, J.-L., DOUKI, T. & CADET, J. 2001. Direct and indirect effects of UV radiation on DNA and its components. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 63, 88-102.
- RAVI, K., RAMACHANDRAN, B. & SUBRAMANIAN, S. 2004. Effect of Eugenia jambolana seed kernel on antioxidant defense system in streptozotocin-induced diabetes in rats. *Life sciences*, 75, 2717-2731.
- RAYMAN, M. P. 2012. Selenium and human health. *The Lancet*, 379, 1256-1268.
- REILLY, C. 2006. *Selenium in Food and Health*
- RENAUD, A. 2003. Fer, vitamine C et acide folique: convergence sanguine. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 5, 281-283.
- RÉVÉSZ, C., FORGÁCS, Z., LÁZÁR, P., MÁTYÁS, S., RAJCZY, K., KRIZSA, F., BERNARD, A. & GÁTI, I. 2004. Effect of nickel (Ni²⁺) on primary human ovarian granulosa cells in vitro. *Toxicology mechanisms and methods*, 14, 287-292.
- REZUKE, W. N., KNIGHT, J. A. & SUNDERMAN JR, F. W. 1987. Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile. *American journal of industrial medicine*, 11, 419-426.
- RIZVI, A., PARVEEN, S., KHAN, S. & NASEEM, I. 2020. Nickel toxicology with reference to male molecular reproductive physiology. *Reproductive biology*, 20, 3-8.
- ROMAN, M., JITARU, P. & BARBANTE, C. 2014. Selenium biochemistry and its role for human health. *Metallomics*, 6, 25-54.
- RONDA, A. C. & BOLAND, R. L. 2016. Intracellular distribution and involvement of GPR30 in the actions of E2 on C2C12 cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 117, 793-805.
- ROOHANI, N., HURRELL, R., KELISHADI, R. & SCHULIN, R. 2013. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 18, 144.
- ROSSI, M., CAMPBELL, K. L., JOHNSON, D. W., STANTON, T., VESEY, D. A., COOMBES, J. S., WESTON, K. S., HAWLEY, C. M., MCWHINNEY, B. C. & UNGERER, J. P. 2014. Protein-bound uremic toxins, inflammation and oxidative stress: a cross-sectional study in stage 3–4 chronic kidney disease. *Archives of medical research*, 45, 309-317.
- ROUSSEAU, J.-P. & MÉNÉZO, Y. Rôle du tractus génital: Femelle dans les déplacements et la survie des gamètes et de l'oeuf fécondé. La reproduction chez les mammifères et l'homme, 1991. Institut National de la Recherche Agronomique, 359-376.

- ROUSSEL, A. & HININGER-FAVIER, I. 2009. Eléments-trace essentiels en nutrition humaine: chrome, selenium, zinc et fer. *Endocrinologie Nutrition*, 10.
- ROUSSEL, A., NEVE, J., HINNINGER, I., DELATTRE, J., BEAUDEUX, J. & BONNEFONT-ROUSSELOT, D. 2005. Antioxydants et nutrition. *Radicaux libres et stress oxydant: aspects biologiques et pathologiques*, 261-280.
- RUSLEE, S. S., ZAID, S. S. M., BAKRIN, I. H., GOH, Y. M. & MUSTAPHA, N. M. 2020. Protective effect of Tualang honey against cadmium-induced morphological abnormalities and oxidative stress in the ovary of rats. *BMC complementary medicine and therapies*, 20, 1-11.
- RUZ, M., CARRASCO, F., ROJAS, P., CODOCEO, J., INOSTROZA, J., BASFI-FER, K., VALENCIA, A., VÁSQUEZ, K., GALGANI, J. & PÉREZ, A. 2013. Zinc as a potential coadjuvant in therapy for type 2 diabetes. *Food and nutrition bulletin*, 34, 215-221.
- SAAD, H., KAMMOUN, I., ZEGHAL, K., AMARA, I., MAGNÉ, C. & HAKIM, A. 2017. Effets du selenium sur le stress oxydant au niveau des reins de rats traités par le tebuconazole effects of selenium on tebuconazole-induced nephrotoxicity in adult rats.
- SAFARINEJAD, M. R. & SAFARINEJAD, S. 2009. Efficacy of selenium and/or N-acetylcysteine for improving semen parameters in infertile men: a double-blind, placebo controlled, randomized study. *The Journal of urology*, 181, 741-751.
- SAINI, S., NAIR, N. & SAINI, M. R. 2013. Embryotoxic and teratogenic effects of nickel in Swiss albino mice during organogenetic period. *BioMed research international*, 2013.
- SALIMI, A., JAMALI, Z., ATASHBAR, S., KHEZRI, S., GHORBANPOUR, A. M. & ETEFAGHI, N. 2020. Pathogenic mechanisms and therapeutic implication in nickel-induced cell damage. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*, 20, 968-984.
- SAMAL, L. & MISHRA, C. 2011. Significance of nickel in livestock health and production. *International Journal for Agro Veterinary and Medical Sciences*, 5, 349-361.
- SAMUEL, J. B., STANLEY, J. A., PRINCESS, R. A., SHANTHI, P. & SEBASTIAN, M. S. 2011a. Gestational cadmium exposure-induced ovotoxicity delays puberty through oxidative stress and impaired steroid hormone levels. *Journal of Medical Toxicology*, 7, 195-204.
- SAMUEL, J. B., STANLEY, J. A., ROOPHA, D. P., VENGATESH, G., ANBALAGAN, J., BANU, S. K. & ARULDHAS, M. M. 2011b. Lactational hexavalent chromium exposure-induced oxidative stress in rat uterus is associated with delayed puberty and impaired gonadotropin levels. *Human & experimental toxicology*, 30, 91-101.
- SANZ, A. & STEFANATOS, R. K. 2008. The mitochondrial free radical theory of aging: a critical view. *Current aging science*, 1, 10-21.
- SATHISHSEKAR, D. & SUBRAMANIAN, S. 2005. Antioxidant properties of Momordica Charantia (bitter melon) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pacific journal of clinical nutrition*, 14, 153.
- SCHRAUZER, G. N. 2012. *Selenium: Present Status and Perspectives in Biology and Medicine*, Springer Science & Business Media.
- SCHWARTZ, N., VERMA, A., BIVENS, C. B., SCHWARTZ, Z. & BOYAN, B. D. 2016. Rapid steroid hormone actions via membrane receptors. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1863, 2289-2298.
- SCHWARZ, K. & FOLTZ, C. 1999. Selenium as an integral part of factor 3 against dietary necrotic liver degeneration. *Nutrition*, 15, 255.
- SCOTT-FORDSMAND, J. J. 1997. Toxicity of nickel to soil organisms in Denmark. *Reviews of environmental contamination and toxicology*, 1-34.

- SEGALOFF, D. L., SPRENGEL, R., NIKOLICS, K. & ASCOLI, M. Structure of the lutropin/choriogonadotropin receptor. Proceedings of the 1989 Laurentian Hormone Conference, 1990. Elsevier, 261-303.
- SEIDLE, T., ROBINSON, S., HOLMES, T., CRETON, S., PRIETO, P., SCHEEL, J. & CHLEBUS, M. 2010. Cross-sector review of drivers and available 3Rs approaches for acute systemic toxicity testing. *Toxicological Sciences*, 116, 382-396.
- SEILKOP, S. K. & OLLER, A. R. 2003. Respiratory cancer risks associated with low-level nickel exposure: an integrated assessment based on animal, epidemiological, and mechanistic data. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 37, 173-190.
- SEKLER, I., SENSI, S. L., HERSHFINKEL, M. & SILVERMAN, W. F. 2007. Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Molecular medicine*, 13, 337-343.
- SELVARAJ, V., YEAGER-ARMSTEAD, M. & MURRAY, E. 2012. Protective and antioxidant role of selenium on arsenic trioxide-induced oxidative stress and genotoxicity in the fish hepatoma cell line PLHC-1. *Environmental toxicology and chemistry*, 31, 2861-2869.
- SENNEQUIER, N. & VADON-LE GOFF, S. 1998. Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO): mécanisme, régulation et contrôle. *MS. Médecine sciences*, 14, 1185-1195.
- SETH, R., CORNIOLA, R. S., GOWER-WINTER, S. D., MORGAN JR, T. J., BISHOP, B. & LEVENSON, C. W. 2015. Zinc deficiency induces apoptosis via mitochondrial p53- and caspase-dependent pathways in human neuronal precursor cells. *Journal of trace elements in medicine and biology*, 30, 59-65.
- SHARMA, R. K. & AGARWAL, A. 2004. Role of reactive oxygen species in gynecologic diseases. *Reproductive medicine and Biology*, 3, 177-199.
- SHENNAN, A. & JONES, B. The cervix and prematurity: aetiology, prediction and prevention. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine, 2004. Elsevier, 471-479.
- SHI, H., NOGUCHI, N. & NIKI, E. 1999. Comparative study on dynamics of antioxidative action of α -tocopheryl hydroquinone, ubiquinol, and α -tocopherol against lipid peroxidation. *Free radical biology and medicine*, 27, 334-346.
- SIDHU, P., GARG, M. & DHAWAN, D. 2004. Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 150, 199-209.
- SIGNORINI, C., DE FELICE, C., DURAND, T., OGER, C., GALANO, J.-M., LEONCINI, S., PECORELLI, A., VALACCHI, G., CICCOLI, L. & HAYEK, J. 2013. Isoprostanes and 4-hydroxy-2-nonenal: markers or mediators of disease? Focus on Rett syndrome as a model of autism spectrum disorder. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2013.
- SIMONCINI, T., HAFEZI-MOGHADAM, A., BRAZIL, D. P., LEY, K., CHIN, W. W. & LIAO, J. K. 2000. Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature*, 407, 538-541.
- SINGH, A. K., CHATTOPADHYAY, R., CHAKRAVARTY, B. & CHAUDHURY, K. 2013. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reproductive Toxicology*, 42, 116-124.
- SINGH, L., AGARWAL, P., ANAND, M. & TANEJA, A. 2016. Toxic and essential metals in placenta and its relation with lipid peroxides/glutathione status in pre-term and full-term deliveries. *Asian Journal of Medical Sciences*, 7, 34-39.
- ŞLENCU, B. G. 2021. Selenium protection against cadmium and lead-induced oxidative stress. *Toxicology*. Elsevier.
- SMIALOWICZ, R. J., ROGERS, R. R., ROWE, D. G., RIDDLE, M. M. & LUEBKE, R. W. 1987. The effects of nickel on immune function in the rat. *Toxicology*, 44, 271-281.
- SMITH, A. F., LONGPRE, J. & LOO, G. 2012. Inhibition by zinc of deoxycholate-induced apoptosis in HCT-116 cells. *Journal of Cellular Biochemistry*, 113, 650-657.
- SOHAL, R., SVENSSON, I. & BRUNK, U. 1990. Hydrogen peroxide production by liver mitochondria in different species. *Mechanisms of ageing and development*, 53, 209-215.

- SOLOMONS, N. W., VITERI, F., SHULER, T. R. & NIELSEN, F. H. 1982. Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *The Journal of nutrition*, 112, 39-50.
- SONG, R. X.-D., MCPHERSON, R. A., ADAM, L., BAO, Y., SHUPNIK, M., KUMAR, R. & SANTEN, R. J. 2002. Linkage of rapid estrogen action to MAPK activation by ER α -Shc association and Shc pathway activation. *Molecular endocrinology*, 16, 116-127.
- SONG, X., KENSTON, S. S. F., KONG, L. & ZHAO, J. 2017. Molecular mechanisms of nickel induced neurotoxicity and chemoprevention. *Toxicology*, 392, 47-54.
- SOUDANI, N., AMARA, I. B., SEFI, M., BOUDAWARA, T. & ZEGHAL, N. 2011. Effects of selenium on chromium (VI)-induced hepatotoxicity in adult rats. *Experimental and toxicologic pathology*, 63, 541-548.
- SPENCER, T. & BAZER, F. 2004. Uterine and placental factors regulating conceptus growth in domestic animals. *Journal of animal science*, 82, E4-E13.
- SPENCER, T. E., JOHNSON, G. A., BURGHARDT, R. C. & BAZER, F. W. 2004. Progesterone and placental hormone actions on the uterus: insights from domestic animals. *Biology of Reproduction*, 71, 2-10.
- STADLER, J. 2014. Toxicologie de la reproduction: intérêt et interprétation. *Therapies*, 69, 25-30.
- STORENG, R. & JONSEN, J. 1981. Nickel toxicity in early embryogenesis in mice. *Toxicology*, 20, 45-51.
- SU, L., DENG, Y., ZHANG, Y., LI, C., ZHANG, R., SUN, Y., ZHANG, K., LI, J. & YAO, S. 2011. Protective effects of grape seed procyanidin extract against nickel sulfate-induced apoptosis and oxidative stress in rat testes. *Toxicology mechanisms and methods*, 21, 487-494.
- ŠULINSKIENĖ, J., BERNOTIENĖ, R., BARANAUSKIENĖ, D., NAGINIENĖ, R., STANEVIČIENĖ, I., KAŠAUSKAS, A. & IVANOV, L. 2019. Effect of zinc on the oxidative stress biomarkers in the brain of nickel-treated mice. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2019.
- SUMMERS, B. L., ROFE, A. M. & COYLE, P. 2009. Dietary zinc supplementation throughout pregnancy protects against fetal dysmorphology and improves postnatal survival after prenatal ethanol exposure in mice. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 33, 591-600.
- SUN, H., SHAMY, M. & COSTA, M. 2013. Nickel and epigenetic gene silencing. *Genes*, 4, 583-595.
- SUN, H., WU, W., GUO, J., XIAO, R., JIANG, F., ZHENG, L. & ZHANG, G. 2016. Effects of nickel exposure on testicular function, oxidative stress, and male reproductive dysfunction in *Spodoptera litura* Fabricius. *Chemosphere*, 148, 178-187.
- SUNDE, R., BOWMAN, B. & RUSSELL, R. 2006. Present Knowledge in Nutrition. *Washington, DC, International Life Sciences Institute*.
- SUNDERMAN JR, F. W. 1989. Mechanisms of nickel carcinogenesis. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 1-12.
- SUNDERMAN JR, F. W. 1993. Biological monitoring of nickel in humans. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 34-38.
- SUNDERMAN JR, F. W., DINGLE, B., HOPFER, S. M. & SWIFT, T. 1988. Acute nickel toxicity in electroplating workers who accidentally ingested a solution of nickel sulfate and nickel chloride. *American journal of industrial medicine*, 14, 257-266.
- SUNDERMAN JR, F. W., SHEN, S. K., MITCHELL, J. M., ALLPASS, P. R. & DAMJANOV, I. 1978. Embryotoxicity and fetal toxicity of nickel in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 43, 381-390.

- SZAKMARY, E., MORVAI, V., NARAY, M. & UNGVÁRY, G. 1995. Haemodynamic effect of nickel chloride in pregnant rats. *Acta Physiologica Hungarica*, 83, 3-12.
- SZEGO, C. M. & DAVIS, J. S. 1967. Adenosine 3', 5'-monophosphate in rat uterus: acute elevation by estrogen. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 58, 1711.
- TALEB-SENOUCI, D., GHOMARI, H., KROUF, D., BOUDERBALA, S., PROST, J., LACAÏLLE-DUBOIS, M. & BOUCHENAK, M. 2009. Antioxidant effect of *Ajuga reptans* aqueous extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytomedicine*, 16, 623-631.
- TANEJA, S. & KAUR, R. 1990. Pathology of ovary, uterus, vagina and gonadotrophs of female mice fed on Zn-deficient diet. *Indian journal of experimental biology*, 28, 1058-1065.
- TANG, K., LI, J., YIN, S., GUO, H., DENG, J. & CUI, H. 2014. Effects of nickel chloride on histopathological lesions and oxidative damage in the thymus. *Health*, 6, 2875.
- TESHIMA, Y., TAKAHASHI, N., NISHIO, S., SAITO, S., KONDO, H., FUKUI, A., AOKI, K., YUFU, K., NAKAGAWA, M. & SAIKAWA, T. 2013. Production of Reactive Oxygen Species in the Diabetic Heart—Roles of Mitochondria and NADPH Oxidase—. *Circulation Journal*, CJ-13-1187.
- THAYER, J. S. 1975. A Review of: "Selenium. RA Zingaro WC Cooper, Van Nostrand Reinhold, New York, 1974, xvii+ 835, \$47.50.". Taylor & Francis.
- TIAN, X., ANTHONY, K., NEUBERGER, T. & DIAZ, F. J. 2014. Preconception zinc deficiency disrupts postimplantation fetal and placental development in mice. *Biology of Reproduction*, 90, 83, 1-12.
- TIKARE .SWATI N, Y. S., GUPTA.A.D, DHUNDASI.S.A, 2013. Protective effect of α -tocopherol against hematotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by nickel sulfate in male albino rats
Indian j physiol pharmacol, 57, 280-292.
- TIKARE, S. N., YENDIGERI, S., GUPTA, A. D., DHUNDASI, S. A. & DAS, K. K. 2013. Protective effect of α -tocopherol against hematotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by nickel sulfate in male albino rats
Indian J Physiol Pharmacol, 57, 280-292.
- TISSIER, M. 2011. *Contribution à l'étude du stress oxydant chez le chien de cross canin*. Thèse Méd. Vét., Lyon.
- TOPAL, A., ATAMANALP, M., ORUÇ, E., HALIÇI, M. B., ŞİŞECİOĞLU, M., EROL, H. S., GERGIT, A. & YILMAZ, B. 2015. Neurotoxic effects of nickel chloride in the rainbow trout brain: assessment of c-Fos activity, antioxidant responses, acetylcholinesterase activity, and histopathological changes. *Fish Physiology and Biochemistry*, 41, 625-634.
- TUBEK, S. 2007. Selected zinc metabolism parameters in premenopausal and postmenopausal women with moderate and severe primary arterial hypertension. *Biological trace element research*, 116, 249-255.
- UNDERWOOD, E. 1977. Trace elements in human and animal nutrition Academic Press. New York, 456.
- VAISSAIRE, J. 1977. *Sexualité et reproduction des mammifères domestiques de laboratoire-Paris: Edition maloine*.
- VAKTSKJOLD, A., TALYKOVA, L. V., CHASHCHIN, V. P., NIEBOER, E., THOMASSEN, Y. & ODLAND, J. Ø. 2006. Genital malformations in newborns of female nickel-refinery workers. *Scandinavian journal of work, environment & health*, 41-50.
- VALKO, M., LEIBFRITZ, D., MONCOL, J., CRONIN, M. T., MAZUR, M. & TELSER, J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 39, 44-84.

- VALKO, M., RHODES, C., MONCOL, J., IZAKOVIC, M. & MAZUR, M. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160, 1-40.
- VALLEE, B. L. & FALCHUK, K. H. 1993. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological reviews*, 73, 79-118.
- VAMECQ, J., VALLÉE, L., STORME, L., GELÉ, P. & BORDET, R. 2004. Les acteurs immédiats du stress oxydatif. *La lettre du pharmacologue*, 18, 16-23.
- VAN DAEL, P., DAVIDSSON, L., MUÑOZ-BOX, R., FAY, L. B. & BARCLAY, D. 2001. Selenium absorption and retention from a selenite-or selenate-fortified milk-based formula in men measured by a stable-isotope technique. *British journal of nutrition*, 85, 157-163.
- VAN ROYEN, M. E., VAN CAPPELLEN, W. A., DE VOS, C., HOUTSMULLER, A. B. & TRAPMAN, J. 2012. Stepwise androgen receptor dimerization. *Journal of cell science*, 125, 1970-1979.
- WAAL, H. 1999. The mineral nutrition of livestock (3rd edn)—EJ Underwood & NF Suttle (eds). Taylor & Francis.
- WADDELL, B. J., HISHEH, S., DHARMARAJAN, A. & BURTON, P. J. 2000. Apoptosis in rat placenta is zone-dependent and stimulated by glucocorticoids. *Biology of Reproduction*, 63, 1913-1917.
- WANG, L., KOURTIS, A. P., ELLINGTON, S., LEGARDY-WILLIAMS, J. & BULTERYYS, M. 2013. Safety of tenofovir during pregnancy for the mother and fetus: a systematic review. *Clinical Infectious Diseases*, 57, 1773-1781.
- WEBB, M. & SAMARAWICKRAMA, G. 1981. Placental transport and embryonic utilization of essential metabolites in the rat at the teratogenic dose of cadmium. *Journal of Applied Toxicology*, 1, 270-277.
- WEBSTER, W. S. 1979. Cadmium-induced fetal growth retardation in mice and the effects of dietary supplements of zinc, copper, iron and selenium. *The Journal of nutrition*, 109, 1646-1651.
- WECKBECKER, G. & CORY, J. G. 1988. Ribonucleotide reductase activity and growth of glutathione-depleted mouse leukemia L1210 cells in vitro. *Cancer letters*, 40, 257-264.
- WEIKUM, E. R., KNUESEL, M. T., ORTLUND, E. A. & YAMAMOTO, K. R. 2017. Glucocorticoid receptor control of transcription: precision and plasticity via allostery. *Nature reviews Molecular cell biology*, 18, 159-174.
- WENG, Z., LIU, Z., ZHANG, S., TAO, H. & JI, X. 2017. Zinc protection in fetal rats for maternal mercury exposure-induced growth retardation is probably associated with S100B expression. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 43, 73-77.
- WESTERMARCK, T., RAUNU, P., KIRJARINTA, M. & LAPPALAINEN, L. 1977. Selenium content of whole blood and serum in adults and children of different ages from different parts of Finland. *Acta pharmacologica et toxicologica*, 40, 465-475.
- WHIRLEDGE, S. & CIDLOWSKI, J. A. 2019. Steroid hormone action. *Yen and Jaffe's Reproductive Endocrinology*. Elsevier.
- WHO 2000. *Air quality guidelines for Europe*, Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- WŁODARCZYK, B., MINTA, M., BIERNACKI, B., SZKODA, J. & ŻMUDZKI, J. 2000. Selenium protection against cadmium toxicity in hamster embryos. *Polish Journal of Environmental Studies*, 9, 323-327.
- WOLFFRAM, S., BERGER, B., GRENACHER, B. & SCHARRER, E. 1989. Transport of selenoamino acids and their sulfur analogues across the intestinal brush border membrane of pigs. *The Journal of nutrition*, 119, 706-712.
- YANG, G., WANG, S. Z., ZHOU, R. & SUN, S. 1983. Endemic selenium intoxication of humans in China. *The American journal of clinical nutrition*, 37, 872-881.

- YANG, S., ZHANG, Z., HE, J., LI, J., ZHANG, J., XING, H. & XU, S. 2012. Ovarian toxicity induced by dietary cadmium in hen. *Biological trace element research*, 148, 53-60.
- YAO, Y., LU, Y., CHEN, W.-C., JIANG, Y., CHENG, T., MA, Y., LU, L. & DAI, W. 2014. Cobalt and nickel stabilize stem cell transcription factor OCT4 through modulating its sumoylation and ubiquitination. *PloS one*, 9, e86620.
- YÜKSEL, M., NAZİROĞLU, M. & ÖZKAYA, M. O. 2016. Long-term exposure to electromagnetic radiation from mobile phones and Wi-Fi devices decreases plasma prolactin, progesterone, and estrogen levels but increases uterine oxidative stress in pregnant rats and their offspring. *Endocrine*, 52, 352-362.
- ZACHARA, B. 2016. Selenium in pregnant women: Mini review. *J. Nutr. Food Sci*, 6, 1-7.
- ZACHARA, B. A. 2018. Selenium in complicated pregnancy. a review. *Advances in clinical chemistry*, 86, 157-178.
- ZELKO, I. N., MARIANI, T. J. & FOLZ, R. J. 2002. Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free radical biology and medicine*, 33, 337-349.
- ZHAN, Y., ZHANG, G., WANG, X., QI, Y., BAI, S., LI, D., MA, T., SARTOR, O., FLEMINGTON, E. K. & ZHANG, H. 2017. Interplay between cytoplasmic and nuclear androgen receptor splice variants mediates castration resistance. *Molecular Cancer Research*, 15, 59-68.
- ZHANG, L., SEDYKH, A., TRIPATHI, A., ZHU, H., AFANTITIS, A., MOUCHLIS, V. D., MELAGRAKI, G., RUSYN, I. & TROPSHA, A. 2013. Identification of putative estrogen receptor-mediated endocrine disrupting chemicals using QSAR-and structure-based virtual screening approaches. *Toxicology and applied pharmacology*, 272, 67-76.
- ZHANG, N., CHEN, M., LI, J., DENG, Y., LI, S.-L., GUO, Y.-X., LI, N., LIN, Y., YU, P. & LIU, Z. 2019a. Metal nickel exposure increase the risk of congenital heart defects occurrence in offspring: A case-control study in China. *Medicine*, 98.
- ZHANG, W., WU, T., ZHANG, C., LUO, L., XIE, M. & HUANG, H. 2017. Cadmium exposure in newborn rats ovary induces developmental disorders of primordial follicles and the differential expression of SCF/c-kit gene. *Toxicology letters*, 280, 20-28.
- ZHANG, X., GAN, X., E, Q., ZHANG, Q., YE, Y., CAI, Y., HAN, A., TIAN, M., WANG, Y. & WANG, C. 2019b. Ameliorative effects of nano-selenium against NiSO₄-induced apoptosis in rat testes. *Toxicology mechanisms and methods*, 29, 467-477.
- ZHENG, G., ZHONG, H., GUO, Z., WU, Z., ZHANG, H., WANG, C., ZHOU, Y. & ZUO, Z. 2014. Levels of heavy metals and trace elements in umbilical cord blood and the risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Biological trace element research*, 160, 437-444.
- ZHOU, Y.-J., HUANG, H.-R., ZHOU, J. & WANG, L.-Q. 2018. Beta-cypermethrin exposure affects female reproduction by enhancing oxidative stress in mice uterine tissue. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 98, 284-290.
- ZHOU, Y., QIU, Y., HE, J., CHEN, X., DING, Y., WANG, Y. & LIU, X. 2013a. The toxicity mechanism of sodium fluoride on fertility in female rats. *Food and chemical toxicology*, 62, 566-572.
- ZHOU, Y., ZHANG, H., HE, J., CHEN, X., DING, Y., WANG, Y. & LIU, X. 2013b. Effects of sodium fluoride on reproductive function in female rats. *Food and chemical toxicology*, 56, 297-303.
- ZHU, Z., KIMURA, M. & ITOKAWA, Y. 1993. Effect of selenium and protein deficiency on selenium and glutathione peroxidase in rats. *Biological trace element research*, 36, 15-23.
- ZOU, L., SU, L., SUN, Y., HAN, A., CHANG, X., ZHU, A., LIU, F., LI, J. & SUN, Y. 2017. Nickel sulfate induced apoptosis via activating ROS-dependent mitochondria and

endoplasmic reticulum stress pathways in rat Leydig cells. *Environmental toxicology*, 32, 1918-1926.

ZWOLAK, I. 2019. The Role of Selenium in Arsenic and Cadmium Toxicity: an Updated Review of Scientific Literature. *Biological trace element research*, 1-20.