

SOMMAIRE

Introduction

PREMIERE PARTIE ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Généralités	1
1.1 Définition du Nickel	1
1.2 Origine et histoire de Nickel.....	1
1.3 Utilisations du nickel	4
2. Métabolisme de Nickel	5
2.1 Voies d'absorption du Nickel	5
2.1.1 <i>Absorption respiratoire</i>	5
2.1. 2 <i>Absorption orale</i>	5
2.1. 3 <i>Absorption cutanée</i>	6
2.2 Distribution du nickel dans les tissus	6
2.2.1 <i>Exposition respiratoire</i>	6
2.2.2 <i>Exposition orale</i>	6
2.3 Élimination du Nickel.	7
2.4 Capture cellulaire du nickel	7
2.5 Le mécanisme d'action du Nickel.....	8
3. Effets du Nickel sur l'organisme.....	10
3.1 <i>Effets du nickel sur les reins</i>	10
3.2 <i>Effets du Nickel sur le Système hépatique</i>	11
3.3 <i>Effets du Nickel sur le système endocrinien</i>	12
3.4 <i>Effets du Nickel sur les paramètres érythropoïétiques</i>	12
3.5 <i>Effets du Nickel sur le Système cardiovasculaire</i>	12
3. 6 <i>Effet du Nickel sur le poids corporel</i>	13
3. 7 <i>Effets du Nickel sur le système immunitaire</i>	13
3. 8 <i>Effets du Nickel sur l'appareil respiratoire</i>	14
3. 9 <i>Cancérogénicité du Nickel</i>	15
3.10 <i>Mutagénicité, et génotoxicité du Nickel</i>	15
3.11 <i>Effets de Nickel sur la reproduction</i>	17
3. 11. 1 Effets de Nickel sur la reproduction chez le mâle	17
3. 11. 2 Effets de Nickel sur la reproduction chez la femelle	17
3.11. 3 Transfert transplacentaire du Nickel	18
3.11. 4 Effets de Nickel sur le fœtus	18

3.1.1 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de globules rouges	
chez la rate gestante	30
3.1.1.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante.....</i>	30
3.1.1.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante.....</i>	30
3.1.1.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante</i>	30
3.1.2 Effets du chlorure de nickel sur le taux d'hématocrite	
chez la rate gestante	33
3.1.2.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante</i>	33
3.1.2.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante.....</i>	33
3.1.2.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante</i>	33
3.1.3 Effets du chlorure de nickel sur le taux d'hémoglobine	
chez la rate gestante	36
3.1.3.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante</i>	36
3.1.3.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante</i>	36
3.1.3.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante</i>	36
3.1.4 Effets du chlorure de nickel sur le taux VGM chez la rate	
gestante	39
3.1.4.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux VGM chez la rate gestante.....</i>	39
3.1.4.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le taux de VGM chez la rate gestante</i>	39
3.1.4.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le taux de VGM chez la rate gestante</i>	39
3.1.5 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de plaquettes	
sanguines chez la rate gestante	42
3.1.5.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante</i>	42
3.1.5.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante</i>	42
3.1.5.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante</i>	42

Chapitre 2 : 3.2 Effets de chlorure de nickel sur la leucopoièse

3.2.1 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de globules blancs

chez la rate gestante	45
3.2.1.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante	45
3.2.1.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante	45
3.2.1.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante	45
3.2.2 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de lymphocytes	
chez la rate gestante	48
3.2.2.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante	48
3.2.2.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante	48
3.2.2.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante	48
3.2.3 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de granulocytes	
chez la rate gestante	51
3.2.3.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante.....	51
3.2.3.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante	51
3.2.3.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante	51
3.2.4 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de Monocytes	
chez la rate gestante	54
3.2.4.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante	54
3.2.4.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante	54
3.2.4.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante	54

ÉTUDE DES PARAMÈTRES BIOCHIMIQUES

Chapitre 3: 3.3 Effets du chlorure de Nickel sur les paramètres biochimiques du sang

3.3.1 Effets du chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante	57
---	----

3.3.1.1	<i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante</i>	57
3.3.1.2	<i>Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante</i>	57
3.3.1.3	<i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante</i>	57
3.3.2	Effets du chlorure de nickel sur les concentrations plasmatique en urée chez la rate gestante	60
3.3.2.1	<i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate</i>	60
3.3.2.2	<i>Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate gestante</i>	60
3.3.2.3	<i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate gestante</i>	60
3.3.3	Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en créatinine chez la rate gestante	63
3.3.3.1	<i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en créatinine chez la rate gestante</i>	63
3.3.3.2	<i>Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en créatinine chez la rate gestante</i>	63
3.3.3.3	<i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en créatinine chez la rate gestante</i>	63
3.3.4	Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en cholestérol chez la rate gestante	66
3.3.4.1	<i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en cholestérol chez la rate gestante</i>	66
3.3.4.2	<i>Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en cholestérol chez la rate gestante</i>	66
3.3.4.3	<i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en cholestérol chez la rate gestante</i>	66
3.3.5	Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en triglycérides chez la rate gestante	69
3.3.5.1	<i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en triglycérides chez la rate gestante.....</i>	69
3.3.5.2	<i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en triglycérides chez la rate gestante</i>	69
3.3.5.3	<i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en triglycérides chez la rate gestante</i>	69

3.3.3.6 Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en TGO chez la rate gestante	72
3.3.6.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en TGO e chez la rate gestante</i>	<i>72</i>
3.3.6.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en TGO chez la rate gestante</i>	<i>72</i>
3.3.6.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en TGO chez la rate gestante</i>	<i>72</i>
3.3.7 Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en TGP chez la rate gestante	75
3.3.7.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en TGP e chez la rate gestante</i>	<i>75</i>
3.3.7.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en TGO chez la rate gestante</i>	<i>75</i>
3.3.7.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en TGP chez la rate gestante</i>	<i>75</i>

ÉTUDE HISTOLOGIQUE

Chapitre 4:3.4 effets du chlorure de Nickel sur les tissus métaboliques et reproducteurs

3.4.1 <i>Les ovaires</i>	<i>78</i>
3.4.2 <i>Le placenta</i>	<i>81</i>
3.4.3 <i>Le foie</i>	<i>84</i>
3.4.4 <i>Le rein</i>	<i>87</i>

ÉTUDE SUR LE DÉVELOPPEMENT

Chapitre 5: 3.5 Effets du chlorure de nickel sur les paramètres de reproduction chez la rate gestante

3.5.1 Effets du chlorure de nickel sur les paramètres de reproduction chez la rate gestante	90
3.5.1.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le poids chez la rate mère gestante.....</i>	<i>90</i>
3.5.1.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le poids chez la mère gestante.....</i>	<i>90</i>
3.5.1.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le poids chez la mère gestante.....</i>	<i>90</i>

3.5.2. Effets du chlorure de nickel sur le nombre d'avortements chez la rate gestante	
3.5.2.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre d'avortements chez la rate gestante.....</i>	93
3.5.2.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre d'avortements chez la rate gestante.....</i>	93
3.5.2.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre d'avortements chez la rate gestante.....</i>	93
3.5.3. Effets du chlorure de nickel sur le nombre de fœtus	95
3.5.3.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de fœtus.....</i>	95
3.5.3.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de fœtus</i>	95
3.5.3.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de fœtus</i>	95
3.5.4. Effets du chlorure de nickel administré le poids corporel des fœtus.....	97
3.5.4.1 <i>Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le poids corporel des foetus.....</i>	97
3.5.4.2 <i>Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le poids corporel des fœtus.....</i>	97
3.5.4.3 <i>Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson le poids corporel des fœtus.....</i>	97
Discussion.....	99
Conclusion et perspectives.....	102
Références bibliographiques.....	104

LISTE DES ABREVIATIONS

4-AP	Amino-4 phénazon
ALAT	Alanine aminotransférase
AST	Aspartate aminotransférase
ADN	Acide – désoxyribose - nucléique
ADP- ribose	Adénosine -diphosphate-ribose
ATPase	Adénosine - triphosphatase
CHE	Cholestérol-estérase
CHOD	cholestérol- oxydase
CH₂O	Formol
EDTA	Acide éthylènediamine tétraacétique
GH	Growth hormone
GK	glycérol kinase
GOD	Glucose oxydase
GPO	glycérol-3-phosphate oxydase
H₂O₂	Eau oxygénée
HE	Hématoxyline éosine
Hsp72	Protéines de stress
IgG, IgA et IgM IgE	Immunoglobulines sériques (G, A, M, E)
LH	Hormone lutéinisante
MDA	Malondialdéhyde
MT	Métallothionéines
NaClO	Hypochlorite
NAG	N-acetyl- β -D-glucosaminidase
(NH₄)⁺²	Ammoniac
Ni	Nickel
NiCl₂	Chlorure de Nickel
NiCl₂6H₂O	Chlorure de Nickel hexa hydraté
NK	Cellules tueuses naturelles
POD	Peroxydase
Se	Sélénium
SOD	Superoxyde dismutase
TGO	Glutamo-oxalo –transférase
TGP	Glutamo-pyruvique transférase
VGM	Volume globulaire moyen
cNOS	Nitric- oxide –synthétase constitutive
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique

Introduction

Le Nickel est un polluant environnemental potentiellement carcinogène. Il est utilisé dans la fabrication des batteries de nickel-cadmium et dans les raffineries de Nickel. Il a de ce fait, des impacts néfastes sur les végétaux, les produits de consommations courantes et notamment sur la santé animale et humaine. L'exposition au Nickel peut provoquer des effets toxiques sur de nombreux tissus en l'occurrence les reins, le foie, les poumons, et sur l'hématopoïèse, la reproduction mâle et femelle et sur le développement.

De plus, du fait de la perméabilité de la barrière placentaire, le Nickel sanguin ionisé subit un passage transplacentaire expliquant le risque d'intoxication fœtale lorsque la mère est exposée, ce qui entraîne des effets tératogènes, avec augmentation de la fréquence des résorptions embryonnaires et des mortinatalités, la réduction du poids des nouveau-nés viables et l'augmentation de l'incidence des malformations.

Ainsi dans cette étude nous nous proposons d'étudier les effets nocifs du chlorure de Nickel administré à différentes doses et par différentes voies sur le développement embryonnaire chez la rate gestante wistar, en parallèle une étude est réalisée pour l'évaluation des effets du chlorure de Nickel sur l'érythropoïèse, la leucopoïèse, la glycémie, l'urémie, la créatininémie, les triglycérides, le cholestérol, certaines enzymes hépatiques : TGO (*Glutamo-oxalo-transférase*), TGP (*Glutamo-pyruvique transférase*), les tissus métaboliques et reproducteurs.

1. Généralités

1.1 Définition du Nickel

Le nickel est une substance que l'on retrouve dans le milieu naturel, essentiellement dans les minerais sulfurés extraits des sous-sols et dans les minéraux silicatés se trouvant en surface. Dans l'environnement, le nickel est surtout combiné à l'oxygène (oxydes) et au soufre (sulfures). La croûte terrestre contient environ 0,009 % de nickel dans les minerais sulfurés, arséniurés, antimoniurés, oxydés et silicatés. De plus, le nickel est présent dans l'air, dans les particules en suspension, après avoir été rejeté par des activités humaines ou des phénomènes naturels, comme les éruptions volcaniques, les incendies de forêts et les météorites provenant de la haute atmosphère (*Duke, 1980a*).

Le nickel pur est un métal blanc brillant et dur utilisé couramment pour fabriquer des alliages de métaux solides et durables. On retrouve ce métal dans de nombreux objets courants, comme les casseroles inoxydables, les pièces de monnaie et les piles rechargeables.

1.2 Origine et histoire de Nickel

Le chimiste suédois *Alex Cronstedt* a été le premier à isoler le Nickel en 1751, le nickel est connu de l'homme depuis des millénaires. Les hommes préhistoriques se servaient déjà du nickel contenu dans les météorites pour réaliser des objets usuels. Avant le début de notre ère, il entra dans la fabrication de pièces de monnaie sous la forme de cupronickel. Le mot de nickel vient de l'allemand. Il se décompose en fait en deux termes : Nickel qui se rapporte directement au métal et Kupfer dont la traduction littérale est : "petit nain de légende". Le nickel a reçu cette dénomination des mineurs saxons qui le découvrirent. Il fut dans le même temps, qualifié de cuivre du diable car ces mineurs ne parvinrent pas à le traiter, le confondant avec l'oxyde de cuivre qui lui ressemble beaucoup. C'est seulement vers 1865 que les français *Garnier et Heurtaux* découvrirent les ressources minières de la Nouvelle-Calédonie. Cette découverte marqua le début de la métallurgie moderne du nickel.

Tab.1 Propriétés de nickel. D'après (Cotton et Wilkinson 1988; Nieboer et al., 1988)

Symbole chimique	Ni
Numéro atomique	28
Masse atomique	58,71
Structure cristalline	cubique à face centrée (a = 0,352 nm)
Densité (à 20°C)	8,902 g/cm³
Température de fusion	1452°C
Température d'ébullition	2732°C
Résistivité électrique à 20°C	6,9 μ ohm.cm
Conductibilité thermique à 0-100°C	90,9 W / (m.K)
Configuration électronique	[2, 8,8] 3d8 4s2
Isotopes	de 56 à 66
<p>A l'état naturel, le nickel est un mélange de 5 isotopes stables (58, 60, 61,62 et 64) et de 6 autres instables.</p>	

Tab.2 Propriétés physiques et chimiques des composés de Nickel. D'après Kirk (1981)

	Formule Numéro CAS*	Masse molaire	Point de fusion °C	Point d'ébulli- tion °C sous p. atm.	Densité g/cm ³	Solubilité
Nickel métal	Ni 7440-02-0	58,69	1 455	2 730	8,9	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques. Se dissout lentement dans les acides forts.
Oxyde de nickel	NiO 1313-99-1	74,69	1 984	—	6,67	Pratiquement insoluble dans l'eau (de l'ordre de 0,1 mg/100 ml à 20 °C). Soluble dans les acides et dans l'ammoniaque.
Hydroxyde de nickel	Ni(OH) ₂ 12054-48-7	92,70	230 déc.	—	4,15	Très peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 10 mg/100 ml à 20 °C). Soluble dans les acides et dans l'ammoniaque.
Carbonate de nickel	NiCO ₃ 3333-67-3	118,72	déc.	—	2,6	Très peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 10 mg/100 ml à 20 °C). Soluble dans les acides.
Carbonate basique de nickel hydraté	2NiCO ₃ · 3Ni(OH) ₂ · 4H ₂ O 65405-96-1	587,57	déc.	—	—	Insoluble dans l'eau. Soluble dans les acides et dans l'ammoniaque.
Chlorure de nickel hexahydraté	NiCl ₂ · 6H ₂ O 7718-54-9	237,69	—	—	—	Très soluble dans l'eau (254 g/100 ml à 20 °C). Soluble dans l'éthanol et dans l'éthylène glycol.
Nitrate de nickel hexahydraté	Ni(NO ₃) ₂ · 6H ₂ O 13138-45-9	290,79	56,7	136,7	2,05	Très soluble dans l'eau (238 g/100 ml à 0 °C). Soluble dans l'éthanol et dans l'éthylène glycol.
Sulfate de nickel hexahydraté	NiSO ₄ · 6H ₂ O 7786-81-4	262,84	tr.53,3	-6H ₂ O à 103	2,07	Facilement soluble dans l'eau (65 g/100 ml à 0 °C). Soluble dans l'éthanol et le méthanol.

1.3 Utilisations du nickel

Comme de nombreux autres métaux, les applications du nickel à l'état pur sont beaucoup moins importantes que celles sous forme d'alliage avec d'autres composants.

Ainsi, le nickel est utilisé pour la fabrication de plus de 300 000 produits repartis entre les secteurs industriels, militaires, des transports, de la marine, de l'architecture et des produits destinés au public.

Selon ***Chiffolleau (2001)*** le principal secteur d'utilisation du nickel correspond aux aciers inoxydables (62%). Il entre également dans la composition de nombreux alliages en raison de ses caractéristiques de dureté et de résistance à la corrosion (12%). Les autres formes d'utilisation sont les traitements de surfaces (10%), les batteries nickel-cadmium et les catalyseurs nickel-aluminium (***Caplat, 2001***). De plus l'exploitation minière, la fonte, l'affinage de métaux, la production d'alliages et le recyclage de métaux, le nickel et ses principaux composés sont utilisés dans une vaste gamme d'applications industrielles dans les secteurs de la fabrication d'automobiles et de la construction navale ainsi que dans les industries électrique, pétrolière, alimentaire et chimique. Le nickel est également employé dans la production d'alliages non ferreux utilisés par exemple dans la fabrication de pièces de monnaie, d'outils, de bijoux, d'ustensiles de cuisine. De plus, cet élément est utilisé dans la fabrication de pigments minéraux pour métaux et céramiques ainsi que pour réaliser des revêtements électrolytiques des métaux (nickelage) (***Kirk, 1981***).

2. Métabolisme du Nickel

Dans le sérum, le nickel est lié à l'albumine, la L-histidine et l' α 2- macroglobuline. Chez les humains, les rats et les bovins, la fixation du nickel à l'albumine sérique se réalise au niveau d'un résidu histidine (*Hendel et Sunderman 1972; Sarkar, 1984*). Les chiens ne possèdent pas ce site de fixation et la majorité du nickel dans le sérum (plus de 85 %) n'est pas lié aux protéines (*Sunderman et Oskarsson .,1991*).

2.1 Voies d'absorption du Nickel

L'absorption du nickel est directement corrélée avec la solubilité des composés, les plus solubles étant les mieux absorbés par les tractus pulmonaire et digestif, et moins par la peau (*Ishimatsu et al., 1995*).

2.1.1 Absorption respiratoire

Le nickel et ses composés sont absorbés par les voies respiratoires. Environ 20 à 35 % du nickel inhalé sous forme de composés peu solubles sont absorbés dans le sang à partir des voies respiratoires. Les composés solubles du nickel tels que le chlorure, et le sulfate de Nickel sont plus facilement absorbés par le tractus respiratoire (*Bennett 1984; Grandjean 1984; Sunderman et Oskarsson 1991*).

2.1.2 Absorption orale

Par voie orale, quarante fois plus de nickel sont absorbées par le tractus gastrointestinal. Le sulfate de nickel administré dans l'eau de boisson est plus facilement absorbé que dans la nourriture (*Sunderman et al., 1989; Ishimatsu et al., 1995*).

La biodisponibilité du nickel est diminuée lorsqu'il est administré dans du lait entier, du café, du thé ou du jus d'orange, et dans la nourriture (*Christensen et Lagesson, 1981*) ou quand l'acide

éthylènediamine tétraacétique (EDTA) est ajouté dans la nourriture. Par contre la biodisponibilité du nickel est augmentée quand il est administré dans des boissons gazeuses (*Solomons et al., 1982*).

2.1.3 Absorption cutanée

L'absorption du nickel existe également par voie cutanée, cette voie est peu significative quantitativement mais importante cliniquement dans la pathogénie de la dermatite de contact (*Lloyd et al., 1980*).

2.2 Distribution du nickel dans les tissus

La distribution du nickel varie selon la voie d'administration (*Nielsen et al.1993*).

2.2.1 Exposition respiratoire

Après une exposition par inhalation les concentrations de nickel sont beaucoup plus élevées dans les poumons que dans le foie et les reins (*English et al., 1981*). En effet, des travailleurs exposés par inhalation au nickel présentent des taux pulmonaires plus élevés que la population générale (*Solomons et al., (1982), Christensen and Lagesson , 1981*). De plus, une étude autopsique d'individus non exposés professionnellement au nickel a montré que les plus fortes concentrations étaient mesurées dans les poumons, puis dans la thyroïde, les glandes surrénales, les reins, le cœur, le cerveau, la rate et le pancréas (*Rezuke et al., 1987*).

2.2.2 Exposition orale

La distribution du nickel après l'exposition des rongeurs par voie orale s'effectue principalement dans les reins, mais aussi au niveau du foie, du cœur, des poumons, du tissu adipeux, du système nerveux périphérique, du cerveau et la moelle osseuse (*Borg et Tjalve, 1988; Jasim et Tjalve 1984, 1986 a et b; Dieter et al., 1988*). De plus, chez l'homme le taux de

Nickel dans le sérum augmente 2.5 -3 heures après l'ingestion des composés solubles de nickel (*Christensen et Lagesson, 1981, Solomons et al. 1982, Sunderman et al. 1989*).

2.3 Élimination du Nickel

Le nickel n'est pas un toxique cumulatif. En effet l'élimination du nickel absorbé se réalise majoritairement par les urines et le nickel non absorbé est excrété dans les fèces cependant, l'excrétion biliaire du nickel peut être quantitativement significative. (*Hassler et al. 1983; Elias et al. 1989; Ghezzi et al. 1989; Angerer et Lehnert 1990; Diamond et al., 1998*).

Par ailleurs, après l'administration intra trachéale, la voie d'élimination du nickel chez les rats dépend de la solubilité des composés. Ainsi, pour les composés solubles tels que le chlorure et le sulfate de nickel environ 70 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 3 jours. Alors que, pour les composés moins solubles tels que l'oxyde et le sulfure de nickel, une grande partie de la dose est excrétée dans les fèces (*Hassler et al. 1983*). Par contre, le chlorure de nickel administré par voie orale à des rats 94 à 97 % est excrété dans les fèces et 3 à 6 % dans les urines (*Ho et Furst, 1973*). Le Nickel peut être aussi éliminé par des voies mineures tels que la sueur, la salive, les sécrétions gastriques, le lait maternel, les menstruations et le placenta (*Grandjean et al., 1989; Dostal et al., 1989*).

2.4 Capture cellulaire du nickel

Le nickel pénètre dans les cellules par l'intermédiaire de 3 différents mécanismes à savoir,

- La capture via les systèmes de transport des ions métalliques.
- Par diffusion des composés du nickel lipophile à travers la membrane.
- Par phagocytose, alors que les solubles ne sont pas phagocytés mais pénètrent dans la cellule par les systèmes de transport ou par diffusion membranaire.

2. 5 *Le mécanisme d'action du Nickel*

Une fois entré dans la cellule, les effets du nickel dépendent de sa solubilisation et des doses présentes d'ions Ni^{2+} , (*Hansen et Stern, 1984 ; Costa et al., 1981*). La capacité de captage par les cellules est directement corrélée à la capacité des dérivés du nickel à élever les taux intracellulaires. Les structures cristallines de NiS sont accumulées dans les vacuoles cytoplasmiques en périphérie du noyau où il se produit une acidification progressive avec dissolution puis relargage de Ni^{2+} à la périphérie du noyau où ont lieu des interactions préférentielles avec les régions hétérochromatiques. Il se forme alors des complexes ADN-protéines et des cassures de brins (*Snow et costa, 1998*). (**Fig. a**).

Une autre interaction est l'inhibition de la transcription des gènes supresseurs de tumeurs consécutive à la méthylation de l'ADN et aux modifications structurales de la chromatine. (*Lee et al., 1995*)

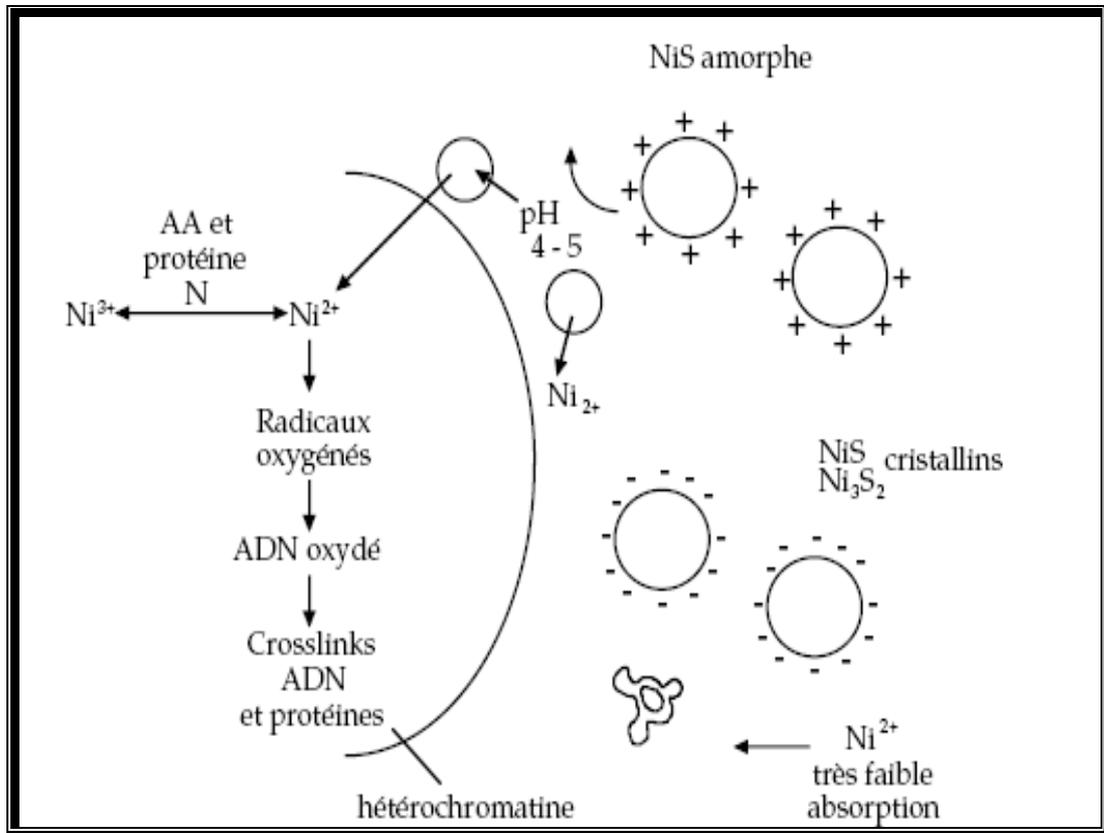


Fig. a: Mécanisme de phagocytose sélective et de dissolution plasmatique des ions Ni^{2+} au noyau et réactifs lors de leur entrée dans le noyau. D'après (Snow et Costa, 1998)

3. Effets du Nickel sur l'organisme

Un certain nombre d'études chez l'homme et chez l'animal suggèrent que l'exposition aux sels de nickel entraîne l'apparition d'effets systémiques sur les reins, le foie, les poumons, la mortalité néonatale et des effets sur le système immunitaire. Le rein et les poumons constituent les principaux organes cibles tant chez l'animal que chez l'homme (*Ambrose et al., 1976 ; Dieter et al., 1988 ; Smith et al., 1993 ; Vyskocil et al., 1994a, 1994b*)

3.1 Effets du nickel sur les reins

L'exposition au Nickel se traduit par le dysfonctionnement de la fonction rénale. Ainsi, l'exposition à de fortes doses de Nickel métallique a provoqué une nécrose des tubules rénaux chez un homme décédé suite à une détresse respiratoire (*Rendall et al., 1994*). De plus, la concentration en Nickel dans l'urine augmente notablement après plusieurs jours d'exposition au Nickel (*Sunderman et al., 1993*). Cette élévation de la teneur en Nickel dans l'urine des travailleurs dans la raffinerie de Nickel est significativement associée à l'augmentation du taux urinaire en β_2 -Micro globuline (*Sunderman et Horak., 1993*). Par ailleurs, chez les femmes et les hommes professionnellement exposés au Nickel soluble, il a été noté une augmentation des teneurs urinaires en protéines totales β_2 -microglobuline, retinol binding protein, de N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), alors que la créatinine semble être plus élevée chez les femmes que chez les hommes hautement exposés au Nickel (*Vyskocil et al., 1994 a*). Ces observations témoignent d'un dysfonctionnement tubulaire tandis que la fonction glomérulaire ne semble pas affectée par le Nickel (*Vyskocil et al., 1994*). D'autre part, une augmentation des taux de la créatininémie et de l'urémie apparaît après le traitement avec le NiCl_2 dans l'eau de boisson, ce qui témoigne de l'installation d'une insuffisance rénale transitoire, confirmée par une altération structurale du rein, ce qui rendrait difficile les fonctions rénales de filtration et de sécrétion tubulaire. Le nickel induit par ailleurs, une baisse de l'expression de la protéine de stress (Hsp72) et de la synthèse des métallothionéines (MT) au niveau des tissus rénaux (*Hfaïedh et al., 2005*). Chez le hamster traité par le Nickel déposé sur la peau, apparaît une augmentation de l'activité de l'ATPase – Mg^{+2} dans les reins (*Mathur et cupa., 1994*) mais n'a aucun effet sur l'activité de la phosphatase acide ou de la glucose- 6- phosphatase. Chez la souris exposée au sulfate de Nickel dans l'eau de boisson,

l'altération du tubule rénal se traduit par une perte des cellules épithéliales tubulaires et la présence de castes hyalines suggérant la perte des protéines. Alors qu'aucun changement n'a été noté concernant les marqueurs de la fonction tubulaire notamment, les teneurs en lactate déshydrogénase urinaire, NAG, β 2-microglobuline (*Vyskocil et al., 1994b*). Ainsi, les rates exposées au sulfate de Nickel dans l'eau de boisson montrent un changement du taux urinaire en albumine à la fois chez la femelle que chez le mâle, alors que la teneur en glucose diminue (*Obone et al., 1999*), aucun changement n'a été rapporté concernant l'activité de γ – Glutamy transcriptase et de NAG ni les altérations histopathologiques. Par ailleurs, *Weisher et al., 1980* ont observé une chute du poids du rein chez les rats exposés au chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson.

3.2 Effets du Nickel sur le Système hépatique

Chez le rat, l'intoxication par le Nickel témoigne d'une dégénérescence des hépatocytes.

Ainsi, le sulfate de nickel administré par voie cutanée ou orale provoque chez le rat des effets hépatiques qui se traduisent par un gonflement des hépatocytes, une nécrose focale et une vacuolisation (*Dieter et al. 1988; Novelli., 1998; Pardeep Sidhu., 2004*) accompagnés d'une augmentation de l'activité enzymatique du foie notamment de la Catalase, l'Alanine aminotransférase (ALAT) et l'Aspartate aminotransférase (AST), une augmentation du taux de lipides peroxydases et de la bilirubine (*Sunderman et al., 1988; Pari et Prasath, 2008*). De plus, chez les rats mâles et chez les souris, le sulfate de Nickel administré dans l'eau de boisson provoque une chute du poids du foie (*Obone et al., 1999*), alors que par gavage il ne provoque pas de chute du poids du foie chez les rats. Le hamster traité par le Nickel par voie sous cutanée montre une augmentation de l'ATPase – Mg^{2+} , de la phosphatase acide et du Glucose 6-phosphate (*Mathur et cupa., 1994*). Alors qu'une augmentation du poids du foie est observée chez des chiens exposés pendant deux ans au sulfate de Nickel (*Ambros et al., 1976*).

3.3 Effets du Nickel sur le système endocrinien

Des effets sur la régulation de la glycémie ont été observés, comme une hyperglycémie due à l'augmentation du taux de glucagon (*Sanjay et al., 2000*). L'administration du chlorure ou du sulfate de nickel à des lapins ou chiens, les composés de nickel antagonisent l'action de l'insuline. Par ailleurs, l'injection de nickel à des lapins, des rats, ou des poulets cause une augmentation rapide des concentrations en glucose plasmatique (*Clary, 1975 ; Horak et al., 1975a & 1975b; Weischer et al., 1980*). De plus, (*Clemons et Garcia1., 1981*) montrent une diminution significative du taux de prolactine et par voie orale une inhibition de l'absorption de l'iode par la thyroïde (*Lestrovoy et al., 1974*). *Dormer et al (1973)* ont démontré que le Nickel inhibe la sécrétion de l'amylase par la glande parotide, l'insuline par les îlots de Langerhans et la GH (growth hormone) par la glande pituitaire. Après l'administration du Nickel à des rats ils ont remarqué une concentration élevée du métal au niveau de la glande pituitaire et l'hypothalamus et l'inhibition de la sécrétion de prolactine (*(La Bella et al., 1973 (a,b); Reynolds et Fail.,1990; Smith et al., 1993)*).

3.4 Effets du Nickel sur les paramètres érythropoïétiques

Le Nickel induit une diminution du taux d'hémoglobine, d'hématocrite et du nombre de globules rouges chez des rats et le chien *et* une augmentation du nombre de plaquettes sanguines (*Whanger 1973 et Ambrose 1976*).

3.5 Effets du Nickel sur le Système cardiovasculaire

Chez le rat l'administration de NiCl_2 par injection, induit une augmentation de la pression artérielle (*Seung -jun Wang et al , 2001*). Une diminution du poids du cœur est observée chez des rats exposés au sulfate de nickel pendant deux ans (*Ambrose et al. 1976*). Aucun changement histologique n'a été observé au niveau du cœur soit après l'administration de chlorures de nickel dans l'eau de boisson, soit chez les rats exposés au sulfate de nickel dans leurs diètes pendant deux ans (*Obone et al. 1999*).

3. 6 Effet du Nickel sur le poids corporel

Chez les rats mâles et femelles, le chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson provoque une chute significative du poids corporel (*Weischer et al., 1980*). De même Chez les souris femelles et les chiens exposés au sulfate de nickel par gavage une chute du poids corporel est observée (*Ambrose et al. 1976*)

3.7 Effets du Nickel sur le système immunitaire

Le Nickel a des effets sur les trois composantes du système immunitaire, à savoir l'immunité humorale (cellules B), l'immunité à médiation cellulaire cellules T, cellules tueuses naturelles NK les cellules phagocytaires du système réticulo-endothélial, les neutrophiles, les monocytes et les macrophages.

Concernant l'immunité humorale, (*Bencko et al., 1983,1986*) montrent chez des travailleurs et des souris exposés au nickel, une augmentation significative des immunoglobulines sériques IgG, IgA et IgM et une diminution significative des IgE . Par ailleurs, une augmentation significative d'autres protéines sériques pouvant être impliquées dans l'immunité à médiation cellulaire α 1-antitrypsine, α 2-macroglobuline, céruloplasmine a été observée. Ces modifications suggèrent que le système immunitaire a été stimulé par l'exposition au nickel. Cependant, chez la souris l'administration intramusculaire du chlorure de nickel (*Smialowicz et al.,1985, 1986; Spiegelberg et al., 1984; Dieter et al., 1988*) ou du disulfure de trinickel est rapportée une réduction significative au niveau de la rate des Lymphocytes -T, l'activité phagocytaire des macrophages alvéolaires et des cellules tueuses naturelles (NK) de la rate . Alors que chez les rats exposés pendant 4 mois par inhalation de monoxyde de nickel, est observée une diminution du nombre de macrophages alvéolaires et de la réponse humorale (*Spiegelberg et al., 1984; Dieter et al., 1988*). Par contre une augmentation du nombre de leucocytes est obtenue chez des rats après l'administration de chlorure de nickel dans l'eau de boisson (*Weischer et al., 1980*), et une augmentation du taux de réticulocytes chez des travailleurs ayant bu accidentellement de l'eau contaminée par du sulfate et du chlorure de nickel et de l'acide borique (*Sunderman et al., 1988*).

3.8 Effets du Nickel sur l'appareil respiratoire

Les études chez l'homme et l'animal indiquent que le système respiratoire est la

cible principale de la toxicité du nickel. Le nickel qui parvient au niveau pulmonaire a tendance à persister au niveau des poumons. La rétention dépend notamment de la solubilité des composés et du captage cellulaire. La muqueuse nasale peut retenir du Ni pendant de nombreuses années (*Torjussen et al., 1978, 1979a, 1979b*). Les formes insolubles, après phagocytose par les macrophages, peuvent générer des quantités très importantes d'espèces réactives de l'oxygène, surtout avec le sous-sulfure Ni₃S₂ (*Zhong et al., 1990 ; Huang et al 1994*).

L'activité ciliaire des voies respiratoires supérieures a été réduite chez des hamsters et des souris exposés pendant 2 heures à du dichlorure de nickel en aérosol (*Adalis et al., 1978; Gardner, 1980*). Des changements histopathologiques par des dommages aux poumons (congestion, inflammation, fibrose et oedème) ont été notés chez des rats et des souris exposés au sulfate de nickel hexahydraté pendant 12 jours (*Benson et al., 1987; Dunnick et al., 1988*). Parmi les effets observés dans les voies respiratoires, on compte une inflammation des poumons accompagnée d'une pneumonie nécrosante, d'une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires chez les souris et une dégénérescence de l'épithélium respiratoire chez les rats et une atrophie de l'épithélium olfactif chez les deux espèces (*Dunnick et al., 1989; Haley et al., 1990*), et une augmentation du nombre des ganglions lymphatiques pulmonaires (*Wehner et al., 1981*).

Par ailleurs, chez des rats exposés à du monoxyde de nickel pendant 4 mois, il s'est produit une augmentation importante, liée à la dose, du nombre de granulocytes et de lymphocytes dans les poumons ainsi qu'une augmentation de la taille des macrophages et du nombre de macrophages possédant plus d'un noyau (*Spiegelberg et al., 1984; Takenaka et al., 1985; Glaser et al., 1986 ; Takenaka et al., 1985; Haratake et al., 1992*).

3. 9 Cancérogénicité du Nickel

Le nickel est un cancérigène responsable de certains cancers du poumon en milieu professionnel chez l'homme et l'animal. C'est principalement l'inhalation de composés solubles qui est associée avec le risque le plus élevé de cancer des voies aériennes. En 1990, le nickel et les composés du nickel ont été classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (*CIRC*) dans le groupe 1 « cancérigène potentiel pour l'homme ». Toutefois, le nickel est reconnu comme ayant un potentiel cancérigène chez l'animal de laboratoire (*Denkhaus et al., 2002*). Chez des rats Fisher 344 l'exposition chronique à des poussières de nickel a entraîné une augmentation des tumeurs pulmonaires (*Dunnick et al., 1995*). Les études expérimentales disponibles pour juger de la cancérogénicité du nickel par voie orale sont peu nombreuses (*Haber et al., 2000*).

3.10 Mutagénicité, et génotoxicité du Nickel

Plusieurs études expérimentales et épidémiologiques ont montré que le nickel (Ni^{2+}) est génotoxique (*Costa et al., 2002; Chen et al., 2003*). Les mécanismes de cette génotoxicité sont multiples soit par cassures mono brins et double brins de l'ADN pour des très faibles concentrations avec activation de la Poly ADP-ribose polymérase qui est normalement induite en présence de lésions dans l'ADN (*Cai et Zhuang, 1999*), (*Lei et al., 2001*), soit par la production d'espèces réactives de l'oxygène tel que le radical hydroxyle, (*Chen et al., 2003 ; Costa et al., 2002*), ou par inhibition (à des concentrations non cytotoxiques de Ni^{2+}) des processus de réparation des lésions de l'ADN causées entre autres par les UV (*Hartwig et al., 1994a et 1994b ; Hong et al., 1997 ; Wozniak et Blasiak, 2004 ; Hu et al. 2004*). Cette inhibition peut être prévenue par des ions Mg^{2+} (*Hong et al., 1997*). En conséquence le Ni^{2+} entraîne une mutation transverse de type CC _ TT qui caractérise la mutagenèse du cuivre et des UV entre autres (*Tkeshelashvili et al., 1993*). La génotoxicité disparaît après élimination du nickel des matrices contaminées la génotoxicité qui lui est liée disparaît, (*Montanaro et al., 2005*). (Fig. b)

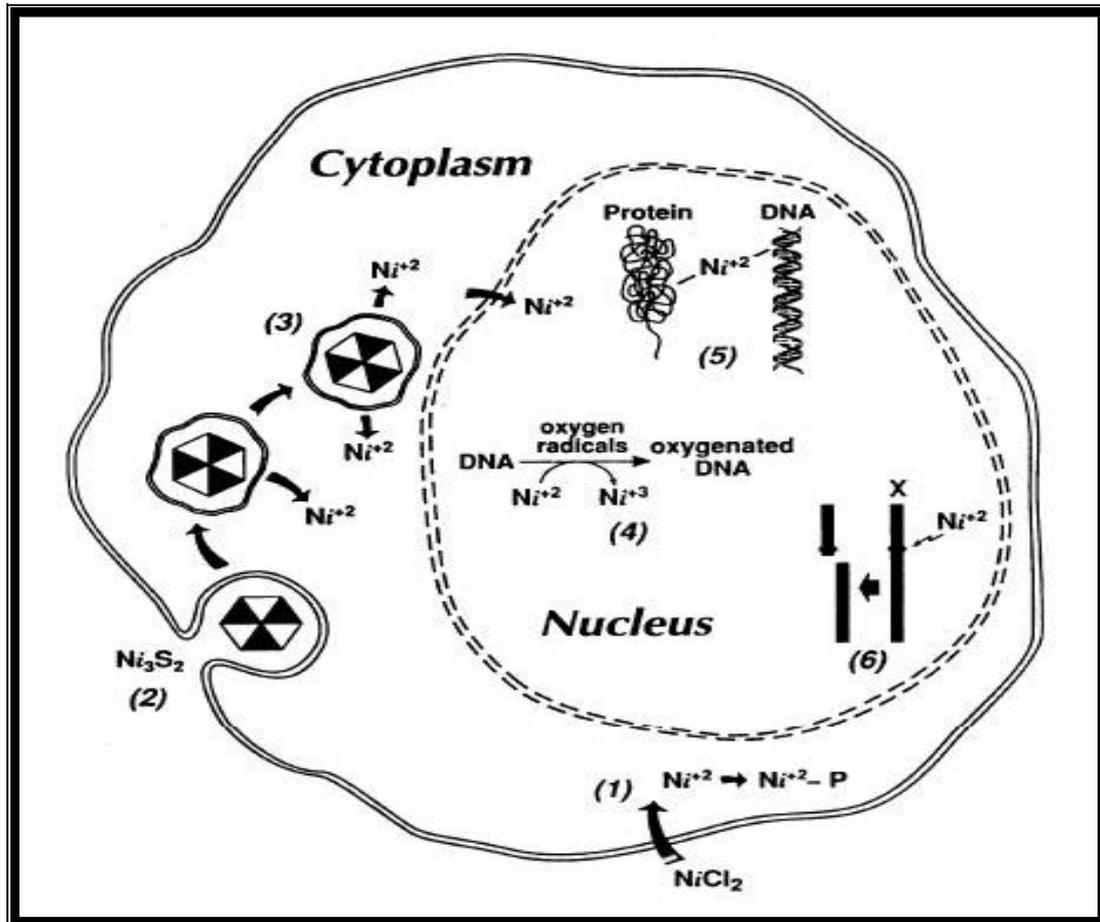


Fig. b Les mécanismes génotoxiques de Nickel. D'après (Oller et al., 1997)

3. 11 Effets de Nickel sur la reproduction

3. 11.1 Effets de Nickel sur la reproduction chez le mâle

De nombreuses études indiquent une diminution du nombre et de la qualité des cellules sexuelles mâles au cours de ces dernières années (*Jegou et al., 1996*). Chez le mâle l'exposition aux sels de Nickel induit des effets dégénératifs de l'épithélium germinatif du testicule et de l'épididyme et altère la spermatogénèse (*Benson et al., 1988*). Ainsi, chez le rat le Nickel agit dans le testicule directement sur les cellules de Leydig en réduisant l'activité des enzymes de la stéroïdogénèse testiculaire et des concentrations plasmatiques en testostérone et en augmentant celles du cholestérol et de l'acide ascorbique dans le testicule de rat (*Das et al., 2002*) et diminue le nombre de spermatogonies et augmente les contractions des tubes séminifères (*Reijo Käkälä et al., 1998*). chez le rat le chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée provoque des modifications au niveau des gonadostimulines (FSH : hormone folliculo-stimulante, et LH : hormone lutéinisante) et une augmentation du taux de malondialdéhyde (MDA) et une diminution de l'activité du superoxide dismutase (SOD) dans les testicules ce qui entraîne des perturbations organiques directes locales caractérisées par une atteinte de la spermatogénèse, une apparition de cellules apoptotiques au niveau de la paroi des tubes séminifères et une tératospermie (*Laila et al., 2003*). Chez la souris, le NiCl₂ provoque des anomalies de la tête spermatique et des aberrations chromosomiques (*Sobti et Gill. 1989*)

3.11. 2 Effets de Nickel sur la reproduction chez la femelle

Chez la femelle cyclique le Nickel affecte le développement et la maturation des follicules de l'ovaire, réduit également la stéroïdogénèse ovarienne et perturbe la fonction hypophysaire (*Wang et Zhu, 2003*). L'exposition des femelles gestantes est associée à une diminution de l'implantation, à un développement embryonnaire retardé, une augmentation des résorptions et à une augmentation des malformations structurales.

Les femmes exposées professionnellement par inhalation de sulfate de nickel, le taux d'avortement spontané était de 15,9 % contre 8,5 % chez des femmes non exposées, de plus chez les femmes exposées, le taux de malformations foetales est de 16,9 % contre 5,8 % chez les non-exposées (*Chashschin et al., 1994*).

3. 11. 3 Transfert transplacentaire du Nickel

Durant la gestation, le traitement de la souris par le chlorure de Nickel provoque deux heures après l'exposition une augmentation de la concentration dans le sang maternel, le placenta et le liquide amniotique. Le chlorure de Nickel se distribue dans les tissus foetaux 8 heures après l'injection, puis la concentration du Nickel diminue après deux jours du traitement (*Lu et al., 1979; Morvai V., 1992*). La concentration du chlorure de Nickel augmente dans le sac amniotique au début de la gestation et dans le placenta allantochorial à la fin de la gestation (*Mas et al., 1985*). La souris traitée par le chlorure de Nickel montre que le passage du NiCl₂ radioactif de la mère vers le fœtus est très rapide et que les concentrations sont plus élevées dans les tissus foetaux que ceux de la mère (*Jacobsen et al., 1978; Lu et al., 1979*). De plus, chez la rate lactante le Nickel est transféré vers le nourrisson par le lait (*Dostal et al., 1989*) et provoque une altération de la composition du lait maternel par augmentation des lipides et diminution des protéines et de lactose.

3.11. 4 Effets de Nickel sur le fœtus

L'administration de sels solubles du nickel dans l'alimentation ou dans l'eau de boisson de rats mâles et femelles pendant une ou plusieurs générations a donné lieu à des effets foetotoxiques, notamment des réductions de la masse corporelle des foetus et du nombre de petits par portée ainsi qu'une augmentation du nombre de nains et de cas de mortalité précoce chez les petits (*Kimmel et al., 1986; George et al., 1989; Smith et al., 1993*)

Objectif du travail

L'ensemble de ces données nous a invité à mettre au point un modèle animal pour étudier l'action du chlorure de nickel sur la gestation et le développement chez la rate au 21^{ème} j de gestation. L'implication du nickel dans la reproduction pourrait présenter de plus un intérêt dans la prévention des maladies professionnelles.

Ainsi, ce travail de recherche comporte cinq chapitres :

Premier chapitre

Étude des effets du chlorure de Nickel administré par voie sous-cutanée et par voie orale sur l'érythropoïèse.

Deuxième chapitre

Étude des effets du chlorure de Nickel administré par voie sous-cutanée et par voie orale sur la leucopoïèse

Troisième chapitre

Étude des effets du chlorure de Nickel administré par voie sous-cutanée et par voie orale sur les paramètres biochimiques.

Quatrième chapitre

Étude des effets du chlorure de Nickel administré par voie sous-cutanée et par voie orale sur les tissus métaboliques et reproducteurs.

Cinquième chapitre

Étude des effets du chlorure de Nickel administré par voie sous-cutanée et par voie orale sur le développement.

1. Matériel

1.1 Animaux

Notre étude a été réalisée sur 42 rates gestantes de souche Wistar achetées à l'institut Pasteur (Alger) dont le poids corporel varie entre 180-300g. Elles sont élevées à la température ambiante de $22 \pm 1^\circ\text{C}$ et soumises à un éclairage naturel de 12 h dans un nyctémère. Elles sont nourries et abreuvées à volonté. Les rates sont supposées gestantes lorsqu'elles présentent dans leur frottis vaginal une forte densité de spermatozoïdes, ce jour correspond au premier jour de gestation (*Adjroud 1995*).

1.2 Les substances utilisées

- Chlorure de Nickel hexa hydraté ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (*Riedel – dehaën; Sigma –Aldrich Laborchemikalien GmbH*) ; $PM = 237.7 \text{ g/mol}$
- NaCl (*panreac Qu mica Sa*)
- Ether diéthylique (*Fisher scientific ; UK*).
- Le Sélénium (Se) (*CE-EMB ; VWR prolab*)
- Formol CH_2O ; $PM = 30.03 \text{ g/mol}$
- dosage de *TGO (ALT)* : Tampon TRIS pH 7.8 ; L-Aspartate ; NADH; LDH; MDH; α – oxoglutarate (*Cypress diagnostics*)
- *dosage de TGP (AST)* : Tampon TRIS pH 7.8; L -Aspartate ; NADH; LDH; MDH; α – Kétooglutarate (*Cypress diagnostics*)
- *dosage du Cholestérol*: Phénol; Peroxydase; Cholestérol estérase; Cholestérol oxydase; 4-Aminophénazone; cholestérol sol (*Cypress diagnostics*)
- *dosage de Triglycérides* : Mg^{2+} ; p-chlorophénol; ATP; Potassium ferrocyanure; Amino-4-antipyrine; Lipoprotéine lipase; Glycérol Kinase; Glycérol-3-phosphate oxydase; Peroxydase (*Elitech diagnostics*)
- *dosage de glucose*: Tampon phosphate, pH 7.4; phénol; Glucose oxydase; Amino-4-antipyrine; Glucose (*Elitech diagnostics*)

- **dosage d'urée:** *Phosphate* pH 6.7; EDTA; Sodium Salicylate; Sodium Nitroprusiate; Sodium le Hypochlorite; Sodium hydroxide; Uréase; Urée.aqueux. (*Cypress diagnostics*).
- la *Créatinine* Solution Picrate; Hydroxyde Sodium; Créatinine aqueuse (*Cypress diagnostics*)

2. Méthodes

Les animaux sont répartis en 7 groupes, 6 rates dans chaque groupe, 5 groupes de rates traités par voie sous cutanée dont 3 reçoivent des doses différentes du chlorure de nickel par voie sous cutanée (25, 50, et 100 mg/kg du poids corporel), un groupe reçoit le chlorure de nickel associé avec (0.3 mg/kg du poids corporel) du Sélénium (un métalloïde antagoniste du chlorure de Nickel , dont les propriétés physicochimiques sont proches de celle du soufre, la principale fonction biologiques du Sélénium est la défense de l'organisme (*Reijo Käkelä et al., 1998*), un autre groupe témoin recevant du NaCl 0,9 %, les 2 autres groupes l'un reçoit le Nickel dans l'eau de boisson (20mg/100ml de solution de chlorure de nickel) et un groupe témoin reçoit l'eau distillée par voie orale. Les traitements ont été effectués le 4^{ème} jour de la gestation. (**Fig. c**).

2.1. Répartition des groupes

Groupe 1: Les 6 rates reçoivent 25 mg /kg (0.1012 mg/l de chlorure de nickel dissout dans un litre de solution du Nacl 0.9 %) administré par voie sous cutanée en fonction de leur poids corporel.

Groupe 2: Les 6 rates reçoivent 50 mg /kg (0.2024 mg /l de chlorure de nickel dissout dans un litre de solution du Nacl 0.9 %) administré par voie sous cutanée en fonction de leur poids corporel.

Groupe 3: Les 6 rates reçoivent 100 mg /kg (0.4048 mg/l de chlorure de nickel dissout dans un litre de solution du Nacl 0.9 %) de chlorure de nickel administré par voie sous cutanée en fonction de leur poids corporel.

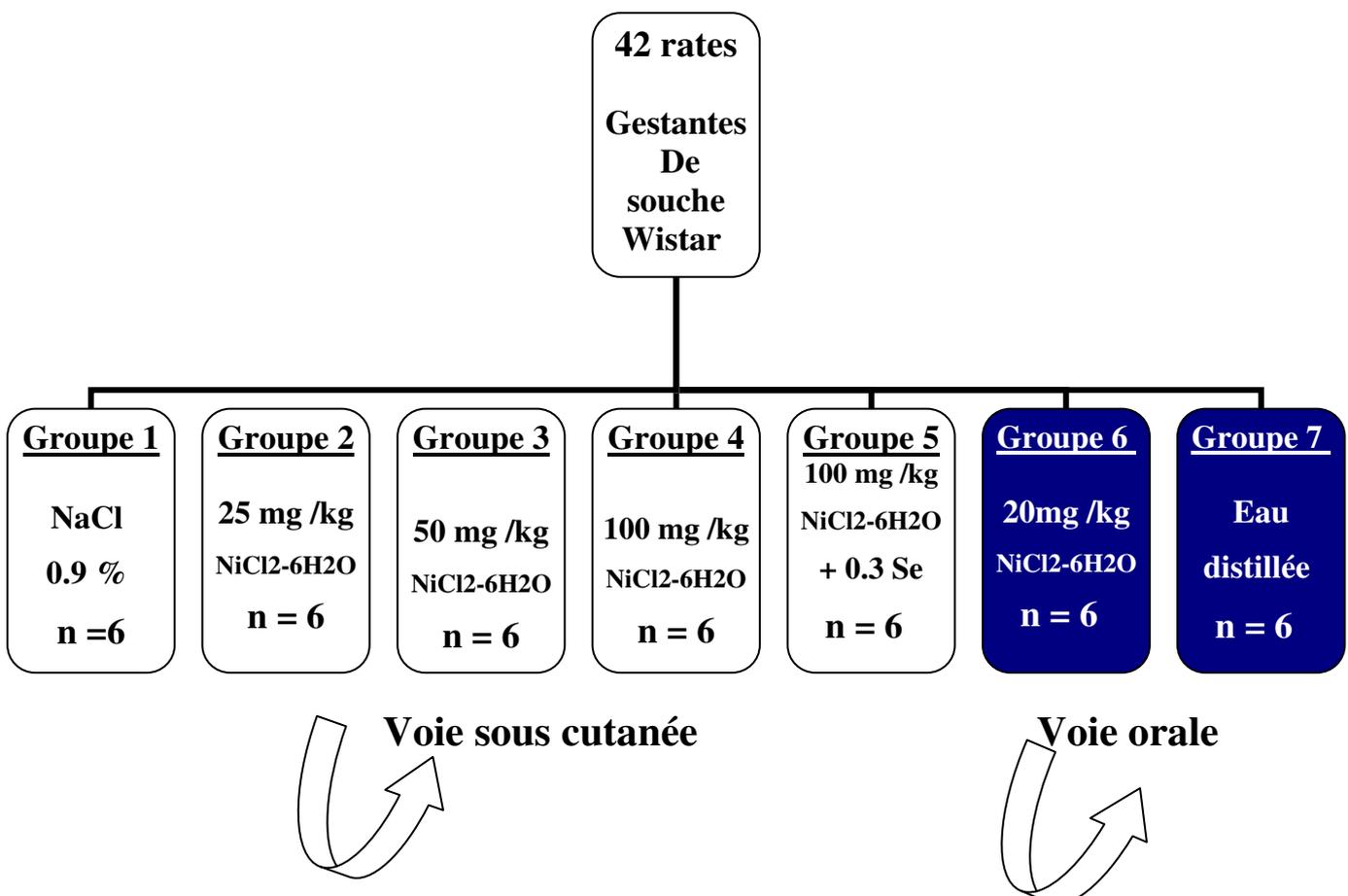
Groupe 4: Les 6 rates reçoivent 100 mg /kg (0.4048 mg/l de chlorure de nickel associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium (0.0055 mg/l) dissout dans un litre de solution du NaCl 0.9 %) administré par voie sous cutanée en fonction de leur poids corporel.

Groupe 5: groupe témoin, les 6 rates reçoivent du NaCl (panreac Qu mica Sa) 0.9 % (solution composée de 9g de NaCl dissout dans 1000 ml d'eau distillée), les 5 rates sont traitées par voie sous cutanée en fonction de leurs poids corporel .

Groupe 6: Les 6 rates reçoivent 20mg /kg (0.081) de chlorure de nickel administré par voie orale dans l'eau de boisson.

Groupe 7: groupe témoin de la voie orale, les 6 rates reçoivent l'eau distillée comme eau de boisson.

Fig. c Répartition des groupes



2.2. Anesthésie des rates

Avant l'administration du réactif, nous procédons à l'anesthésie de l'animal avec de l'éther diéthylique. La rate est introduite dans un flacon dans la base duquel est déposé du coton imbibé d'éther; un autre morceau de coton imbibé d'éther et placé au sommet du flacon resté entrouvert afin de laisser l'animal respirer de l'air .

Une fois que l'animal est anesthésié, après vérification de la perte des réflexes par le pincement de l'extrémité de la queue, nous procédons à sa pesée et ce avant chaque manipulation.

2.3. Les voies d'administrations du réactif

2.3.1 Voie sous cutanée

Après avoir pesé l'animal et noté son poids nous injectons la dose du réactif en fonction du poids corporel. La rate est mise en position décubitus dorsal et un masque d'éther est Placé autour de la tête de l'animal afin d'éviter tout éveil durant l'expérimentation. A l'aide d'une pince, nous soulevons la peau et injectons le réactif à 3 endroits différents afin d'éviter la perte de la solution.

2.3.2 Voie orale

Le réactif est mis directement dans l'eau distillée.

2. 4 Préparation de l'animal et technique de prélèvement du sang maternel

Les prélèvements sanguins sont effectués sur la rate au 6ème jour de gestation après le 2^{ème} jour du traitement et le 21^{ème} jour de gestation.

Avant le prélèvement du sang maternel, l'animal est légèrement anesthésié à l'éther pendant une courte durée. Au cours du prélèvement sanguin, l'anesthésie est entretenue au moyen d'un masque à éther. Sur chaque animal est prélevé 5 ml de sang au niveau de la veine jugulaire à l'aide d'une épicroânienne préalablement héparinée afin d'empêcher la coagulation

du sang au cours du prélèvement. Pour éviter toute hémolyse, l'héparine est diluée au 1/10 e. Après centrifugation à 4000 tr pendant 10 min, le plasma est recueilli dans des eppendorfs, puis congelé et conservé à - 20 °C jusqu'au moment du dosage (*Adjroud., 1988*).

2. 5 Prélèvement des organes

Les organes des rates sont prélevés au 21^{ème} jour de gestation. Les ovaires, les placentas, l'utérus, le foie, les poumons, la rate, et les reins prélevés sont immédiatement rincés dans une solution de NaCl 0.9 %, +4°C, puis conservés dans l'éthanol 10 % , jusqu'au moment de la réalisation des coupes histologiques

2. 6 Techniques de dosages biochimiques

Pour le dosage de la glycémie, de l'urée, du cholestérol, et de triglycérides, 1000 µl du réactif sont prélevés dans un tube sec auquel sont ajoutés 10 µl du plasma. Après une légère agitation, le mélange est incubé pendant 5 minutes à 37°C ou pendant 10 minutes à la température ambiante.

Concernant le dosage de TGO, TGP et de la créatinine, 1000 µl de réactif sont prélevés dans le tube sec auxquels sont ajoutés 100 µl de l'échantillon du plasma. Ce mélange n'est pas soumis à l'incubation.

L'absorbance de chaque échantillon est mesurée grâce au spectrophotomètre (UV, ou calorimètre).

2. 6. 1 Dosage du glucose plasmatique

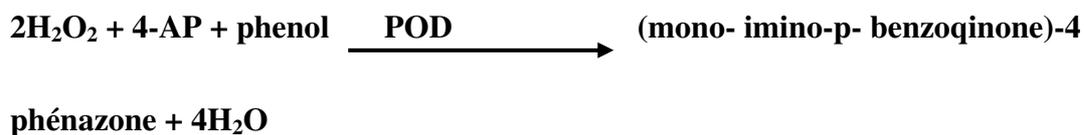
Méthode et principe

Méthode colorimétrique enzymatique.

En présence de glucose –oxydase (GOD) le glucose est oxydé par l'oxygène de l'air en gluconolactone. L'eau oxygénée (H₂O₂) formée réagit dans une réaction catalysée par la peroxydase (POD), avec l'amino-4 phénazone (4-AP) et le phénol avec formation d'un

dérivé coloré rouge (mono- imino-p- benzoquinone)-4 phénazone. L'intensité de la coloration développée, directement proportionnelle à la concentration en glucose, est mesurée par le spectrophotomètre à 505 nm (*SASAS Monaco*).

Réaction chimique



2. 6. 2 Dosage d'urée plasmatique

Méthode et principe

Méthode colorimétrique enzymatique.

En présence de l'uréase, l'urée est hydrolysée en ammoniac (NH_4^+) et CO_2 , l'ammoniac réagit avec le salicylate et l'hypochlorite (NaClO) pour former l'indophénol vert. L'intensité de la coloration développée, directement proportionnelle à la concentration en urée. Le résultat est évalué au spectrophotomètre à 580 nm (*SASAS Monaco*).

Réaction chimique



2. 6. 3 Dosage de la Créatinine plasmatique

Le principe de dosage est basé sur la réaction de Jaffer. Après déprotéinisation sulfotungstique, la créatinine réagit avec le picrate en milieu alcalin, pour donner une coloration jaune orangée, évaluée au spectrophotomètre à 510 nm (*Bio système BTF 310*).

2. 6. 4 Dosages du Cholestérol

Le dosage du cholestérol est effectué par la méthode enzymatique.

Méthode colorimétrique enzymatique.

La concentration en cholestérol est déterminée à l'aide de cholestérol-estérase (CHE) et de cholestérol- oxydase (CHOD). Sous l'action de la cholestérol-estérase les esters du cholestérol sont scindés en cholestérol et acides gras. Sous l'action de la cholestérol-oxydase, le cholestérol est transformé, en présence d'oxygène, en Δ^4 -cho-lesténone avec formation d'eau oxygénée.

En présence de peroxydase, l'eau oxygénée formée réagit avec l' amino-4 phénazone (4 - A P) et le phénol avec formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la coloration développée est directement proportionnelle à la concentration en cholestérol est mesurée par le spectrophotomètre à 505 nm (*SASAS Monaco*).

Réaction chimique



2. 6. 5 Dosages des triglycérides

Le dosage des triglycérides est effectué par la méthode enzymatique. Les triglycérides sont hydrolysés enzymatiquement en glycérol et acides gras. Ce glycérol entre en réaction avec la glycérol kinase (GK). Le glycérol- 3-phosphatate résultant est ensuite transformé en glycérol-3-phosphate oxydase (GPO), libérant de l'eau oxygénée (H₂O₂).

La concentration d' H₂O₂ est déterminée par la réaction de Tindler, qui entraîne la formation d'un dérivé coloré rouge. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de triglycéride de l'échantillon. Le résultat est évalué au spectrophotomètre à 505 nm (*SASAS Monaco*).

Réaction chimique



2. 6. 6 Dosages de TGO (AST) et TGP (ALAT)

Le dosage de TGO (AST) est effectué par la méthode enzymatique.



Le dosage de TGP (ALAT) est effectué aussi par méthode enzymatique. Le résultat est évalué au spectrophotomètre à 340 nm (*Bio système BTF 310*).



2.6.7 Histologie des organes

Nous avons suivi les étapes classiques de l'histologie (*Gabe., 1968*).

2.6.7.1 Fixation

Après dissection de la rate, on met les organes dans des boîtes contenant du formol 10 % pour la fixation qui consiste à protéger les tissus prélevés de toute hydrolyse due à la libération des enzymes contenus dans les lysosomes cellulaires. La fixation par le formol qui a pour effet de polymériser les protéines et, dans certains cas les lipides présents dans l'organe.

2.6.7.2 Macroscopie

Les organes, trop gros pour laisser passer la lumière nécessaire à la microscopie optique, doivent encore être découpés en fragments et mis dans des cassettes ensuite dans le formol pendant 24 h.

2.6.7.3 Déshydratation

Cette étape prépare les tissus à l'inclusion en paraffine. Elle est réalisée dans un automate qui permet le rinçage de l'échantillon avec différents alcools fixateurs.

Le déshydratant le plus courant est l'alcool éthylique. Mais comme la paraffine n'est pas non plus miscible à l'alcool, celui-ci sera remplacé avant inclusion par un liquide intermédiaire miscible à l'alcool et à la paraffine. On utilise le xylène. Ce liquide est "éclaircissant" ce qui permet d'apprécier le degré de pénétration par la transparence acquise par la pièce.

2.6.7.4 Inclusion en paraffine

Les tissus sont inclus dans la paraplast qui est un mélange de paraffine purifiée et de polymères plastiques qui s'incorpore avec l'échantillon et conserve les tissus pour permettre de faire des coupes histologiques avec un microtome.

2.6.7.5 Coupe au microtome

Une fois imprégnées les structures par la paraffine, les pièces peuvent alors être débitées avec un microtome en coupes fines de 5 μm d'épaisseur et chaque coupe a été placée sur une lame porte-objet.

2.6.7.6 Coloration standard HE (Hématoxyline –Eosine)

Pour la coloration, nous avons utilisé la technique à l'hématoxyline éosine (HE), comportant un bain de 5 min d'hématoxyline, qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux), un bain de HCl 1% pour différencier les coupes et obtenir une coloration rose, un bain de 3 min en milieu carbonate de lithium pour colorer en bleu les coupes et un bain de 5 min dans l'éosine pour colorer les structures acidophiles (cytoplasme). Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau de robinet. Les lames doivent être recouvertes d'une résine permettant de maintenir en place une lamelle couvre-objet assurant leur protection.

2.6.7.7 Lecture des lames

Les coupes sont observées au microscope optique et photographiées à l'aide d'un appareil photo numérique.

2.7 Analyses statistiques

- Nos résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM.
- La différence entre les groupes de rates est exprimée par le test *ANOVA* , quand le test *Fisher* est significatif, les résultats seront analysés par le test de *Student* , La différence est significative quand $P < 0.05$.

3.1.1 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante

3.1.1.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante

La dose de 25 mg/kg du chlorure de Nickel administrée au 4^{ème} jour de gestation par voie sous cutanée est susceptible d'induire une chute immédiate et significative du nombre de globules rouges au 6^{ème} jour ($P<0.01$) (3.54 ± 0.38 vs $6.2 \pm 0.512 \times 10^6/\text{mm}^3$) et au 21^{ème} jour de gestation ($P<0.05$) (2.96 ± 0.4 vs $4.57 \pm 0.45 \times 10^6/\text{mm}^3$) (**Fig. 1**). Par contre, la dose de 50 mg /kg du chlorure de Nickel provoque une chute notable du nombre de globules rouges au 6^{ème} jour ($P<0.01$) (4.264 ± 0.149 vs $6.2 \pm 0.512 \times 10^6/\text{mm}^3$) et une augmentation significative ($P<0.05$) au 21^{ème} jour de gestation (5.924 ± 0.3 vs $4.57 \pm 0.45 \times 10^6/\text{mm}^3$) (**Fig. 2**). Alors que la dose de 100 mg/kg semble sans effet sur le nombre de globules rouges du 6^{ème} jour (6.1 ± 0.54 vs $6.20 \pm 0.5 \times 10^6/\text{mm}^3$) au 21^{ème} jour (5.49 ± 0.77 vs $4.57 \pm 0.45 \times 10^6/\text{mm}^3$) chez la rate gestante. (**Fig. 3**).

3.1.1.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante

L'administration de la dose élevée du chlorure de nickel (100 mg/kg du poids corporel) au 4^{ème} jour de gestation associé avec le Sélénium (0.3 mg/kg) qui est un inhibiteur du chlorure de nickel engendre par voie sous cutanée une légère diminution non significative du nombre de globules rouges comparé au Nickel administré seul du 6^{ème} jour (5.66 ± 0.71 vs $6.1 \pm 0.54 \times 10^6/\text{mm}^3$) au 21^{ème} jour de gestation (5.324 ± 0.94 vs $5.49 \pm 0.77 \times 10^6/\text{mm}^3$). (**Fig. 3**)

3.1.1.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de globules rouges chez la rate gestante

L'administration dans l'eau de boisson de la dose de 20 mg/100 ml du chlorure de Nickel au 4^{ème} jour de gestation provoque une chute significative et progressive du nombre de globules rouges chez la rate gestante du 6^{ème} jour ($P<0.05$) (3.882 ± 0.653 vs $5.944 \pm 0.434 \times 10^6/\text{mm}^3$) au 21^{ème} jour de gestation ($P<0.01$) (3.364 ± 0.315 vs $5.13 \pm 0.13 \times 10^6/\text{mm}^3$). (**Fig. 4**).

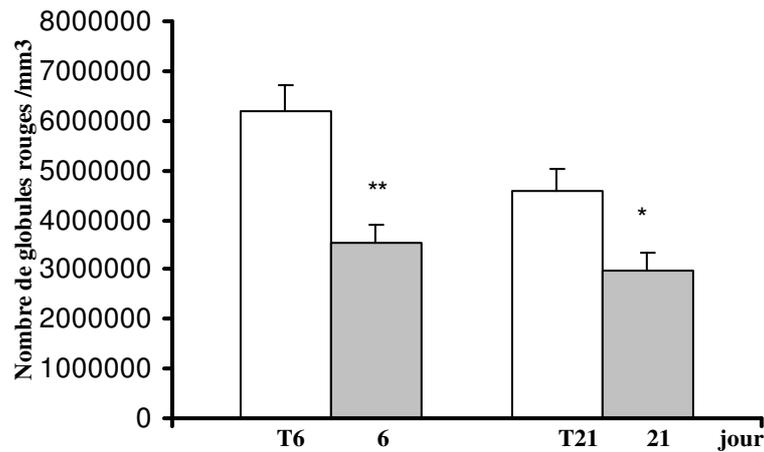


Fig. 1 Effets de 25mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules rouges /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)
**P<0.05, **P<0.01*

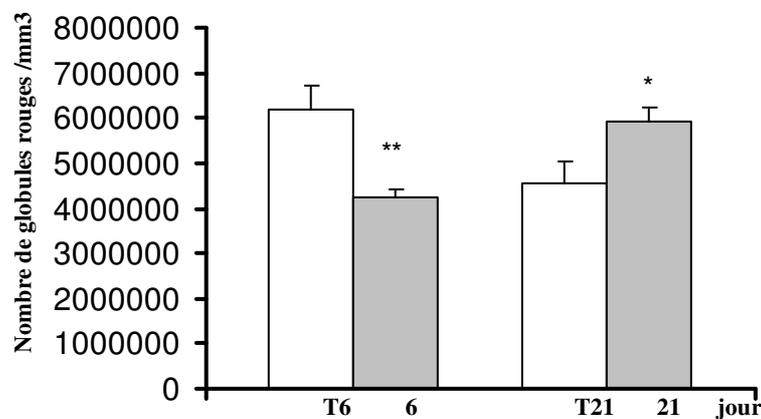


Fig. 2 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules rouges /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T21: témoin au 21^{ème} jour)
**P<0.05, **P<0.01*

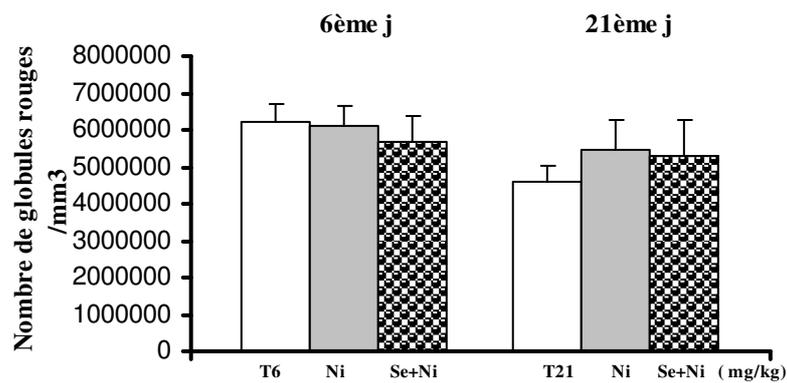


Fig. 3 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec le Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules rouges /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)

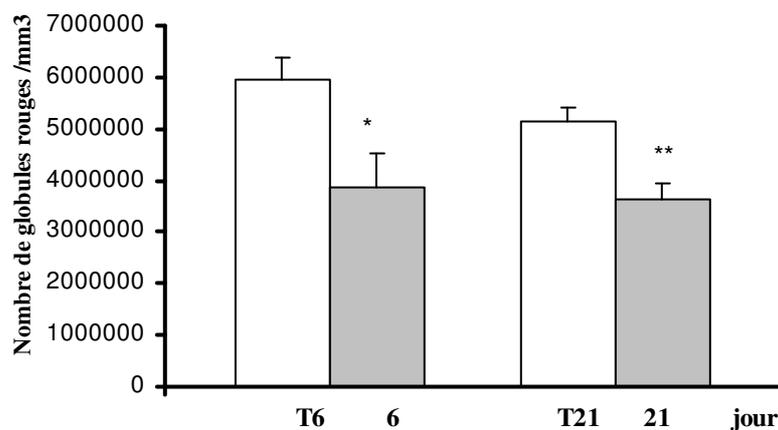


Fig. 4 Effets de 20 mg/kg chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de globules rouges /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation ((moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05, **P<0.01*

3.1.2 Effets du chlorure de nickel sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante

3.1.2.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante

Les doses croissantes du chlorure de Nickel administrées par voie sous cutanée semblent induire les mêmes effets sur le taux d'hématocrite que ceux exercés sur le nombre de globules rouges. En effet, la dose de 25 mg/kg est capable d'engendrer une chute immédiate dès le 6^{ème} jour ($P < 0.01$) ($20.25 \pm 2.41\%$ vs $35.62 \pm 3.06\%$) et qui se poursuit ($P < 0.05$) jusqu'au 21^{ème} jour de gestation ($15.96 \pm 2.53\%$ vs $26.08 \pm 2.89\%$) chez la rate gestante (**Fig. 5**). En revanche, la dose de 50 mg/kg provoque une diminution significative ($P < 0.01$) du taux d'hématocrite au 6^{ème} jour ($23.1 \pm 0.85\%$ vs $35.62 \pm 3.06\%$) et une augmentation notable ($P < 0.05$) au 21^{ème} jour de gestation ($33.36 \pm 1.89\%$ vs $26.08 \pm 2.89\%$). (**Fig. 6**). Alors que la dose de 100 mg/kg ne semble pas avoir d'effet notable du 6^{ème} jour ($32.84 \pm 3.22\%$ vs $35.62 \pm 3.06\%$) au 21^{ème} jour de gestation ($30.26 \pm 4.8\%$ vs $26.08 \pm 2.89\%$). (**Fig. 7**)

3.1.2.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante

La dose de 0.3 mg/kg du Sélénium associée avec 100 mg/kg du chlorure de Nickel ne semble pas modifier le taux d'hématocrite induit par le Nickel seul du 6^{ème} jour ($30.56 \pm 3.57\%$ vs 32.84 ± 3.22) jusqu' au 21^{ème} jour de gestation ($28.62 \pm 4.71\%$ vs $30.26 \pm 4.8\%$) chez la rate gestante. (**Fig. 7**).

3.1.2.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le taux d'hématocrite chez la rate gestante

La dose de 20 mg/kg du chlorure de Nickel administré dans l'eau de boisson induit une chute significative progressive du taux d'hématocrite comparée aux témoins du 6^{ème} jour ($P < 0.01$) ($21.42 \pm 3.86\%$ vs $34.44 \pm 3.052\%$) jusqu' au 21^{ème} jour de gestation ($P < 0.05$) ($19.7 \pm 2.063\%$ vs $29.5 \pm 1.96\%$). (**Fig. 8**).

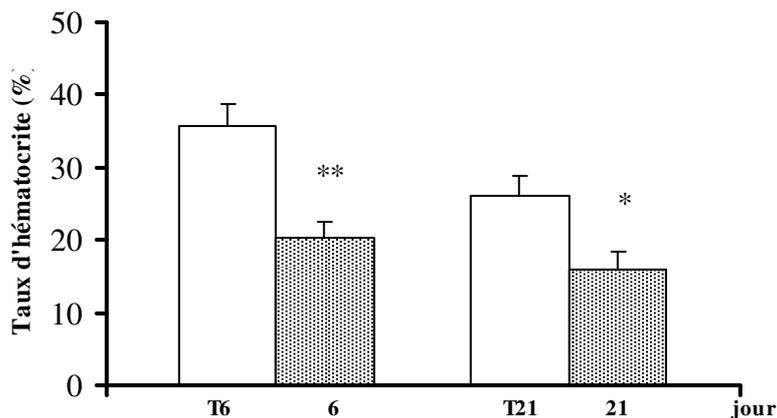


Fig. 5 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'Hématocrite (%) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05, **P<0.01*

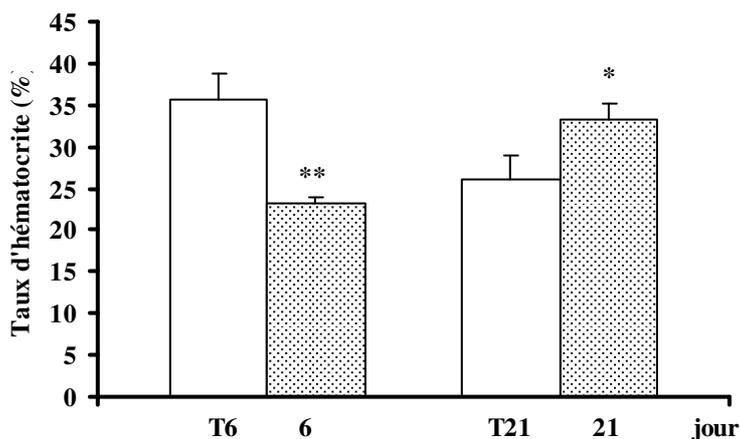


Fig. 6 Effets de 50 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'Hématocrite (%) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation ((moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour

**P<0.05, **P<0.01*

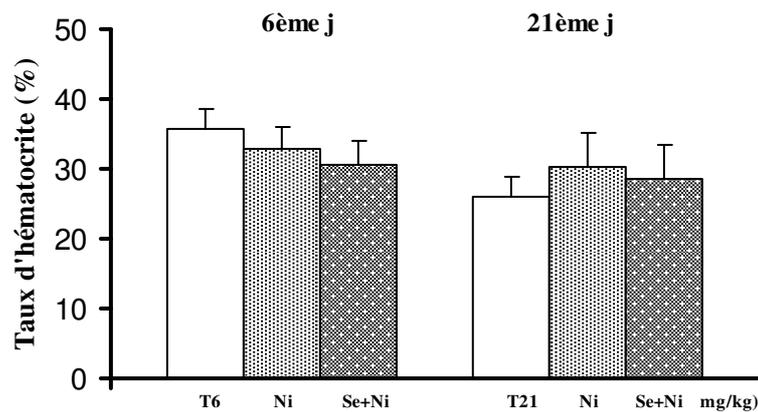


Fig. 7 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le taux d'Hématocrite (%) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6) (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)

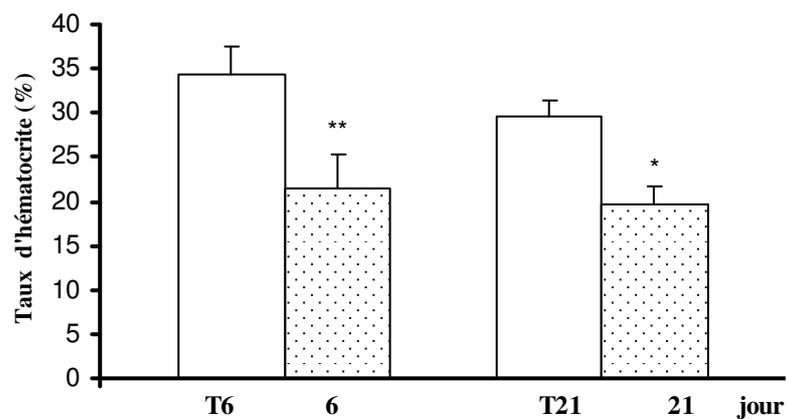


Fig. 8 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le taux d'hématocrite (%) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05, **P<0.01*

3.1.3 Effets du chlorure de nickel sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante

3.1.3.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante

La dose de 25 mg/kg du chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée provoque une baisse significative du taux d'hémoglobine comparativement aux témoins au 6^{ème} jour ($P < 0.05$) (9.82 ± 1.07 vs 12.28 ± 0.8 g /100 ml) et qui se poursuit jusqu'au 21^{ème} jour de gestation ($P < 0.01$) (7.5 ± 0.717 vs 9.64 ± 0.76 g /100 ml). (**Fig. 9**). Tandis que la dose de 50 mg/kg ne semble pas avoir d'effet sur le taux d'hémoglobine ni au 6^{ème} jour (11.18 ± 0.88 vs 12.28 ± 0.8 g /100 ml) ni au 21^{ème} jour de gestation (11.08 ± 0.52 vs 9.64 ± 0.76 g /100 ml). (**Fig. 10**). Il en est de même avec la dose de 100 mg/kg au 6^{ème} jour (12 ± 0.547 vs 12.28 ± 0.8 g /100 ml) et au 21^{ème} jour de gestation (10.9 ± 1.3 vs 9.64 ± 0.76 g /100 ml). (**Fig. 11**)

3.1.3.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante

La dose de 0.3 mg/kg du Sélénium associée au chlorure de Nickel par voie sous cutanée ne semble pas avoir d'effet sur le taux d'hémoglobine comparé à 100 mg/ kg de Nickel administré seul du 6^{ème} jour (10.82 ± 1.04 vs 12 ± 0.547 g /100 ml) au 21^{ème} jour de gestation (10.4 ± 1.57 vs 10.9 ± 1.3 g /100 ml). (**Fig. 11**)

3.1.3.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le taux d'hémoglobine chez la rate gestante

L'administration de 20 mg/kg du chlorure de Nickel dans l'eau de boisson ne semble pas affecter le taux d'hémoglobine du 6^{ème} jour (8.82 ± 0.97 vs 11.4 ± 0.92 g /100 ml) au 21^{ème} jour de gestation (9.42 ± 0.37 vs 10.24 ± 0.55 g /100 ml). (**Fig. 12**).

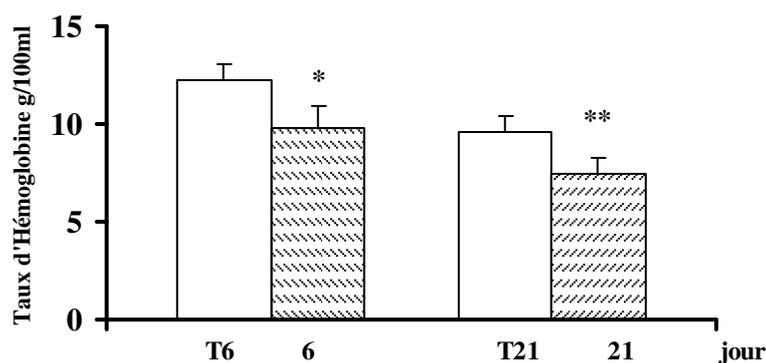


Fig. 9 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'Hémoglobine (g/100ml) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05, **P<0.01*

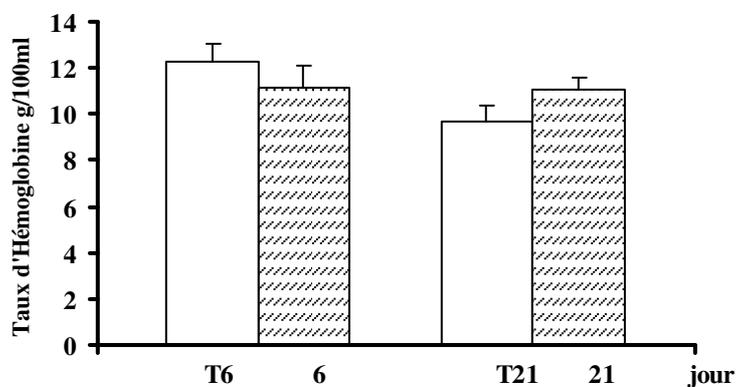


Fig. 10 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux d'Hémoglobine (g/100ml) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

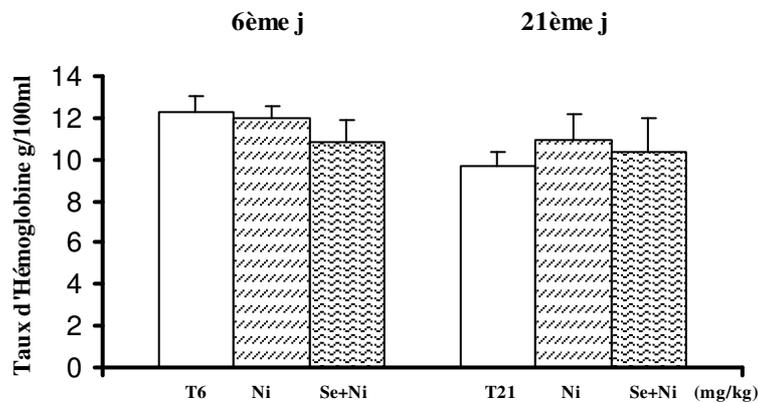


Fig. 11 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le taux d'Hémoglobine (g/100ml) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n=6) (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

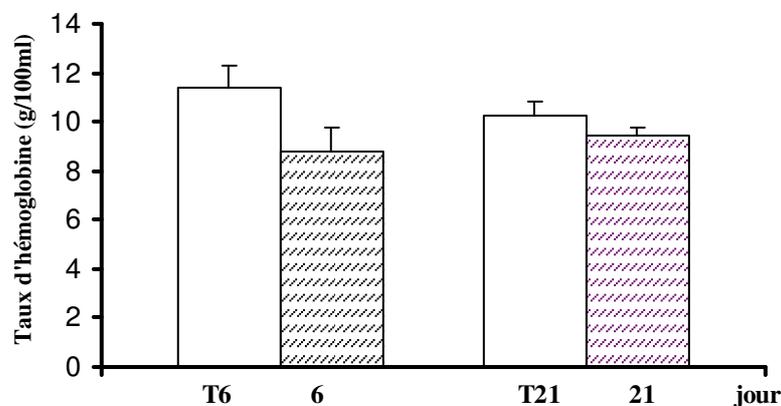


Fig. 12 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le taux d'hémoglobine (g/100ml) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

3.1.4 Effets du chlorure de nickel sur le taux du volume globulaire moyen (VGM) chez la rate gestante

3.1.4.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le taux du VGM chez la rate gestante

Le chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée engendre au 6^{ème} jour de gestation une légère chute du VGM comparativement aux témoins avec les doses de 50 mg/kg du chlorure de Nickel (54.06 ± 1.184 vs 57.38 ± 1.177 FL) et de 100 mg/kg (53.7 ± 0.2 vs 57.38 ± 1.177 FL) (**Fig. 14, 15**). Cette chute disparaît au 21^{ème} jour de gestation (56.22 ± 0.28 vs 56.98 ± 1.18 FL), (55.82 ± 1.79 vs 56.98 ± 1.18 FL). Alors que la dose de 25 mg/kg ne semble pas affecter le VGM durant la période expérimentale du 6^{ème} jour (57.28 ± 0.75 vs 57.38 ± 1.177 FL) au 21^{ème} jour (53.54 ± 1.7 vs 56.89 ± 1.186 FL) (**Fig. 13**).

3.1.4.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le taux du VGM chez la rate gestante

La dose de 0.3 mg/kg du Sélénium associée au chlorure de Nickel ($\text{NiCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) (100mg/kg) par voie sous cutanée semble provoquer une augmentation non significative du VGM comparativement a 100 mg/kg du chlorure de Nickel seul du 6^{ème} jour (55.06 ± 2.33 vs 53.7 ± 0.2 FL) au 21^{ème} jour de (56.94 ± 1.93 vs 55.82 ± 1.79 FL) (**Fig. 15**)

3.1.4.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le taux du VGM chez la rate gestante

La dose de 20 mg/kg du chlorure de Nickel administré par voie orale est susceptible d'induire une chute non significative du VGM comparativement aux témoins du 6^{ème} jour (54.94 ± 1.89 vs 57.34 ± 1.64 FL) au 21^{ème} jour de gestation (54.16 ± 3.43 vs 57.42 ± 0.88 FL) (**Fig. 16**).

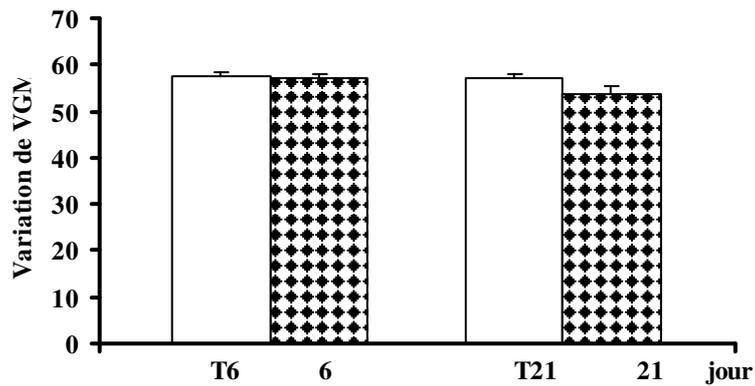


Fig. 13 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le volume globulaire moyen (VGM) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T21: témoin au 21^{ème} jour)

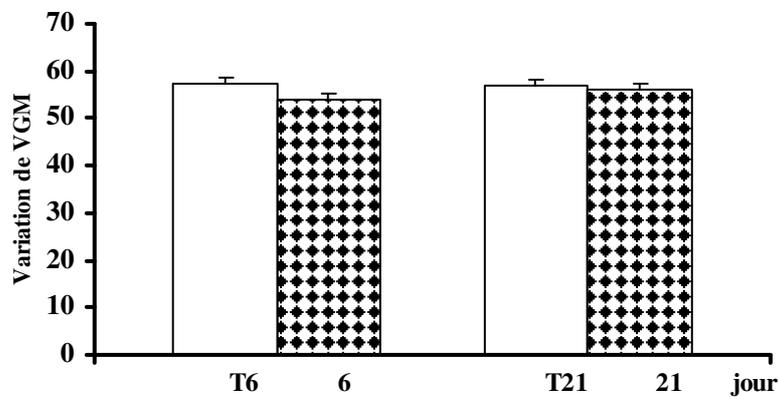


Fig. 14 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le Volume globulaire moyen (VGM) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T21: témoin au 21^{ème} jour)

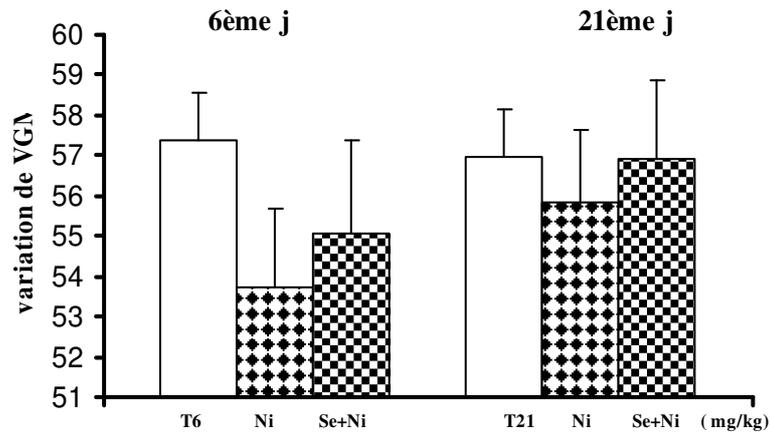


Fig. 15 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le Volume globulaire moyen (VGM) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6ème jour; T 21: témoin au 21ème jour)

**P<0.05*

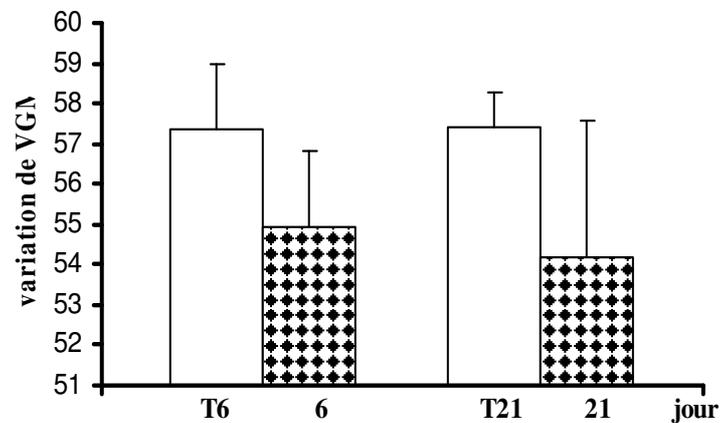


Fig. 16 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le volume globulaire moyen (VGM) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation

3.1.5 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante

3.1.5.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante

Les doses de 25 et 100 mg/kg du chlorure de Nickel administrées par voie sous cutanée ne semblent pas avoir d'effets sur le nombre de plaquettes sanguines respectivement au 6^{ème} jour (473090 ± 137064.5 vs 646200 ± 61551.2 /mm³), (611800 ± 41542.75 vs 646200 ± 61551.2 /mm³) et au 21^{ème} jour (639400 ± 42562.6 vs 672400 ± 63277.76 /mm³), (777200 ± 101941.4 vs 672400 ± 63277.76 mm³) (**Fig. 17 et 19**). Alors qu'avec la dose de 50 mg/kg on note une chute progressive du nombre de plaquettes sanguines comparativement aux témoins au 6^{ème} jour de gestation (391180 ± 108233.904 vs 646200 ± 61551.2 / mm³), pour devenir significative ($P < 0.05$) au 21^{ème} jour de gestation (501200 ± 63277.76 vs 672400 ± 63277.76 / mm³) (**Fig. 18**).

3.1.5.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante

L'association du Sélénium (0.3 mg/kg) avec la dose de 100 mg/kg du chlorure de Nickel ne semble pas changer le nombre de plaquettes sanguines induit par le chlorure de Nickel seul du 6^{ème} jour (582400 ± 51952.6 vs 611800 ± 41542.75 / mm³) au 21^{ème} jour (657400 ± 57562.6 vs 777200 ± 101941.4 / mm³) chez la rate gestante. (**Fig. 19**).

3.1.5.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de plaquettes sanguines chez la rate gestante

L'administration de 20 mg /100 ml du chlorure de Nickel dans l'eau de boisson n'affecte pas le nombre de plaquettes sanguines comparativement aux témoins du 6^{ème} jour (629080 ± 167156.313 vs 561280 ± 156980 / mm³) au 21^{ème} jour (612600 ± 15676.16 vs 627200 ± 8870.55 / mm³) chez la rate gestante. (**Fig. 20**).

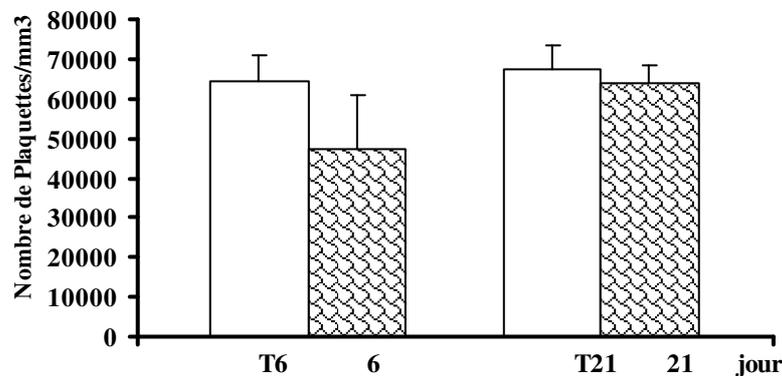


Fig. 17 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Plaquettes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

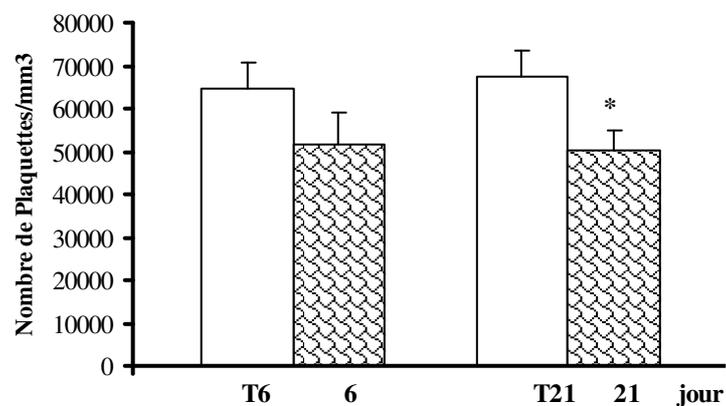


Fig. 18 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Plaquettes /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

*P < 0.05

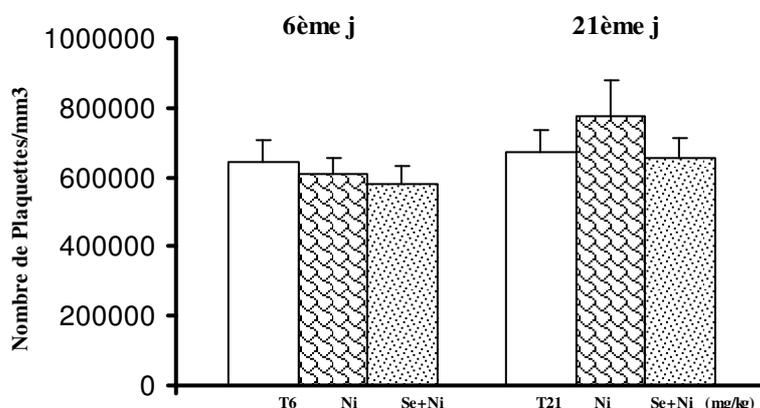


Fig. 19 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de Plaquettes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

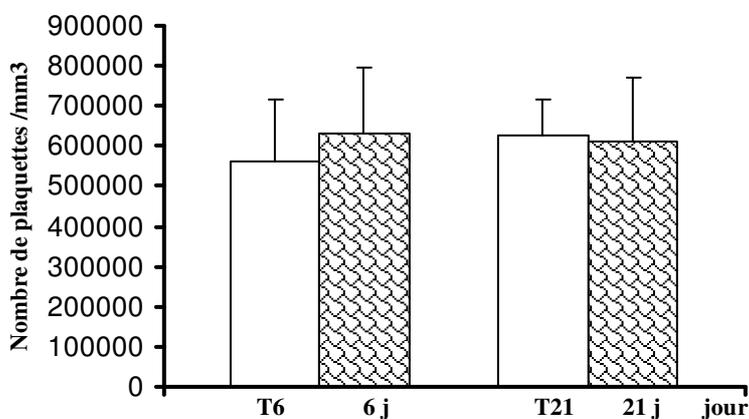


Fig. 20 Effets de 20 mg/kg chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de Plaquettes /mm3 chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

3.2 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante

3.2.1.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante

L'administration par voie sous cutanée des dose croissantes (25, 50, 100 mg /kg) du chlorure de Nickel semble provoquer une augmentation non significative du nombre de globules blancs respectivement du 6^{ème} jour (9640 ± 2554.06 vs $7100 \pm 1408.9 / \text{mm}^3$), (8640 ± 925.75 vs $7100 \pm 1408.9 / \text{mm}^3$), (7960 ± 791.83 vs $7100 \pm 1408.9 / \text{mm}^3$) au 21^{ème} jour de gestation (9620 ± 1304.51 vs $6210 \pm 1473.7 / \text{mm}^3$), (7420 ± 2911.7 vs $6210 \pm 1473.7 / \text{mm}^3$), (6480 ± 962.678 vs $6210 \pm 1473.7 / \text{mm}^3$). (**Fig.21, 22, et 23**).

3.2.1.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante

L'association du Sélénium (0.3 mg/kg) et du chlorure de Nickel 100 mg/kg ne provoque pas d'effet sur le nombre de globules blancs induit par le chlorure de Nickel administré seul du 6^{ème} jour (7900 ± 637.38 vs $7960 \pm 791.83 / \text{mm}^3$) au 21^{ème} jour (5180 ± 1153.47 vs $6480 \pm 962.678 \text{ mm}^3$) chez la rate gestante. (**Fig. 23**).

3.2.1.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de globules blancs chez la rate gestante

La dose de 20 mg/100 ml induit immédiatement au 6^{ème} jour de gestation une chute significative ($P < 0.05$) du nombre de globules blancs ($3760 \pm 551.815 / \text{mm}^3$) comparé aux témoins ($6240 \pm 1058 / \text{mm}^3$), cette chute disparaît au 21^{ème} jour de gestation (6700 ± 831.41 vs $6560 \pm 2068.39 / \text{mm}^3$). (**Fig. 24**)

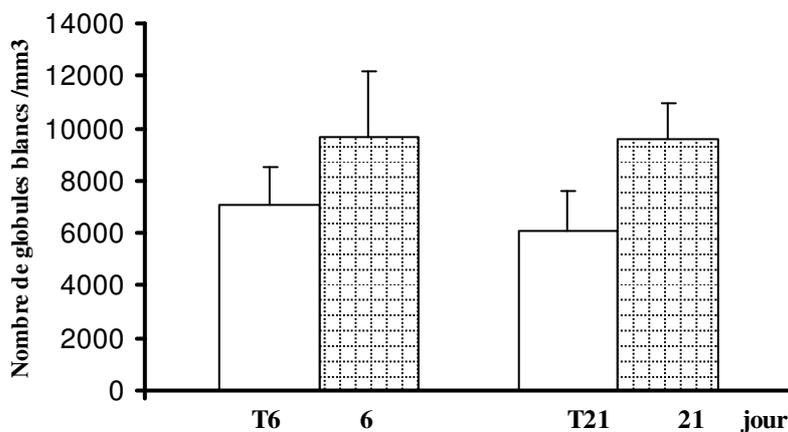


Fig. 21 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules blancs /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

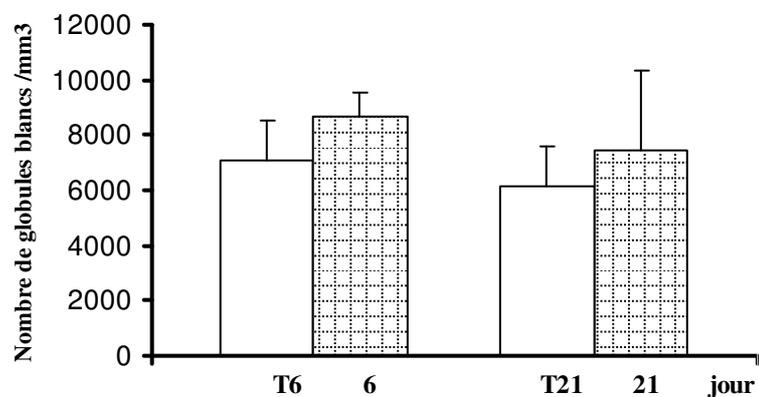


Fig. 22 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules blancs /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

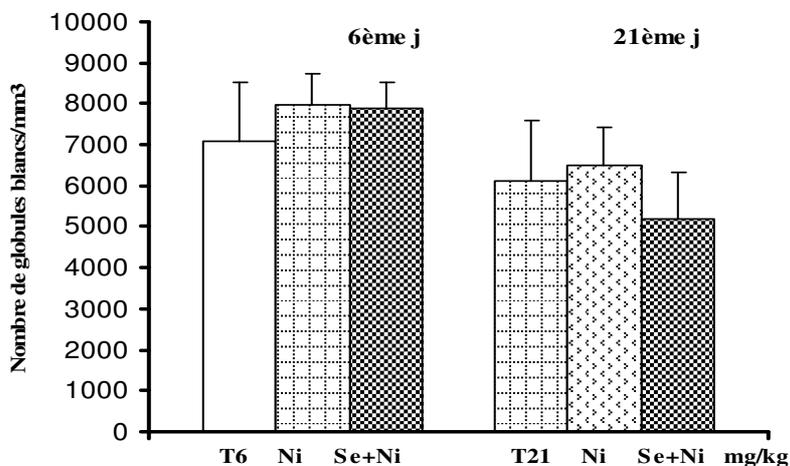


Fig. 23 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de globules blancs /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation, (Moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

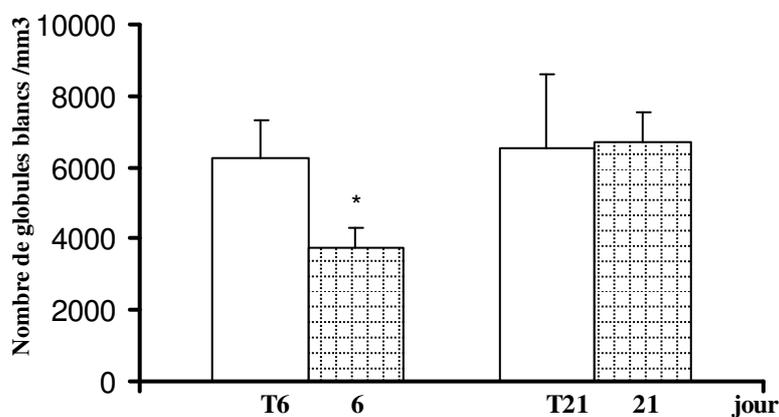


Fig. 24 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de globules blancs /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème}),

**P<0.05*

3.2.2 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante

3.2.2.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante

L'administration des dose croissantes (25, 50,100 mg /kg) du chlorure de Nickel par voie sous cutanée ne semble pas modifier le nombre de lymphocytes comparativement aux témoins du 6^{ème} au 21^{ème} jour de gestation respectivement, (6700 ± 1572.41 vs $5020 \pm 1250.18 / \text{mm}^3$), (5800 ± 369.12 vs $5020 \pm 1250.18 / \text{mm}^3$), (5860 ± 604.77 vs $5020 \pm 1250.18 / \text{mm}^3$) et (5120 ± 778.9441 vs $3860 \pm 1169.72 / \text{mm}^3$), (3260 ± 1185.64 vs $3860 \pm 1169.72 / \text{mm}^3$), (4600 ± 488.62 vs $3860 \pm 1169.72 / \text{mm}^3$). (**Fig. 25, 26, et 27**).

3.2.2.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante

L'association du Sélénium (0.3 mg/kg) avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) semble induire une légère diminution du nombre de lymphocytes comparativement au Nickel administré seul du 6^{ème} jour (5360 ± 540.37 vs $5860 \pm 604.77 / \text{mm}^3$) au 21^{ème} jour de gestation (3600 ± 944.06 vs $4600 \pm 488.62 / \text{mm}^3$). (**Fig. 27**).

3.2.2.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de lymphocytes chez la rate gestante

La dose de 20mg/100 ml du chlorure de Nickel administrée dans l'eau de boisson provoque une chute non significative du nombre de lymphocytes au 6^{ème} jour de gestation (2360 ± 550.681 vs $3940 \pm 1089.5 / \text{mm}^3$) et aucun effet au 21^{ème} jour (3980 ± 391.152 vs $3680 \pm 1227.5 / \text{mm}^3$). (**Fig. 28**).

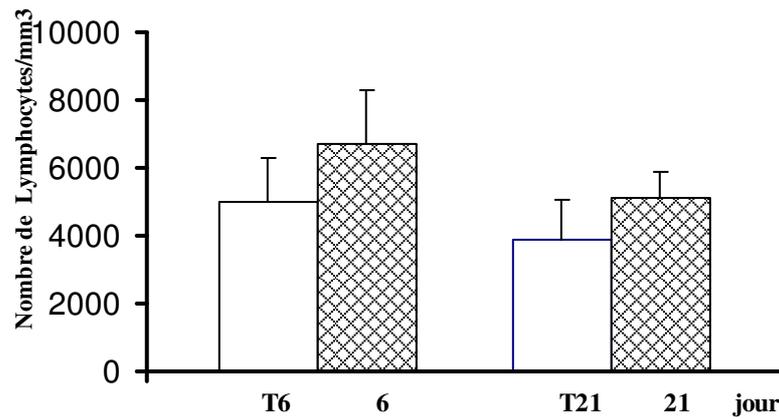


Fig. 25 Effets de 25 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Lymphocytes /mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

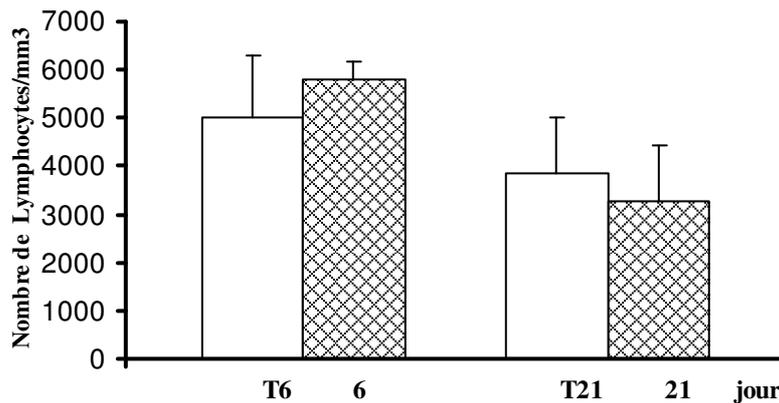


Fig. 26 Effets de 50 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Lymphocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

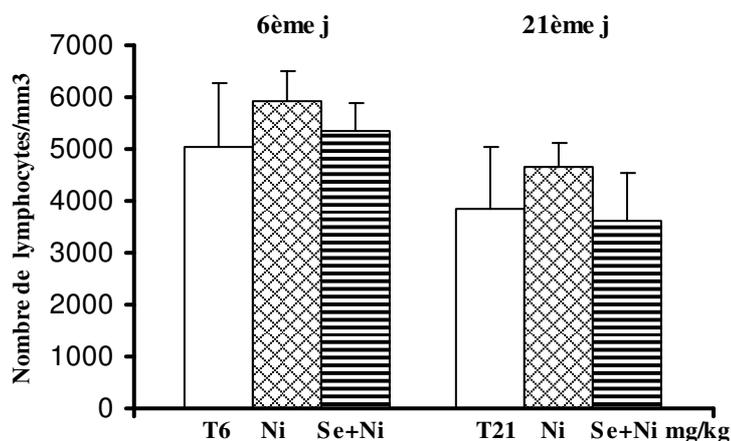


Fig. 27 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de Lymphocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6) (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

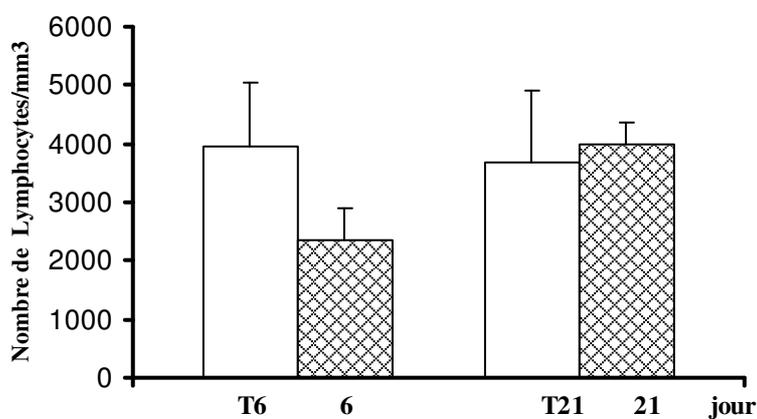


Fig. 28 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de Lymphocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

3.2.3 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante

3.2.3.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante

Le chlorure de nickel administré par voie sous cutanée ne semble pas exercer d'effet sur le nombre de granulocytes au 6^{ème} jour de gestation comparativement aux témoins avec la dose de 25 mg/kg (1440 ± 643.81 vs $1360 \pm 185.74 / \text{mm}^3$) et la dose de 50 mg/kg (1520 ± 447.77 vs $1360 \pm 185.74 / \text{mm}^3$). Par contre, au 21^{ème} jour de gestation nous assistons à une augmentation significative ($P < 0.05$) avec la dose de 25 mg/kg du chlorure de Nickel (2240 ± 305.368 vs $1500 \pm 239.79 / \text{mm}^3$) mais non significative avec la dose de 50 mg/kg (3280 ± 1604 vs $1500 \pm 239.79 / \text{mm}^3$) (Fig. 29, 30). Alors que, la dose de 100 mg/kg provoque une chute non significative du nombre de granulocytes du 6^{ème} jour (1400 ± 250 vs $1360 \pm 185.74 / \text{mm}^3$) au 21^{ème} jour de gestation (1100 ± 278.39 vs $1500 \pm 239.79 / \text{mm}^3$). (Fig. 31).

3.2.3.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante

La dose de 0.3 mg/kg du Sélénium associé avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) ne semble pas exercer d'effet sur le nombre de granulocytes induit par le chlorure de Nickel administré seul du 6^{ème} jour (1520 ± 65.19 vs $1400 \pm 250 / \text{mm}^3$) au 21^{ème} jour (1060 ± 192.35 vs $1100 \pm 278.39 / \text{mm}^3$) (Fig. 31).

3.2.3.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de granulocytes chez la rate gestante

Le chlorure de Nickel (20mg/100 ml) administré dans l'eau de boisson provoque une chute significative ($P < 0.05$) du nombre de granulocytes au 6^{ème} jour de gestation (580 ± 129.42) comparativement aux témoins ($1160 \pm 201.87 / \text{mm}^3$) qui disparaît au 21^{ème} jour de gestation (1700 ± 217.945 vs $1500 \pm 239.79 / \text{mm}^3$). (Fig. 32).

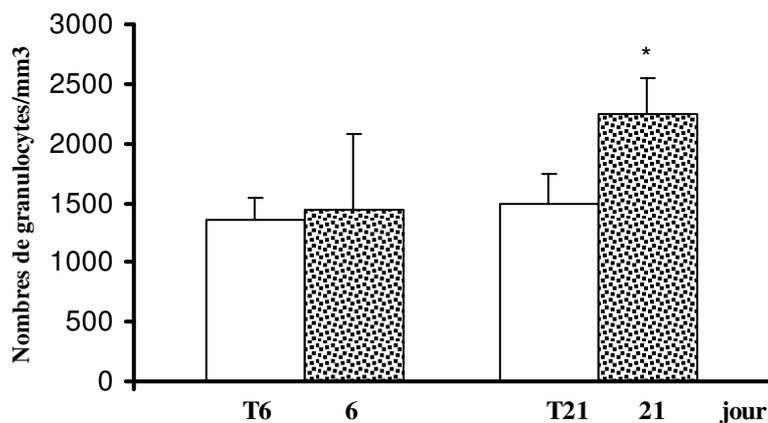


Fig. 29 Effets de 25 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Granulocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

*P<0.05

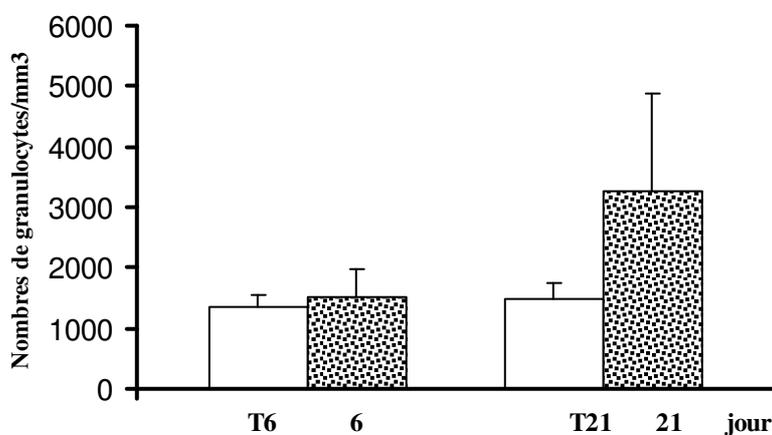


Fig. 30 Effets de 50 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Granulocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

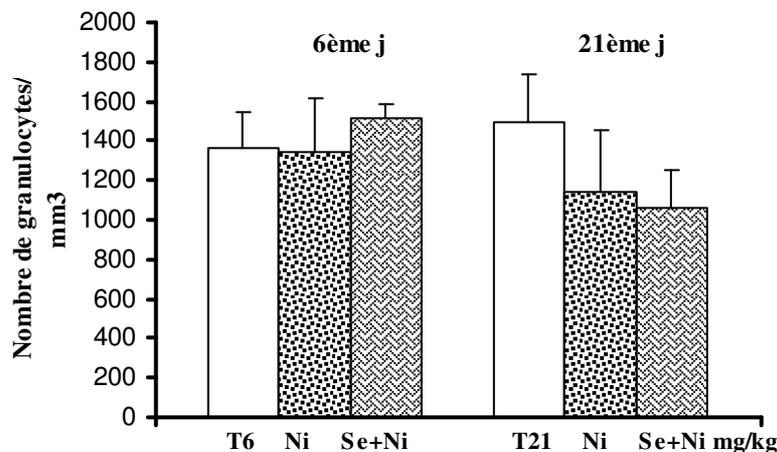


Fig. 31 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg /kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de Granulocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

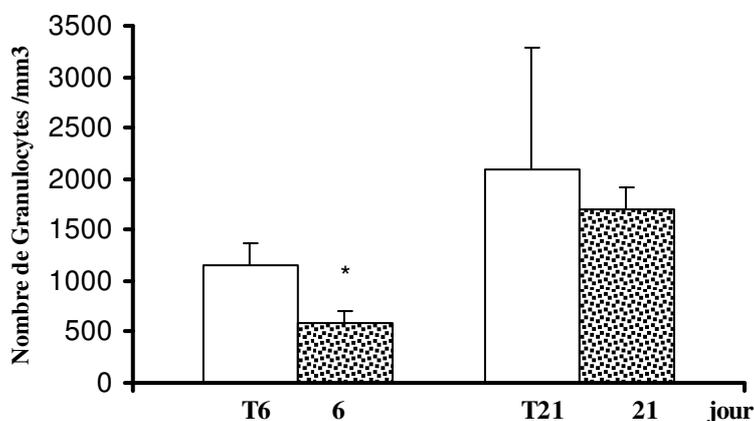


Fig. 32 Effets de 20 mg/kg chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de Granulocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème})

*P<0.05

3.2.4 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante

3.2.4.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante

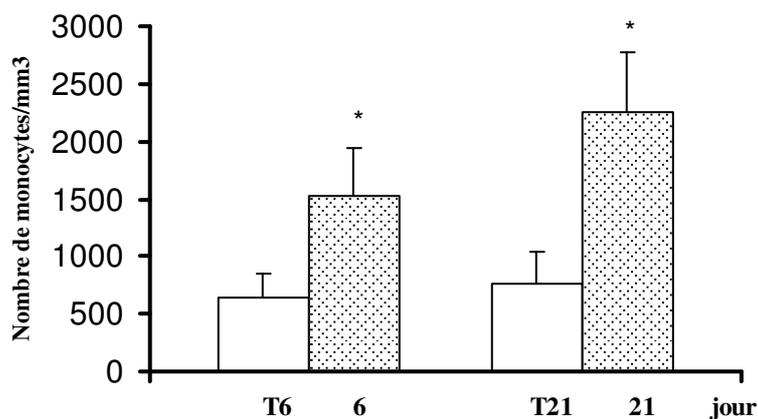
La dose de 25 mg/kg du chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée engendre une augmentation progressive significative ($P < 0.01$) du nombre de Monocytes du 6^{ème} jour (1520 ± 426.32 vs 640 ± 210.95 / mm³) au 21^{ème} jour de gestation (2260 ± 517.92 vs 760 ± 284.165 / mm³). (**Fig. 33**). Cette augmentation ($P < 0.01$) est observée également au 6^{ème} jour avec la dose de 50 mg/kg (1320 ± 248.495 vs 640 ± 210.95 / mm³) et qui disparaît au 21^{ème} jour (880 ± 185.07 vs 760 ± 284.165 / mm³) (**Fig. 34**). Tandis que, la dose de 100 mg/kg ne semble induire aucune modification du nombre de Monocytes comparé aux témoins du 6^{ème} jour (700 ± 154.11 vs 640 ± 210.95 / mm³) au 21^{ème} jour de gestation (780 ± 240.83 vs 760 ± 284.165 / mm³) (**Fig. 35**).

3.2.4.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante

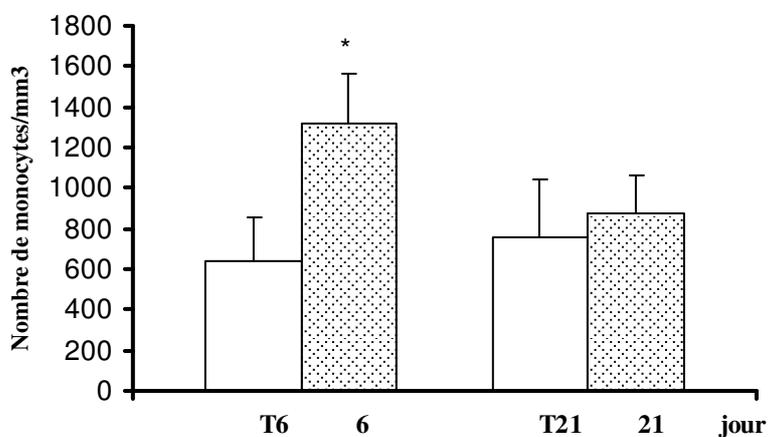
L'association du Sélénium (0.3 mg/kg) avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) provoque une augmentation significative ($P < 0.01$) du nombre de Monocytes au 6^{ème} jour de gestation comparé au chlorure de Nickel administré seul (1260 ± 299.165 vs 700 ± 154.11 / mm³) et une chute au 21^{ème} (520 ± 119.373 vs 780 ± 240.83 / mm³) (**Fig. 35**).

3.2.4.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de Monocytes chez la rate gestante

Le chlorure de Nickel (20mg/100 ml) administré dans l'eau de boisson provoque une augmentation progressive du nombre de monocytes au 6^{ème} jour (820 ± 114.017 vs 640 ± 182.346 / mm³) qui devient significative au 21^{ème} jour de gestation (960 ± 114 vs 440 ± 171.75 / mm³) ($P < 0.01$) (**Fig. 36**).



*Fig. 33 Effets de 25 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de monocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 : témoin au 21^{ème} jour),*P<0.01*



*Fig. 34 Effets de 50 mg/kg chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de monocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 : témoin au 21^{ème} jour) *P<0.01*

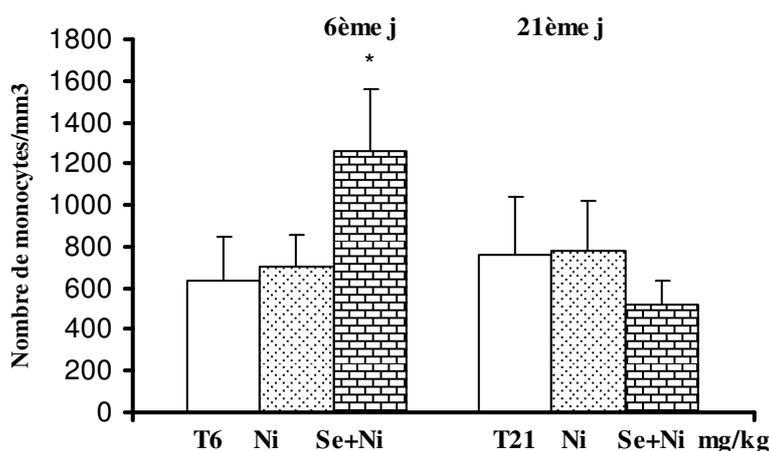


Fig. 35 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg /kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de monocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.01*

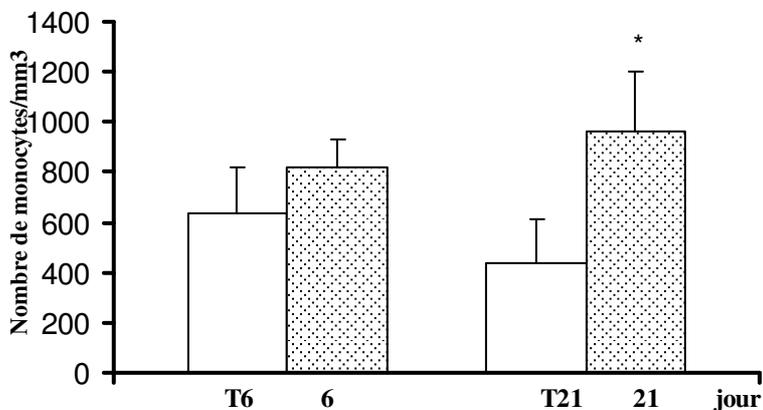


Fig. 36 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de monocytes / mm³ chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 : témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.01*

3.3.1 Effets du chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante

3.3.1. 1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur les plasmatiques en glucose chez la rate gestante

L'administration des doses croissantes du chlorure de nickel (25, 50, 100 mg/kg du poids corporel) au 4^{ème} jour de gestation par voie sous cutanée chez la rate wistar induit au 6^{ème} jour de gestation une augmentation progressive de la concentration plasmatique en glucose avec les doses de 25 mg/kg et 50 mg/kg respectivement (1.544 ± 0.2346 g/l vs 1.296 ± 0.101 g/l), (1.59 ± 0.101 vs 1.296 ± 0.101 g/l) et qui devient significative ($P < 0.01$) avec la dose la plus élevée (100 mg/kg) (2.93 ± 0.253 vs 1.296 ± 0.101 g/l). Cette hyperglycémie induite par la dose de 100 mg/kg du poids corporel est maintenue jusqu'au 21^{ème} jour de gestation ($P < 0.05$) (1.85 ± 0.165 vs 1.382 ± 0.049 g/l). (Fig. 37, 38 et 39).

3.3.1. 2 Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante

L'administration de la dose élevée du chlorure de nickel (100 mg/kg du poids corporel) au 4^{ème} jour de gestation associé avec le Sélénium (0.3 mg/kg) qui est un inhibiteur du chlorure de nickel provoque une chute très significative ($P < 0.01$) de la concentration plasmatique en glucose aussi bien au 6^{ème} jour (1.50 ± 0.099 g/l) comparé à 100 mg/kg du chlorure de nickel administré seul (2.93 ± 0.253 g/l). (Fig. 39).

3.3.1. 3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en glucose chez la rate gestante

La dose de 20 mg/100 ml du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson au 4^{ème} jour de gestation ne semble pas affecter les concentrations plasmatiques en glucose du 6^{ème} jour (1.578 ± 0.225 vs 1.276 ± 0.064 g/l) au 21^{ème} jour de gestation (1.63 ± 0.21 vs 1.38 ± 0.09 g/l) (Fig. 40).

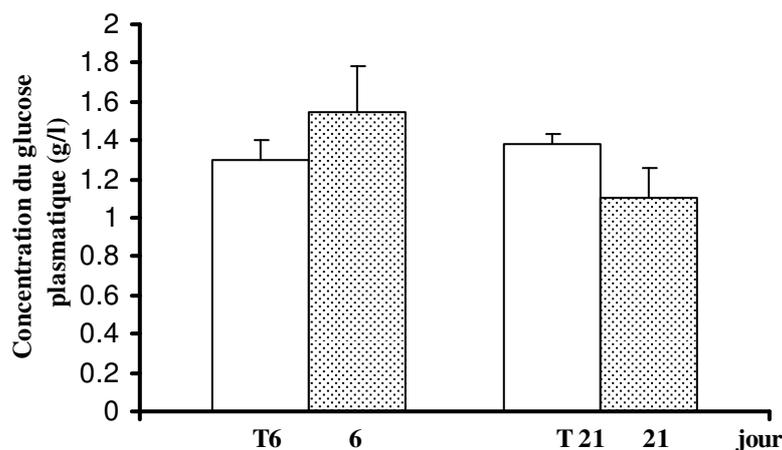


Fig. 37 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du glucose plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

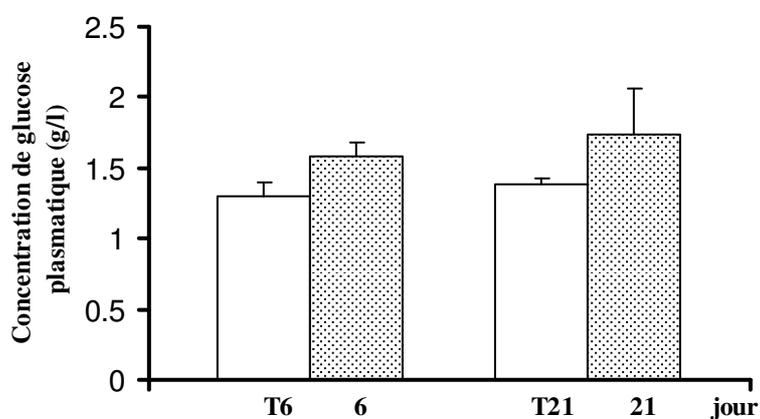


Fig. 38 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du glucose plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

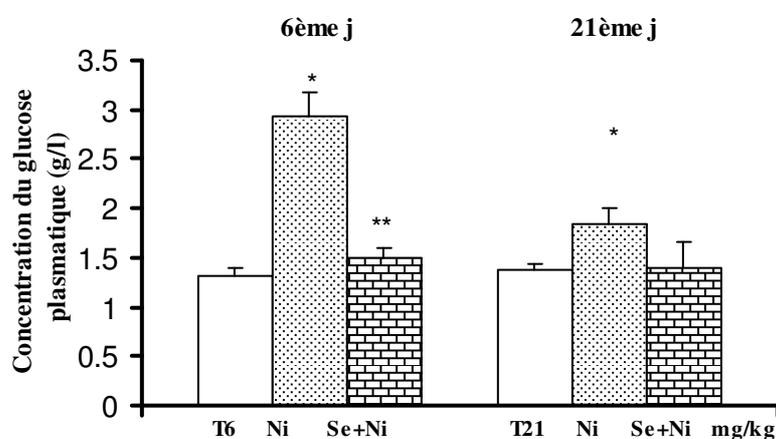


Fig. 39 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel administré seul ou associé avec le Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration du glucose plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05, **P<0.01*

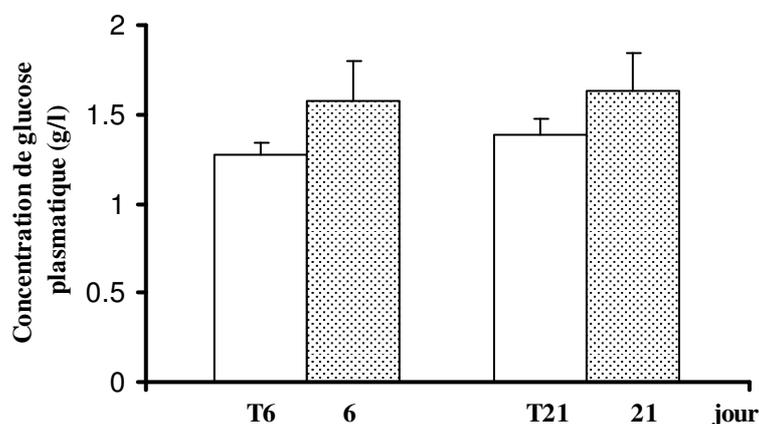


Fig. 40 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration du glucose plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

3.3.2 Effets du chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate gestante

3.3.2.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate gestante

Nos résultats montrent que la dose de 25 mg/kg du chlorure de nickel ne semble pas avoir d'effet sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate au 6^{ème} jour (0.35 ± 0.032 vs 0.28 ± 0.093 g/l) et au 21^{ème} jour de gestation (0.446 ± 0.0375 vs 0.49 ± 0.044 g/l). (**Fig. 41**) En revanche, la dose de 50 mg/kg du chlorure de Nickel au 6^{ème} jour de gestation induit une augmentation significative ($P < 0.05$) de la concentration plasmatique en urée (0.344 ± 0.0342 vs 0.28 ± 0.093 g/l) et une chute significative ($P < 0.01$) au 21^{ème} jour (0.192 ± 0.0147 vs 0.49 ± 0.044 g/l). (**Fig. 42**). Alors que, la dose de 100 mg/kg du chlorure de Nickel est susceptible d'engendrer une augmentation significative ($P < 0.01$) dès le 6^{ème} jour de gestation (0.424 ± 0.064 vs 0.28 ± 0.093 g/l), cette augmentation se maintient jusqu'au 21^{ème} jour de gestation ($P < 0.05$) (0.594 ± 0.053 vs 0.49 ± 0.044 g/l) (**Fig. 43**).

3.3.2.2 Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate gestante

L'administration du Sélénium (0.3 mg / kg du poids corporel) en association avec 100 mg/ kg du chlorure de nickel au 4^{ème} jour de gestation provoque une chute non significative de la concentration plasmatique en urée (0.4 ± 0.072 g/l) comparée au chlorure de nickel (100 mg/ kg) administré seul (0.424 ± 0.064), cette chute est observée aussi au 21^{ème} jour de gestation (0.498 ± 0.05 vs 0.594 ± 0.053 g/l) (**Fig. 43**).

3.3.2.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en urée chez la rate gestante

La dose de 20 mg/100ml du chlorure de Nickel administrée dans l'eau de boisson au 4^{ème} jour de gestation semble provoquer une légère augmentation de la concentration plasmatique en urée comparé au témoins du 6^{ème} jour (0.382 ± 0.038 vs 0.29 ± 0.054) jusqu'au 21^{ème} jour de gestation ($0.45.6 \pm 0.0582$ vs 0.432 ± 0.035) (**Fig. 44**).

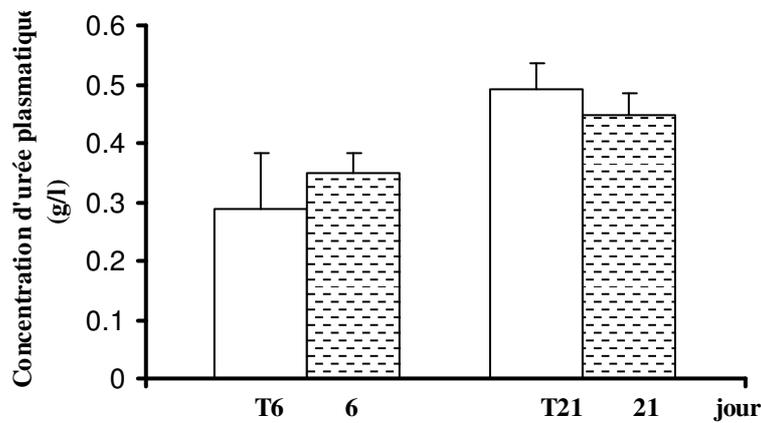


Fig. 41 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration d'urée plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)

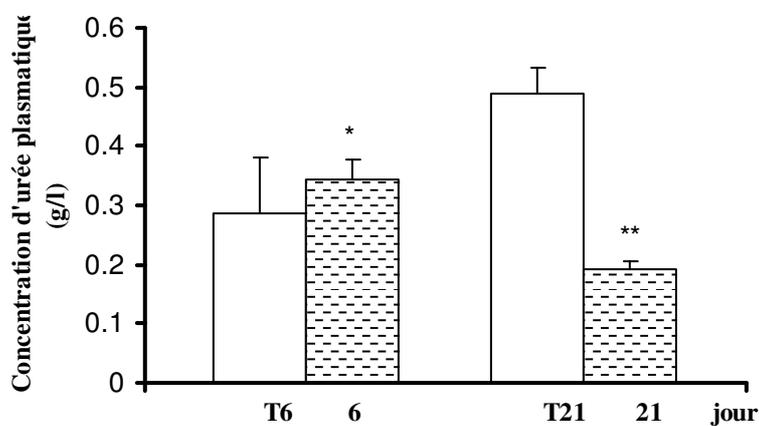
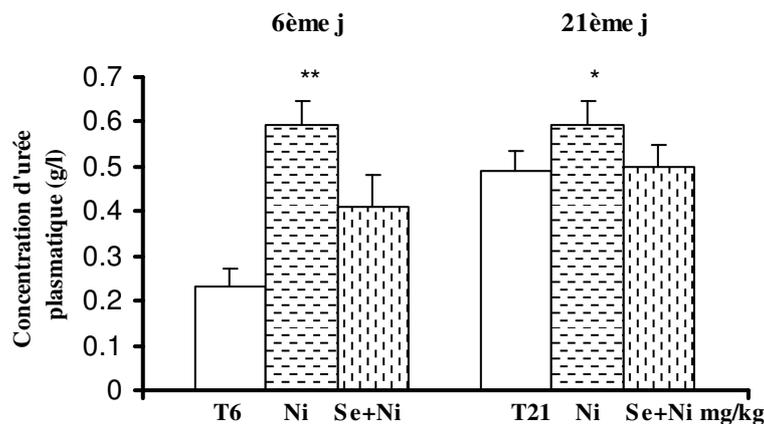


Fig. 42 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration d'urée plasmatique (g/l) chez les rates Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T21 témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05, **P<0.01*



*Fig. 43 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration d'urée plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour), *P<0.05, **P<0.01*

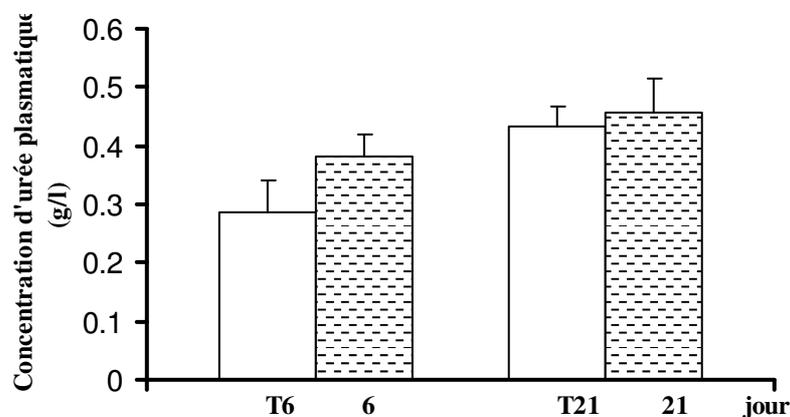


Fig. 44 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration d'urée plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T21 témoin au 21^{ème} jour)

3.3.3 Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en créatinine chez la rate gestante

3.3.3.1. Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en créatinine chez la rate gestante

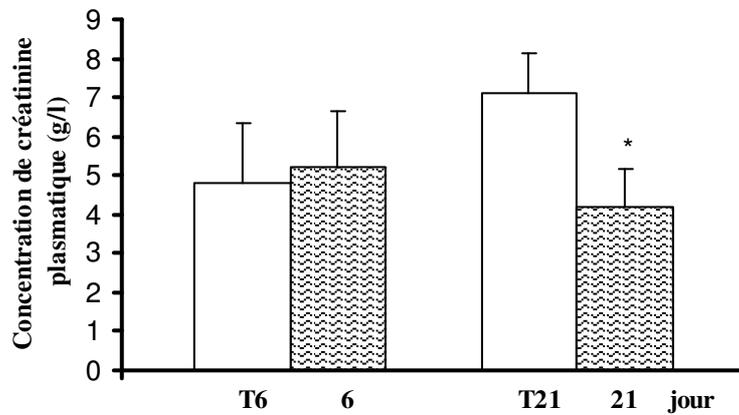
L'administration par voie sous cutanée de 25 et 50 mg/kg du chlorure de Nickel au 4^{ème} jour de gestation ne semble pas affecter la concentration plasmatique en créatinine au 6^{ème} jour de gestation respectivement (5.192 ± 1.434 vs 4.82 ± 1.534 mg/l) et (5.302 ± 0.573 vs 4.82 ± 1.534 mg /l). Par contre, une chute significative ($P < 0.05$) est observée respectivement au 21^{ème} jour de gestation (4.218 ± 0.945 vs 7.13 ± 0.919 mg /l) et (3.684 ± 0.963 vs 7.13 ± 0.919 mg /l). (Fig. 45, 46). Alors que, la dose de 100 mg/kg du poids corporel est susceptible d'induire une augmentation significative ($P < 0.05$) de la concentration plasmatique en créatinine du 6^{ème} jour de gestation (8.17 ± 0.423 vs 4.82 ± 1.534 mg /l) au 21^{ème} jour (11.214 ± 1.308 vs 7.13 ± 0.919 mg/l) chez la rate gestante. (Fig. 47)

3.3.3.2. Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en créatinine chez la rate gestante

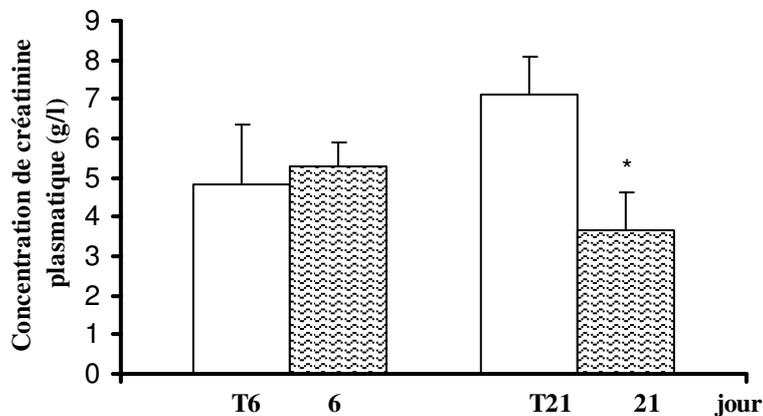
Le Sélénium (0.3 mg/kg) associé au chlorure de Nickel (100 mg / kg) au 4^{ème} jour de gestation semble engendrer une chute significative ($P < 0.01$) de la concentration plasmatique en créatinine du 6^{ème} jour (4.882 ± 1.44 vs 8.17 ± 0.423 mg/l) au 21^{ème} jour comparée au nickel (100 mg/ kg) administré seul (7.29 ± 0.58 vs 11.214 ± 1.308 mg/l). (Fig. 47)

3.3.3.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en créatinine chez la rate gestante

L'administration de 20 mg/100 ml du chlorure de Nickel par voie orale au 4^{ème} jour de gestation ne semble pas affecter la concentration plasmatique en créatinine du 6^{ème} jour (7.22 ± 1.1 vs 7.07 ± 0.63 mg/l) au 21^{ème} jour de gestation (5.94 ± 1.04 vs 5.39 ± 0.4 mg/l) chez la rate gestante. (Fig. 48)



*Fig. 45 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration de la Créatinine plasmatique (mg/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P<0.05*



*Fig. 46 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration de la Créatinine plasmatique (mg/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P<0.05*

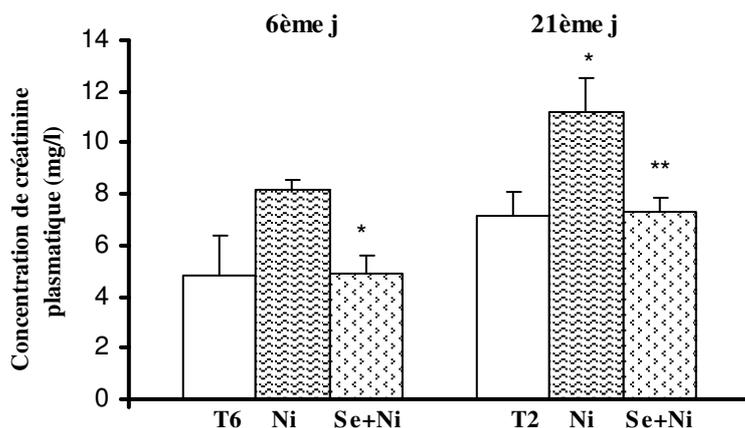


Fig. 47 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec de Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration de créatinine plasmatique (mg/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T: 21 témoin au 21^{ème} jour) *P<0.05; **P<0.01.

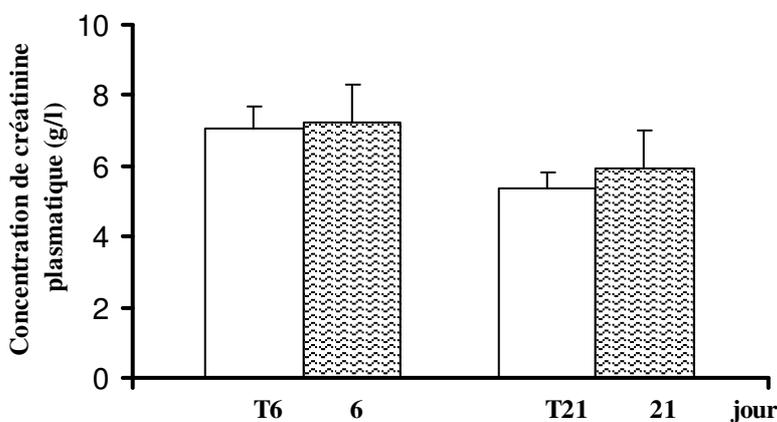


Fig. 48 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration de la Créatinine plasmatique (mg/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

3.3.4 Effets du chlorure de nickel la concentration plasmatique en cholestérol chez la rate gestante

3.3.4.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en cholestérol chez la rate gestante

Nos résultats montrent que la dose de 25 mg/kg administré par voie sous cutanée provoque une chute significative ($P < 0.05$) de la concentration plasmatique en cholestérol au 6^{ème} jour de gestation (0.358 ± 0.018 g/l) comparé aux témoins (0.724 ± 0.23 g/l), et une légère chute au 21^{ème} jour de gestation (0.522 ± 0.114 vs 0.61 ± 0.019 g/l). (**Fig. 49**). En revanche, la dose de 50 mg/kg du chlorure de Nickel provoque une légère chute de la concentration plasmatique en cholestérol du 6^{ème} jour (0.53 ± 0.0764 vs 0.724 ± 0.23 g/l) au 21^{ème} jour de gestation (0.546 ± 0.054 vs 0.61 ± 0.019 g/l). (**Fig. 50**). Alors que, la dose de 100 mg/kg du poids corporel est susceptible d'induire une augmentation non significative de la concentration plasmatique en cholestérol du 6^{ème} jour (0.964 ± 0.233 vs 0.724 ± 0.23 g/l) au 21^{ème} jour de gestation (1.308 ± 0.526 vs 0.61 ± 0.019 g/l) (**Fig. 51**).

3.3.4.2 Effets du chlorure de nickel associé au Sélénium sur les concentrations plasmatiques en cholestérol chez la rate gestante

Le Sélénium (0.3 mg/kg) administré par voie sous cutanée en association avec la dose la plus élevée du chlorure de Nickel (100 mg/kg) semble engendrer au 21^{ème} jour de gestation une chute significative ($P < 0.05$) de la concentration plasmatique en cholestérol (0.506 ± 0.038 g/l) comparé au chlorure de nickel seul (1.308 ± 0.52 g/l), alors qu'au 6^{ème} jour le Sélénium associé au chlorure de Nickel (0.726 ± 0.05 g/l) ne semble pas affecter la concentration plasmatique en cholestérol comparé au chlorure de nickel seul (0.964 ± 0.233 g/l). (**Fig. 51**)

3.3.4.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en cholestérol chez la rate gestante

La dose de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson est susceptible d'engendrer au 6^{ème} jour de gestation une légère chute de la concentration plasmatique en cholestérol (0.498 ± 0.08 vs 0.73 ± 0.205 g/l) et au 21^{ème} jour de gestation une augmentation significative ($P < 0.05$) de la concentration plasmatique en cholestérol (0.792 ± 0.04 vs 0.51 ± 0.038 g/l) (**Fig. 52**).

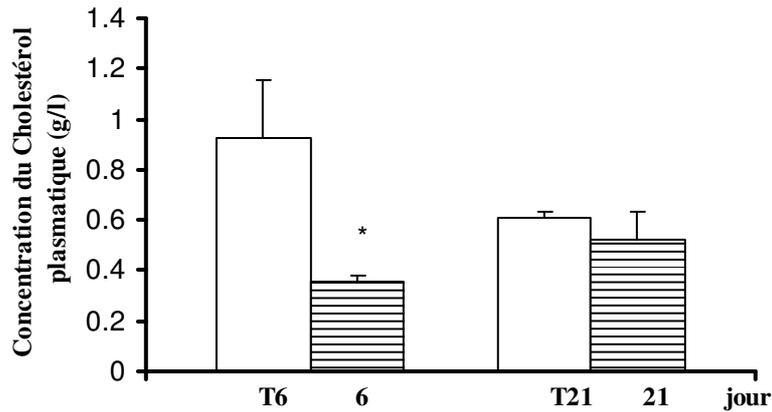


Fig. 49 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du Cholestérol plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P < 0.05

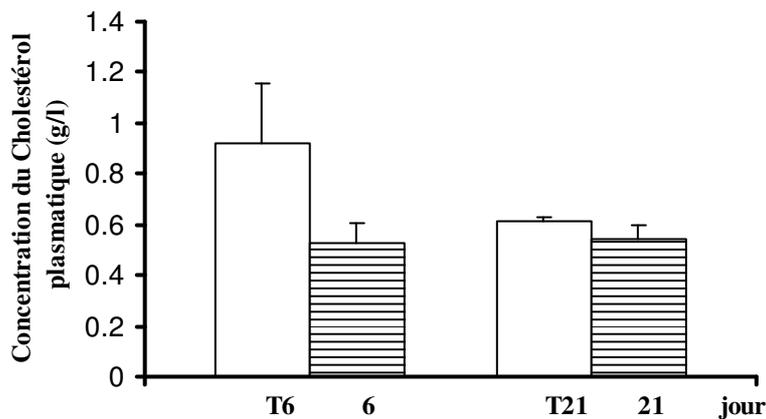


Fig. 50 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du Cholestérol plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

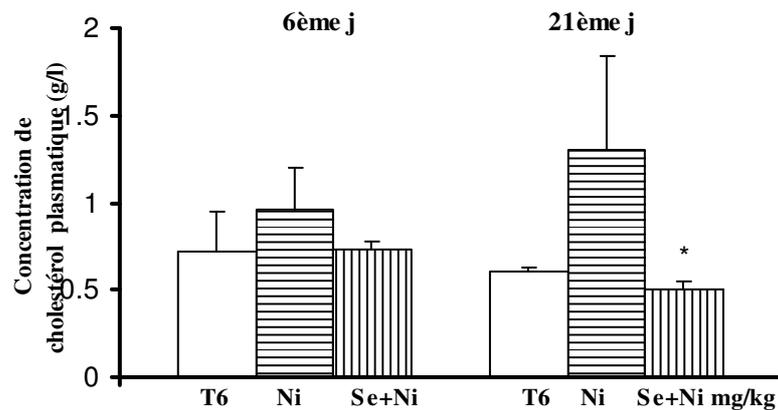


Fig. 51 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration du Cholestérol plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

**P < 0.05*

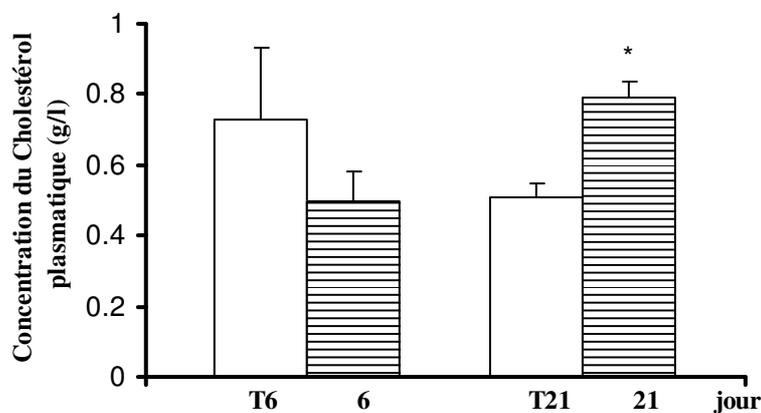


Fig. 52 Effets de 20 mg/kg chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration du Cholestérol plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

**P < 0.05*

3.3.5 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en triglycérides chez la rate gestante

3.3.5.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en triglycérides chez la rate gestante

Le chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée au 4^{ème} jour de gestation semble provoquer une chute progressive non significative de la concentration plasmatique en triglycérides au 6^{ème} jour de gestation avec les doses de 25 mg/kg (1.09 ± 0.197 vs 1.422 ± 0.26 g/l) et de 50 mg/kg (1.068 ± 0.087 vs 1.422 ± 0.26 g/l). Cette chute devient significative ($P < 0.05$) avec la dose la plus élevée de 100 mg/kg au 6^{ème} jour (0.738 ± 0.19 vs 1.422 ± 0.26 g/l) qui se poursuit jusqu'au 21^{ème} jour (0.99 ± 0.38 vs 1.43 ± 0.286 g/l). Ainsi la dose de 25 mg/kg du chlorure de Nickel provoque au 21^{ème} jour de gestation une augmentation non significative de la concentration plasmatique en triglycérides (2.15 ± 0.66 vs 1.43 ± 0.286 g/l). Alors que, la dose de 50 mg/kg est susceptible d'induire une chute significative ($P < 0.05$) de la concentration plasmatique en triglycérides (0.922 ± 0.25 vs 1.43 ± 0.286 g/l), (Fig. 53, 54, 55).

3.3.5.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en triglycérides chez la rate gestante

Le Sélénium (0.3 mg/kg) associé au chlorure de Nickel (100 mg/kg) ne semble pas modifier la concentration plasmatique en triglycérides au 6^{ème} jour (0.74 ± 0.19 vs 0.738 ± 0.19 g/l), néanmoins une légère chute non significative au 21^{ème} jour de gestation comparé au chlorure de Nickel seul (0.754 ± 0.0752 vs 0.738 ± 0.19). (Fig. 55).

3.3.5.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en triglycérides chez la rate gestante

L'administration de 20mg/100ml du chlorure de Nickel dans l'eau de boisson induit une légère augmentation de la concentration plasmatique en triglycérides au 6^{ème} jour (0.904 ± 0.3 vs 0.614 ± 0.3256) qui devient significative ($P < 0.05$) au 21^{ème} jour (1.7 ± 0.44 vs 1.014 ± 0.401). (Fig. 56)

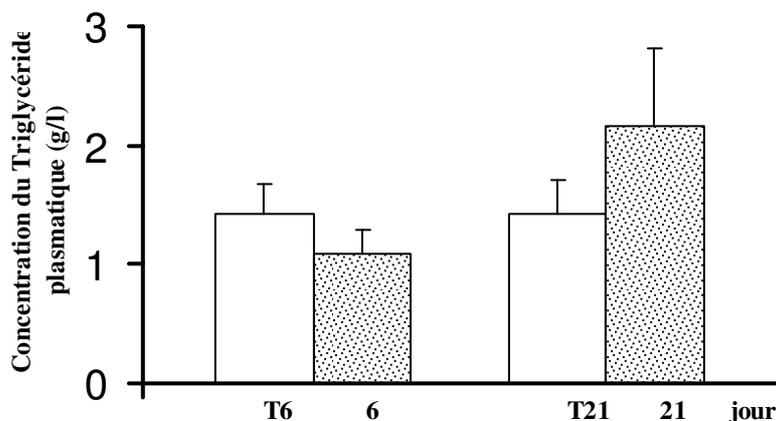
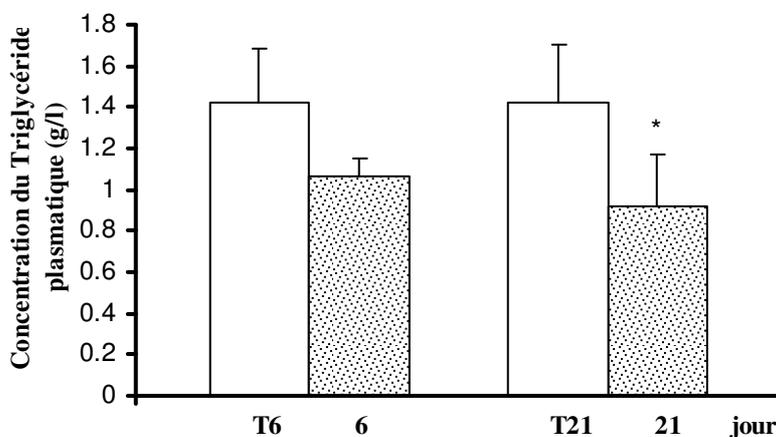


Fig. 53 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du Triglycéride plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour)



*Fig. 54 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du Triglycéride plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P<0.05*

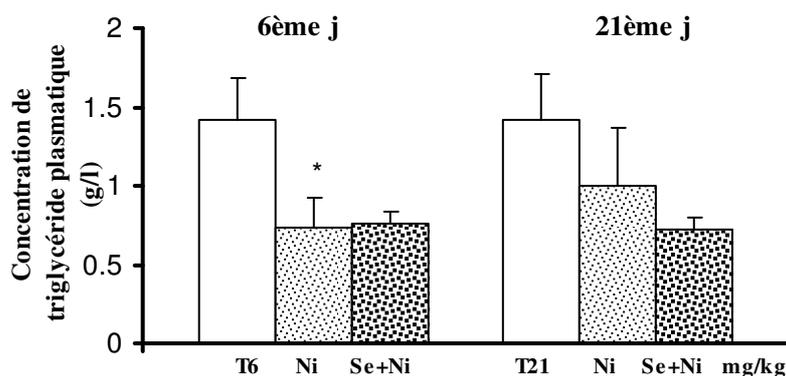
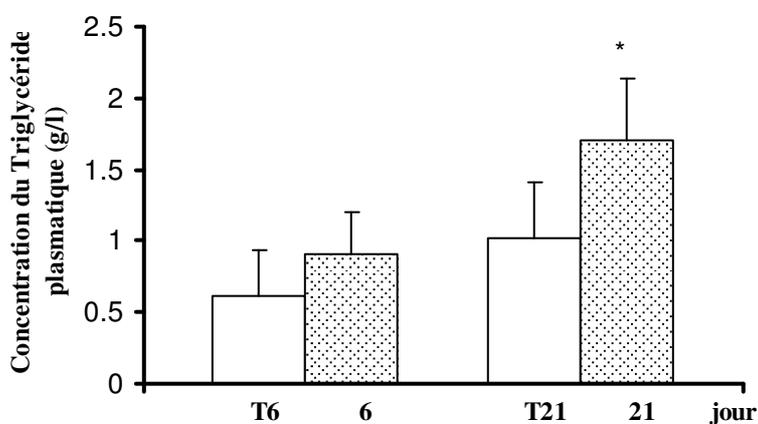


Fig. 55 Effets de 100 mg/kg de chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration de Triglycéride plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

**P<0.05*



*Fig. 56 Effets de 20 mg/kg chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration du Triglycéride plasmatique (g/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P<0.05*

3.3.6 Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en TGO e chez la rate gestante

3.3.6.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en TGO (Glutamo-oxalo –transférase) chez la rate gestante

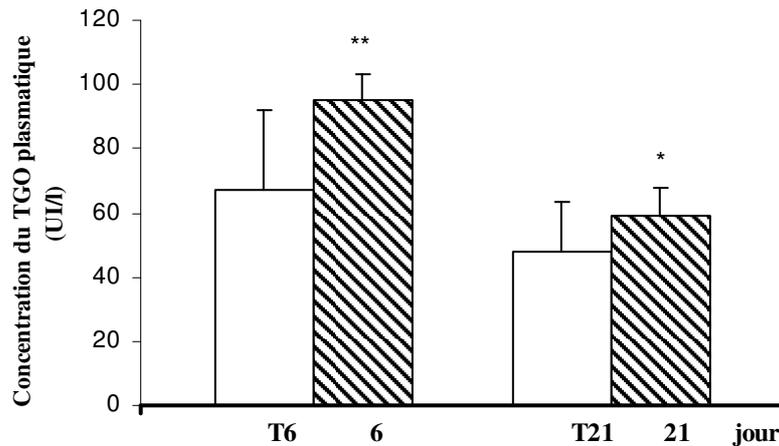
Le chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée semble induire une augmentation significative ($P < 0.01$) de la concentration plasmatique en TGO au 6^{ème} jour de gestation particulièrement avec les doses de 25 mg/kg (95.4 ± 7.941 vs 67 ± 24.74 UI/l) et de 50 mg/kg (83.4 ± 19.91 vs 67 ± 24.74 UI/l). Cette augmentation se poursuit significativement ($P < 0.01$) jusqu'au 21^{ème} jour de gestation avec les doses de 25 et 100 mg/kg (59.2 ± 8.61 vs 46 ± 15.56 UI/l), (84.6 ± 26.23 vs 46 ± 15.56 UI/l). Alors que, la dose de 50 mg/kg (43.6 ± 7.9 vs 46 ± 15.56 UI/l) semble sans effet sur la concentration plasmatique en TGO au 21^{ème} jour de gestation (**Fig. 57, 58, 59**).

3.3.6.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en TGO chez la rate gestante

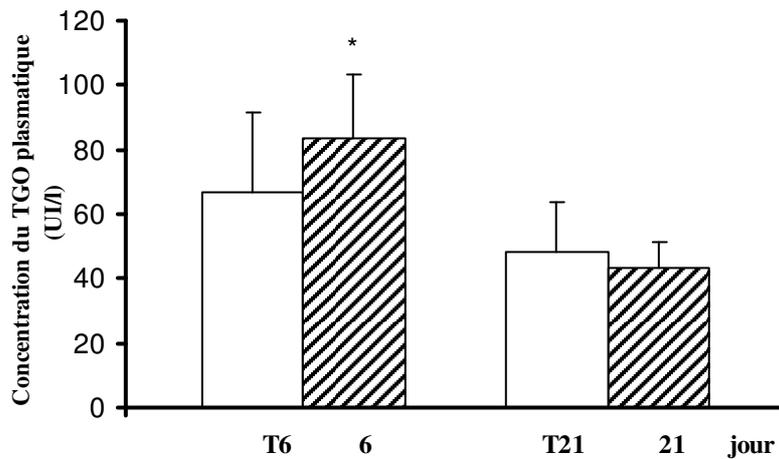
Le Sélénium (0.3 mg/kg) induit une chute de la concentration plasmatique en TGO dès le 6^{ème} jour de gestation (81.8 ± 19.726 UI/l) comparé au Nickel seul (87.6 ± 31.28). Cette chute devient très significative ($P < 0.01$) au 21^{ème} jour de gestation (51.4 ± 14.52 UI/l vs 84.6 ± 26.53 UI/l) (**Fig. 59**).

3.3.6.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en TGO chez la rate gestante

La dose de 20 mg/100ml du chlorure de Nickel ne semble pas affecter la concentration plasmatique en TGO au 6^{ème} jour de gestation, néanmoins une légère augmentation non significative au 21^{ème} jour de gestation chez la rate gestante. (**Fig. 60**).



*Fig. 57 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du TGO plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P<0.05, **P<0.01*



*Fig. 58 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du TGO plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21 témoin au 21^{ème} jour); *P<0.05*

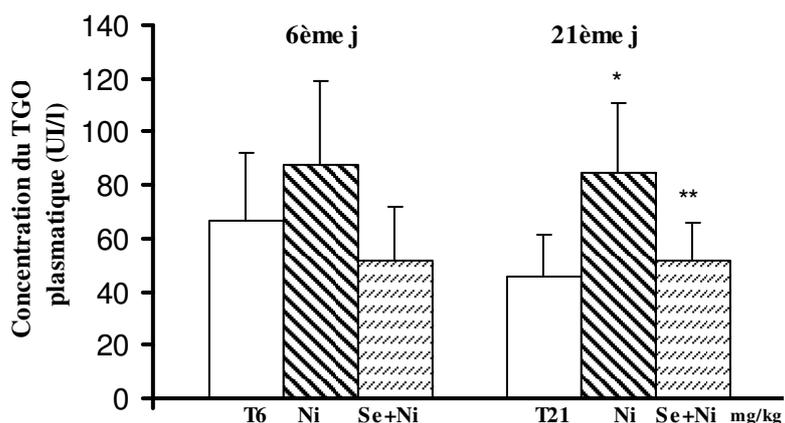


Fig. 59 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec 0.3 mg/kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration du TGO plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)
*P<0.05; **P<0.01

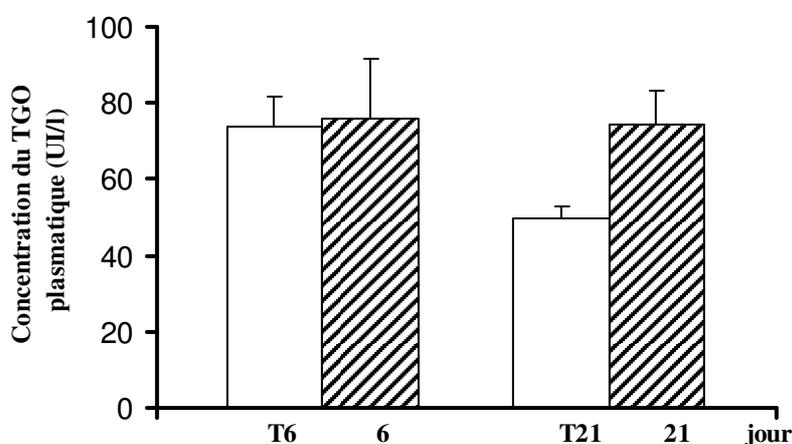


Fig. 60 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration du TGO plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

3.3.7 Effets du chlorure de nickel sur la concentration plasmatique en TGP (Glutamo-pyruvique transférase) chez la rate gestante

3.3.7.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration plasmatique en TGP chez la rate gestante

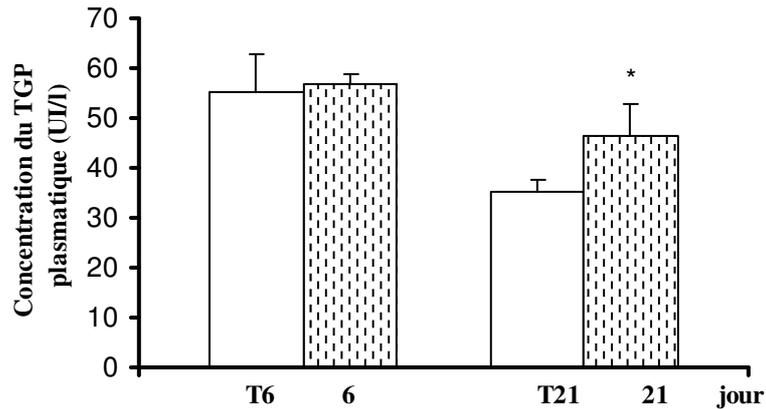
L'administration des doses croissantes du chlorure de Nickel (25, 50, 100 mg /kg) par voie sous cutanée provoque une augmentation progressive de la concentration plasmatique en TGP mais non significative au 6^{ème} jour respectivement (56.8 ± 2.043 vs 55.4 ± 7.75 UI/l), (66.6 ± 19.91 vs 55.4 ± 7.75 UI/l) et (66.8 ± 31.279 vs 55.4 ± 7.75 UI/l). Par contre au 21^{ème} jour de gestation l'augmentation de la concentration plasmatique en TGP est notable particulièrement avec les doses de 25 mg/kg ($P < 0.05$) comparativement aux témoins (46.6 ± 6.09 vs 35.4 ± 2.3 UI/l), et 100 mg/kg (48.8 ± 11.382 vs 35.4 ± 2.30 UI/l). Alors qu'avec la dose de 50 mg/kg la concentration plasmatique en TGP demeure inchangée (36 ± 3.482 vs 35.4 ± 2.3) et (**Fig. 61, 62, 63**)

3.3.7.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les concentrations plasmatiques en TGP chez la rate gestante

Le Sélénium (0.3 mg/kg) induit une chute spectaculaire ($P < 0.01$) de la concentration plasmatique en TGP dès le 6^{ème} jour de gestation (18.4 ± 1.92 UI/l) comparée au Nickel seul (66.8 ± 31.28). Cette chute ($P < 0.05$) se poursuit jusqu'au 21^{ème} jour de gestation (28.8 ± 2.81 UI/l) comparé au Chlorure de Nickel seul (48.8 ± 11.38 UI/l). (**Fig. 63**).

3.3.7.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur les concentrations plasmatiques en TGP chez la rate gestante

La dose de 20 mg/100ml du chlorure de Nickel ne semble pas affecter la concentration plasmatique en TGP du 6^{ème} (62.4 ± 12.83 vs 54 ± 10.97 UI/l) au 21^{ème} (53.6 ± 6.96 vs 38.4 ± 6.89 UI/l) jour chez la rate gestante. (**Fig. 64**).



*Fig. 61 Effets de 25 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du TGP plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P < 0.05*

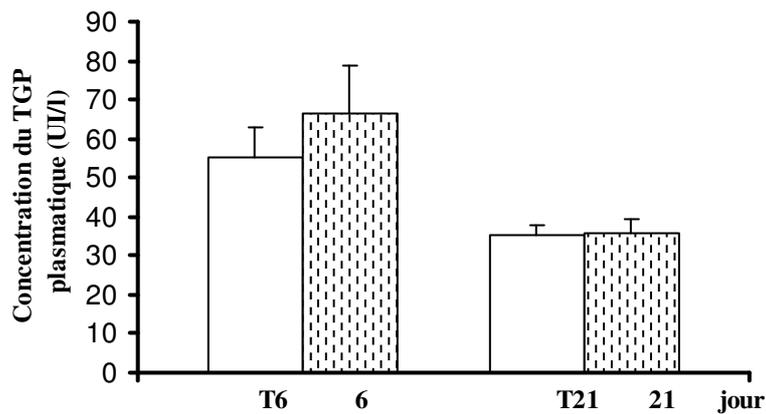


Fig. 62 Effets de 50 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur la concentration du TGP plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

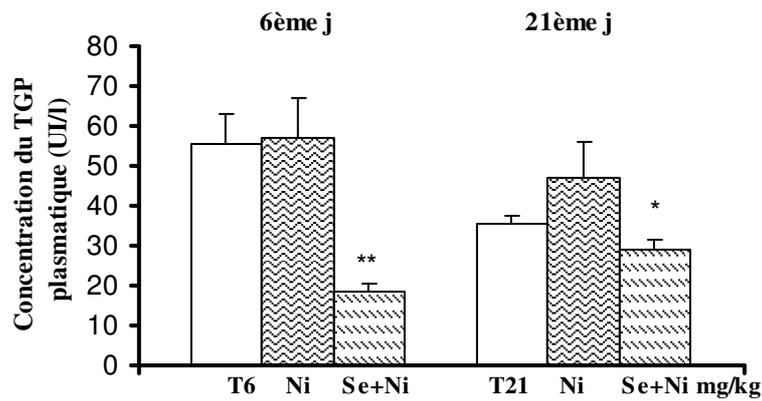


Fig.63 Effets de 100 mg/kg du chlorure de nickel seul ou associé avec de Sélénium administré par voie sous cutanée sur la concentration du TGP plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)
 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

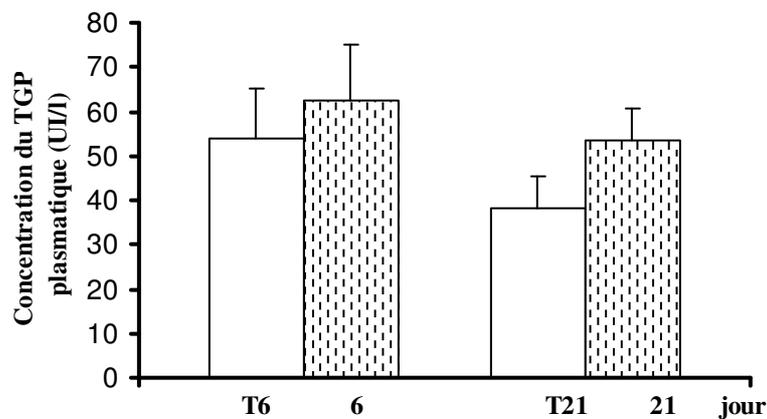


Fig. 64 Effets de 20 mg/kg de chlorure de nickel administré par voie orale sur la concentration du TGP plasmatique (UI/l) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

1.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur les ovaires chez la rate gestante:

L'histologie des ovaires montre que le chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée ou dans l'eau de boisson au 4^{ème} jour de gestation provoque des altérations structurales des follicules et des corps jaunes.

La dose de 25 mg/kg du chlorure de nickel : provoque une altération de la charpente conjonctive de la structure ovarienne sans distinction des véritables structures. (**Fig. 65: B**). De même avec la dose de 100 mg/kg (**Fig.67: D**) comparé au témoin (**Fig. A**).

La dose de 50 mg/kg du chlorure de nickel : montre corps jaunes bien circonscris avec des congestions.

1.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur les ovaires chez la rate gestante:

Chez les rates soumises au nickel associé au Sélénium, on ne note pas d'altération de l'architecture ovarienne qui était observés par le Nickel seul. (**Fig. 68: E**) comparé aux témoins (**Fig. A**).

LES OVAIRES

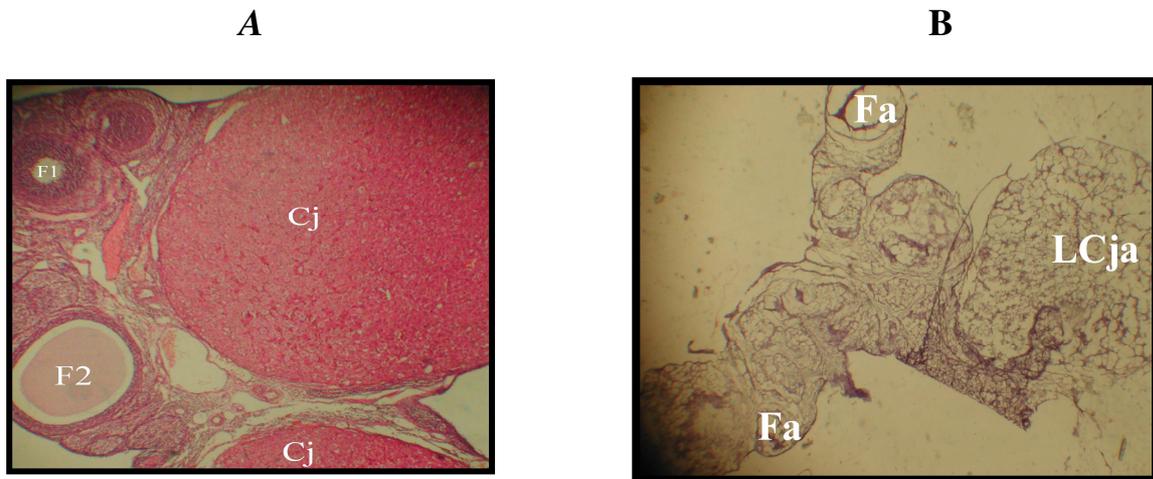


Fig. 65 Observation des follicules et des corps jaunes normaux «A» (réalisés sur une coupe d'ovaire d'une rate gestante témoin) et une charpente conjonctive de la structure ovarienne (des follicules et des corps jaunes atteints) «B» (réalisés sur une coupe d'ovaires d'une rate traitée au nickel (25 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A et B» (× 10). Légende :(A) : C j, corps jaunes normaux; F1 et F2, follicules normaux; (B):Fa, follicule (atteint); LC j a, limite d'un corps jaune (atteint).

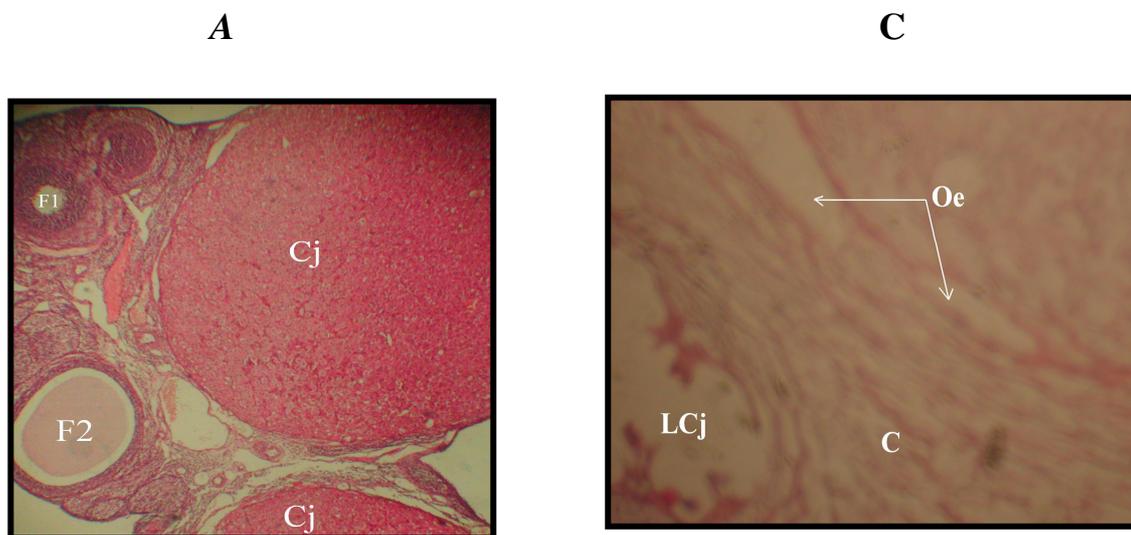


Fig. 66. Observation des follicules et des corps jaunes normaux «A» (réalisés sur une coupe d'ovaire d'une rate gestante témoin et des corps jaunes atteints) «C» (réalisés sur une coupe d'ovaires d'une rate traitée au nickel (50 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A et C» (× 10). Légende (A) : C j, corps jaunes normaux; F1 et F2, follicules normaux; (C): Oe, oedèmes ; LC j, limites d'un corps jaune (atteint); C, congestion.

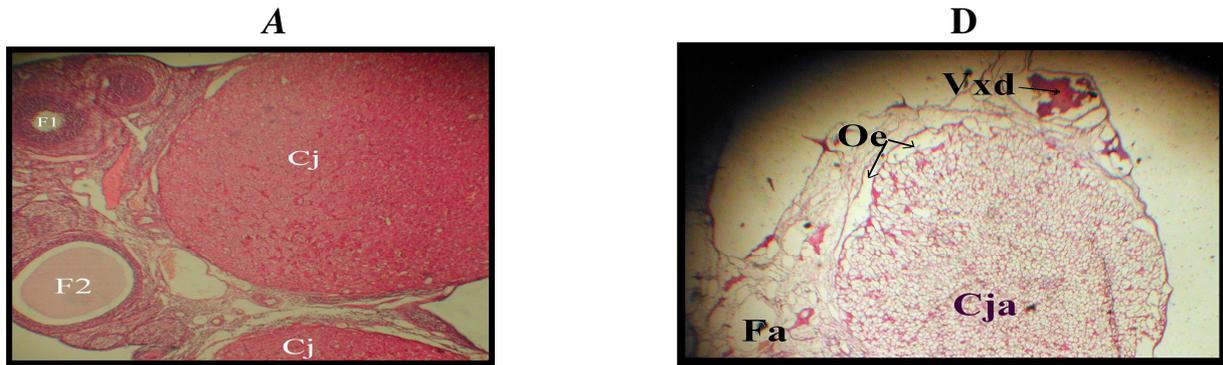
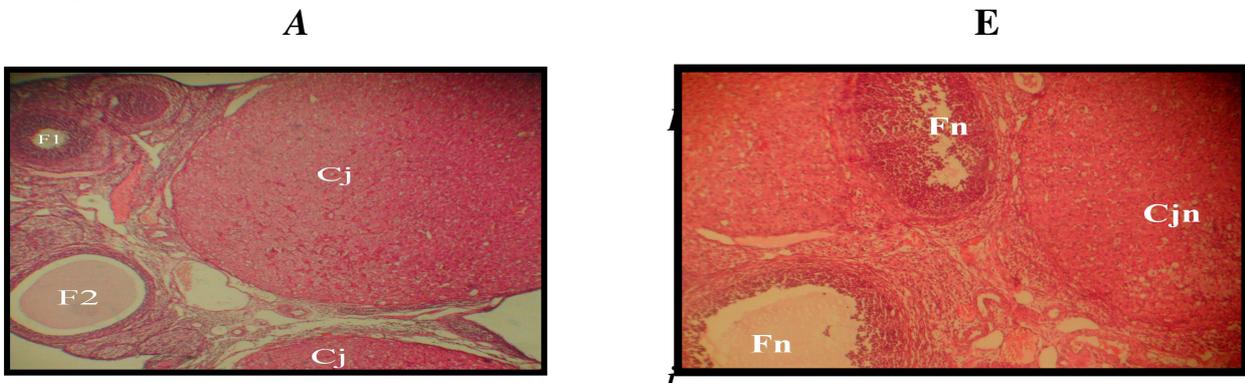
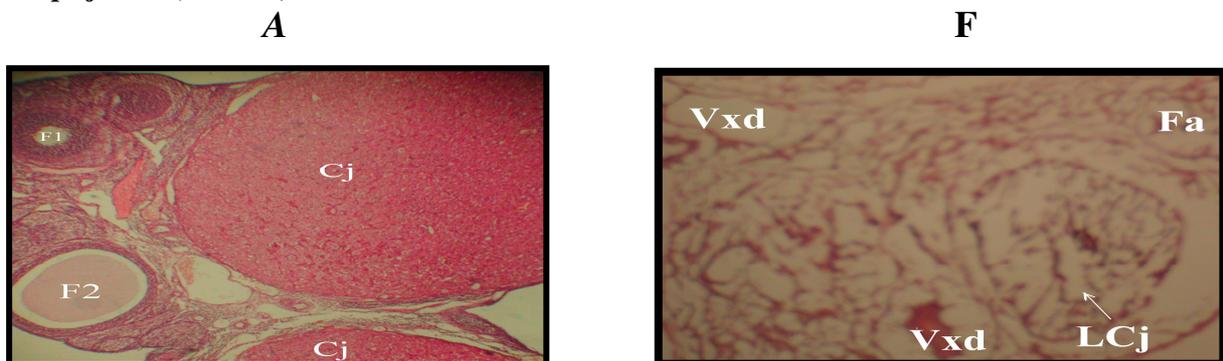


Fig. 67. Observation des follicules et des corps jaunes normaux «A» (réalisés sur une coupe d'ovaire d'une rate gestante témoin et des follicules et des corps jaunes atteints «D» (réalisés sur une coupe d'ovaires d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A etD» ($\times 40$). Légende (A): C j, corps jaunes normaux; F1 et F2, follicules normaux. (B): Fa, follicule (atteint); C j a, corps jaune (atteint); Oe, œdème; Vx d, vaisseau dilaté.



g. 68. Observation des follicules et des corps jaunes normaux «A» (réalisés sur une coupe d'ovaire d'une rate gestante témoin et des follicules et des corps jaunes «E» (réalisés sur une coupe d'ovaires d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) associé Sélénium (0.3 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A et E» ($\times 10$). Légende (A): C j, corps jaunes normaux; F1 et F2, follicules normaux. (E): Fn, follicule (normal); C j n, corps jaune (normal).



ig. 69. Observation des follicules et des corps jaunes normaux «A» (réalisés sur une coupe d'ovaire d'une rate gestante témoin et des follicules et des corps jaunes «F» (réalisés sur une coupe d'ovaires d'une rate traitée au nickel (20 mg/kg) par orale. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A et F» ($\times 10$). Légende (A): C j, corps jaunes normaux; F1 et F2, follicules normaux. (F): Fa, follicule (atteint); LC j, limite d'un corps jaune (atteint), VxD: vaisseau dilaté.

2. 1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le placenta chez la rate gestante:

L'examen histologique du placenta après l'exposition au chlorure de Nickel par voie sous cutanée au 4^{ème} jour de gestation montre avec la dose élevée de 100mg/kg un placenta congestif et oedémateux avec une altération structurale assez complète des cellules trophoblastiques (**Fig. 70, 71,72 : G, H, I**) comparé aux témoins (**Fig. A'**).

2. 2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le placenta chez la rate gestante:

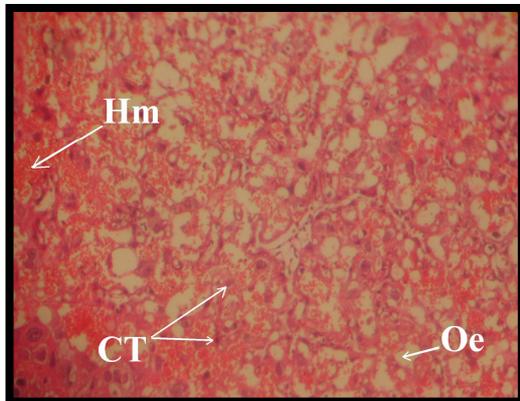
L'histologie du placenta après administration du Sélénium (0.3 mg/kg) associé avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) par voie sous cutanée au 4^{ème} jour de gestation (20 mg/100 ml) montre un placenta plus ou moins conservé. (**Fig. 73 : J**).

2. 3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le placenta chez la rate gestante:

Le chlorure de Nickel (20 mg/100 ml) administré dans l'eau de boisson provoque des altérations structurales du placenta et on ne note que de rares amas de cellules trophoblastiques. (**Fig. 74 : K**) comparé aux témoins (**Fig. A'**).

LE PLACENTA

A'



G

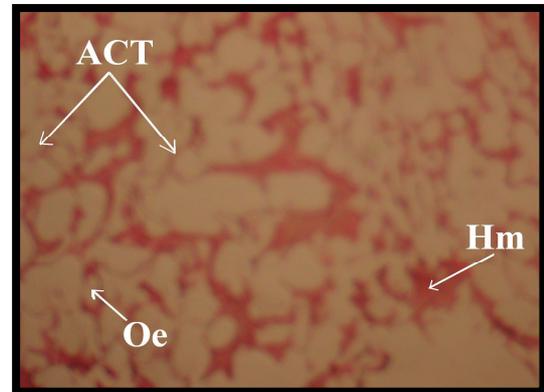
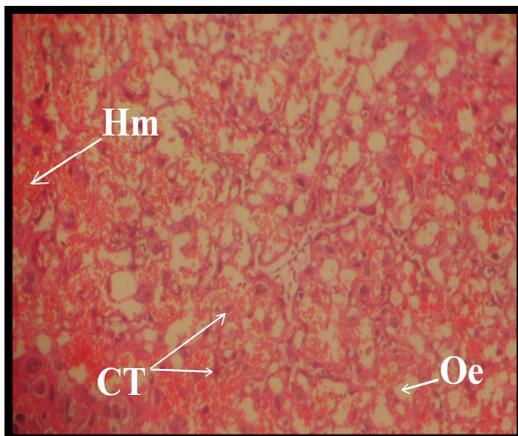


Fig. 70. Observation du Placenta «A'» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate gestante témoin) et un placenta atteint «G» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate traitée au chlorure de nickel (25 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A 'et G » (× 10). Légende (A'):Hm: hémorragie; CT; cellules trophoblastiques; Oe: œdème. (G): ACT; absence de cellules trophoblastiques.

A'



H

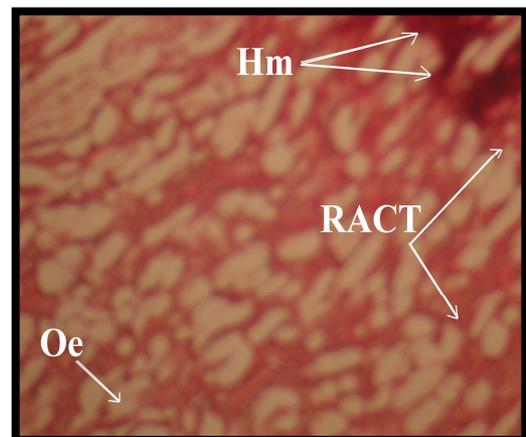


Fig. 71. Observation du Placenta «A'» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate gestante témoin) et un placenta atteint «G» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate traitée au chlorure de nickel (50 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A 'et G » (× 10). Légende (A'):Hm: hémorragie; Oe: œdème; CT; cellules trophoblastiques; (H): RACT; rare amas de cellules trophoblastiques; Oe: œdème; Hm: hémorragie

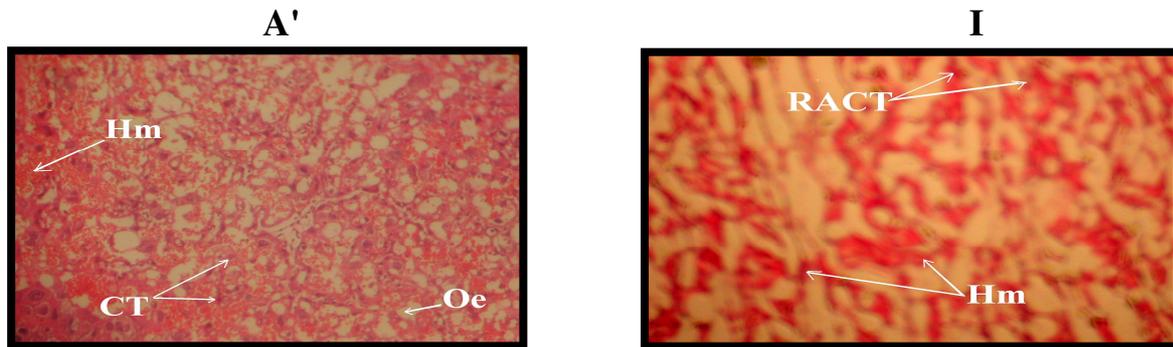


Fig. 72. Observation du Placenta «A'» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate gestante témoin) et un placenta atteint «I» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A' et I » (× 10). Légende (A'):Hm: hémorragie; CT: cellules trophoblastiques; Oe: œdème (I): RACT: rare amas de cellules trophoblastiques; Hm: hémorragie.

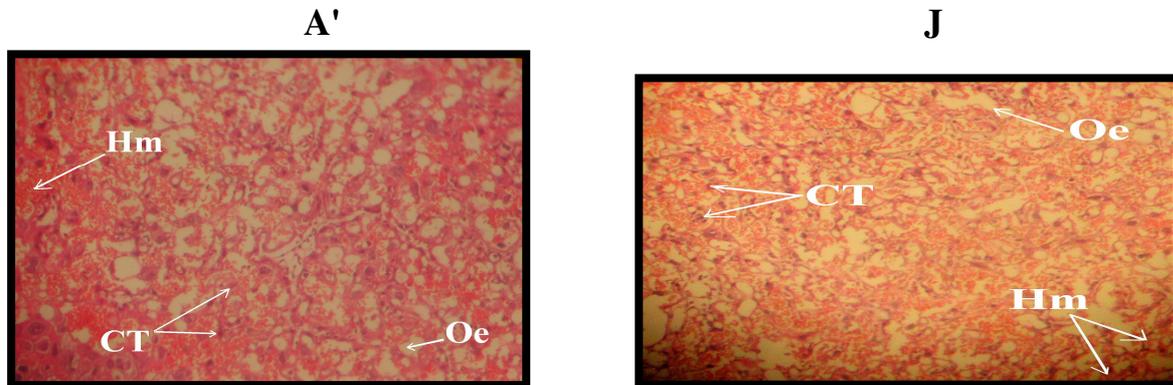


Fig. 73. Observation du Placenta «A'» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate gestante témoin) et un placenta atteint «J» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) associé Sélénium (0.3 mg/kg) par voie sous cutanée: hématoxyline-éosine. Gr:«A' et J » (× 10). Légende (A'et J):Hm: hémorragie; CT; cellules trophoblastiques ; Oe: œdème.

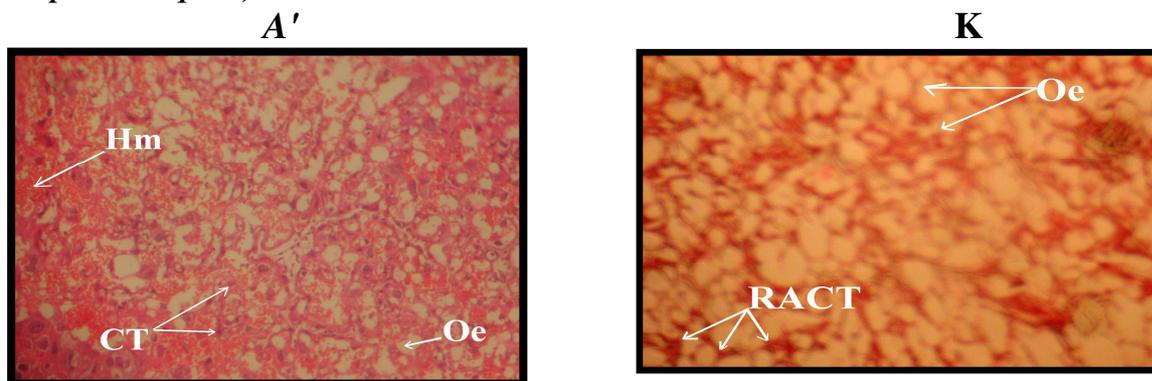


Fig. 74. Observation du Placenta «A'» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate gestante témoin) et un placenta atteint «K» (réalisés sur une coupe de Placenta d'une rate traitée au nickel (20 mg/kg) par voie orale. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A' et K » (× 10). Légende (A'):Hm: hémorragie; CT: cellules trophoblastiques; Oe: œdème (K): RACT: rare amas de cellules trophoblastiques; Oe: œdème.

3.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le foie chez la rate gestante:

L'exposition au chlorure de Nickel par voie sous cutanée au 4^{ème} jour de gestation provoque une altération structurale au niveau du foie et des hépatocytes, une nécrose focale et une vacuolisation avec une stéatose.

La dose de 25 mg/kg du chlorure de nickel : provoque une altération structurale avec de rares travées hépatocytaires et vacuolisation des hépatocytes comparé au témoin (**Fig.75 : L**) (**Fig. A1**).

La dose de 50 mg/kg du chlorure de nickel : induit aussi une altération structurale et vacuolisation des hépatocytes avec une stéatose massive comparé au témoin (**Fig.76 : M**) (**Fig. A1**).

La dose de 100 mg/kg du chlorure de nickel : provoque une altération structurale sans distinction des véritables structures avec une stéatose massive comparé au témoin (**Fig.77: N**) (**Fig. A1**).

3.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le foie chez la rate gestante:

Le Sélénium (0.3 mg/kg) associé avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) ne semble pas affecter le foie (**Fig. 78 : O**).

3.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le foie chez la rate gestante:

L'histologie du foie après administration du chlorure de Nickel par voie orale au 4^{ème} jour de gestation (20 mg/100 ml) montre un foie plus ou moins conservé avec une légère stéatose (**Fig. 79: P**) comparé aux témoins (**Fig. A1**).

LE FOIE

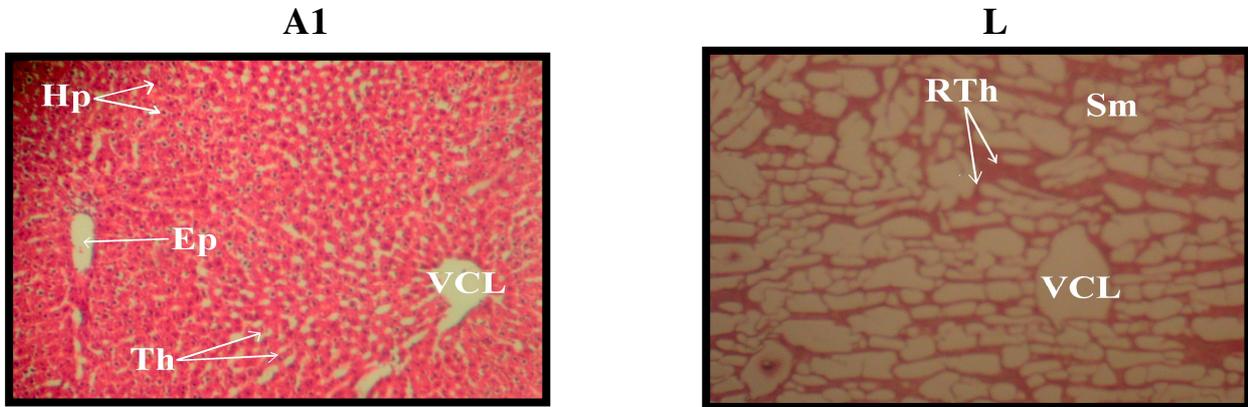


Fig. 75. Observation du foie «A1» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate gestante témoin) et un foie atteint «L» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate traitée au nickel (25 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A1 et J » (×10)
Légende: (A1): Hp, hépatocytes; Ep, espace porte; VCL, veinule centro – lobulaire; Th, travées hépatocytaires. (L): VCL; veinule centro – lobulaire; RTh, rares travées hépatocytaires; Sm, stéatose massive.

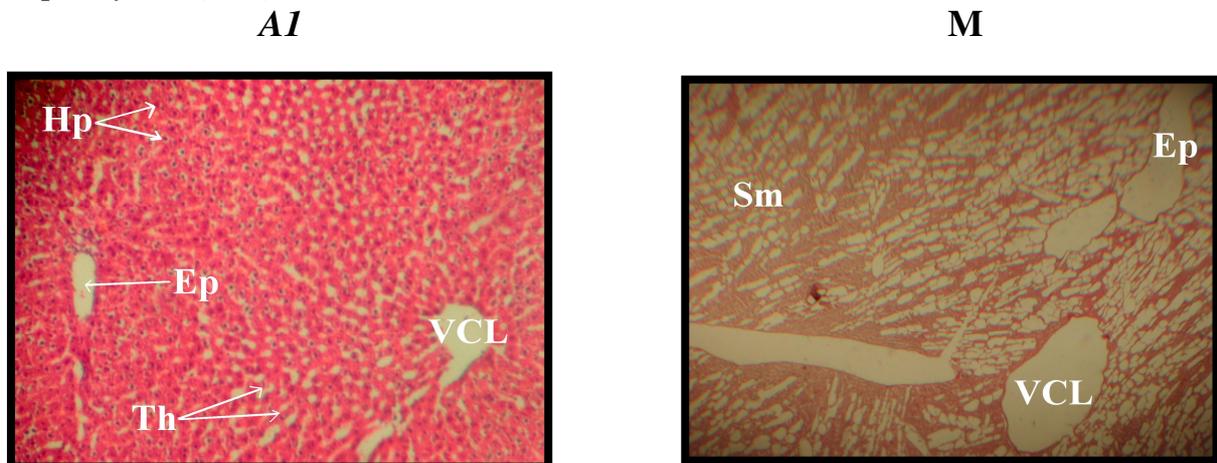


Fig. 76. Observation du foie «A1» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate gestante témoin) et un foie atteint «M» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate traitée au nickel (50 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A1 et M » (×10)
Légende: (A1): Hp, hépatocytes; Ep, espace porte; VCL, veinule centro – lobulaire; Th, travées hépatocytaires. (M): VCL; veinule centro – lobulaire; Sm, stéatose massive; Ep, espace porte.

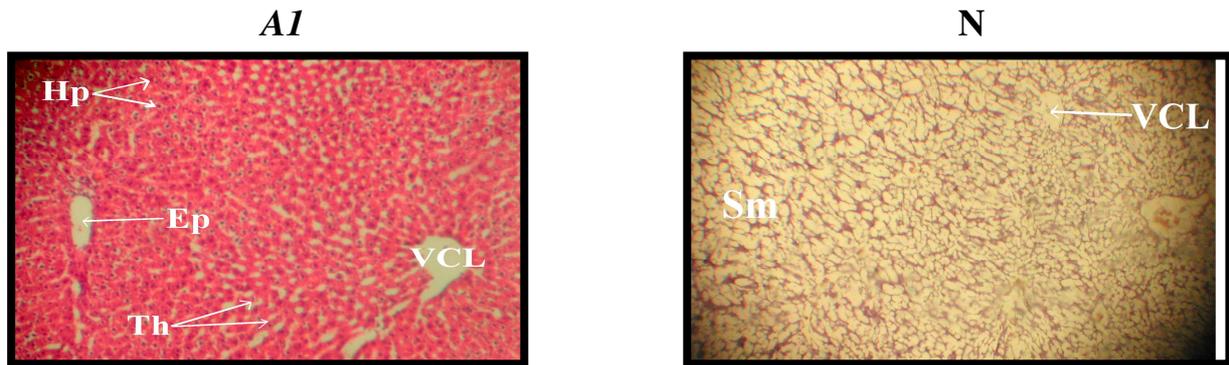


Fig. 77. Observation du foie «A1» (réalisés sur une coupe du foie d'une rate gestante témoin et un foie atteint «N» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A1 et N » (×10)
Légende: (A1): Hp, hépatocytes; Ep, espace porte; VCL, veinule centro – lobulaire; Th, travées hépatocytaires. (N): VCL; veinule centro – lobulaire; Sm, stéatose massive.

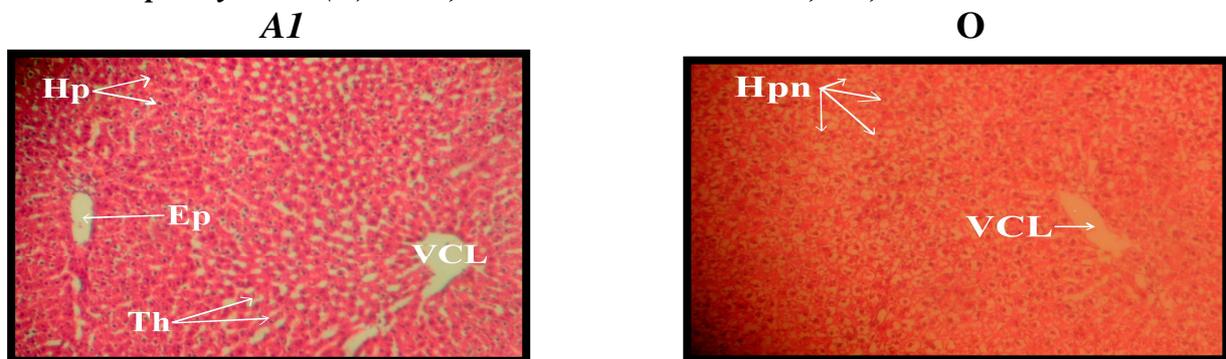


Fig. 78. Observation du foie «A1» (réalisés sur une coupe du foie d'une rate gestante témoin et un foie atteint «O» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) associé Sélénium (0.3 mg/kg) par voie sous cutanée: Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A1 et O » (×10). Légende: (A1): Hp, hépatocytes; Ep, espace porte; VCL, veinule centro – lobulaire; Th, travées hépatocytaires. (O): VCL; veinule centro – lobulaire; Hpn, des hépatocytes normaux.

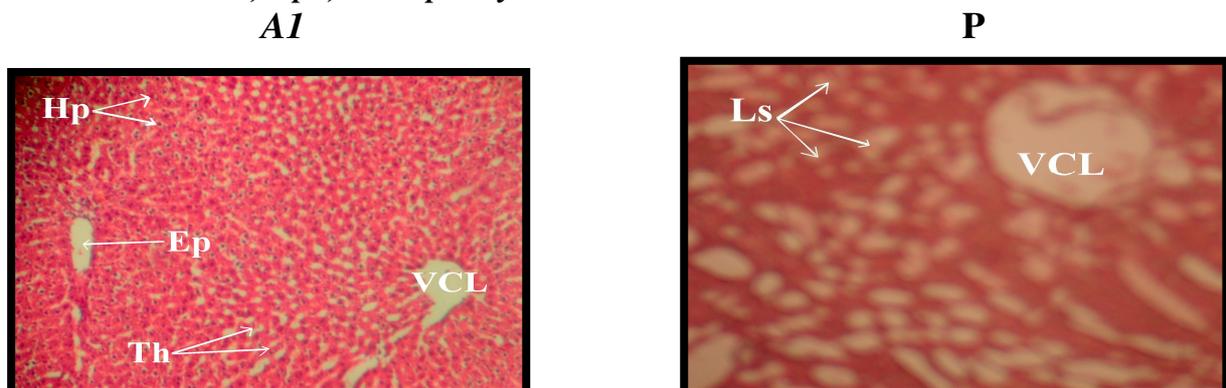


Fig. 79. Observation du foie «A1» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate gestante témoin et un foie atteint «P» (réalisés sur une coupe de foie d'une rate traitée au nickel (20 mg/kg) par voie orale. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A1 et P » (×10). Légende: (A1): Hp, hépatocytes; Ep, espace porte; VCL, veinule centro – lobulaire; Th, travées hépatocytaires. (P): VCL; veinule centro – lobulaire; LS, légère stéatose.

4.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le rein chez la rate gestante:

L'examen histologique des reins après l'exposition au chlorure de Nickel par voie sous cutanée au 4^{ème} jour de gestation montre avec la dose élevée de 100mg/kg une altération structurale au niveau de la zone corticale, des oedèmes interstitielles et une nécrose tubulaire avec vacuolisation et hypertrophie des cellules épithéliales (**Fig. 80, 81, 82 : Q, R, S**), comparé aux témoins (**Fig. A2**).

4.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le rein chez la rate gestante:

Chez les rates soumises au nickel associé au Sélénium, on ne note pas d'altération de l'architecture rénale qui était observé par le Nickel seul (**Fig. T**).

4.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le rein chez la rate gestante:

L'histologie du rein montre que le chlorure de Nickel administré par voie orale au 4^{ème} jour de gestation (20 mg/100 ml) provoque une altération structurale au niveau de la zone médullaire, de nombreux tubules dissociés par l'oedème avec hydronéphrose (**Fig. U**) comparé aux témoins (**Fig. A2**).

LE REIN



Fig. 80. Observation de glomérules et de tubes rénaux normaux «A2» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate gestante témoin) et de glomérules et de tubes rénaux atteints «Q» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate traitée au nickel (25 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A2 et Q » (×10). Légende: (A2): Tp, tube proximal normal; Td, tube distal normal; Cu, chambre urinaire normale; Is, interstitium. (Q): Tpa , tube proximal atteint; ; Tda, tube distal atteint; Cur, chambre urinaire réduite (atteinte)

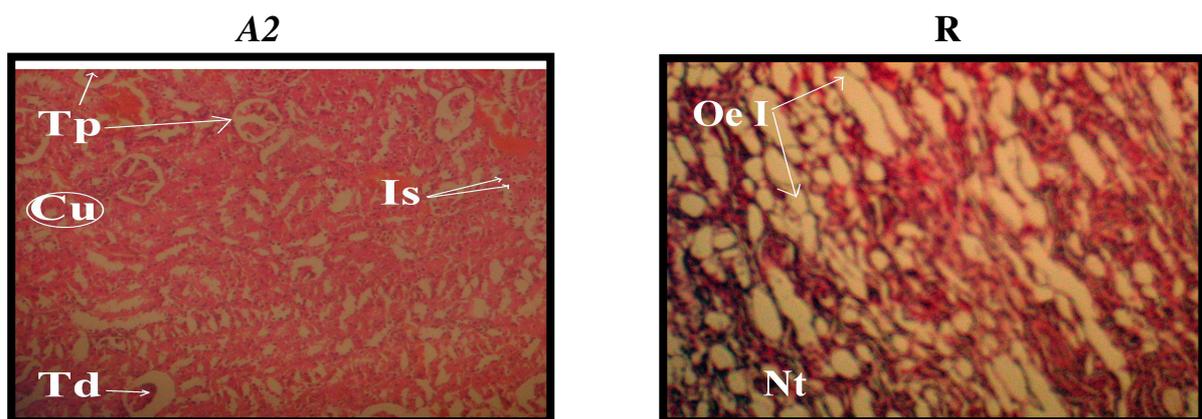


Fig. 81. Observation de glomérules et de tubes rénaux normaux «A2» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate gestante témoin) et de glomérules et de tubes rénaux atteints «R» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate traitée au nickel (50 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A2 et R » (×10). Légende: (A2): Tp, tube proximal normal; Td, tube distal normal; Cu, chambre urinaire normale; Is, interstitium. (R): OeI, œdème interstitielle; Nt, nécrose tubulaire.

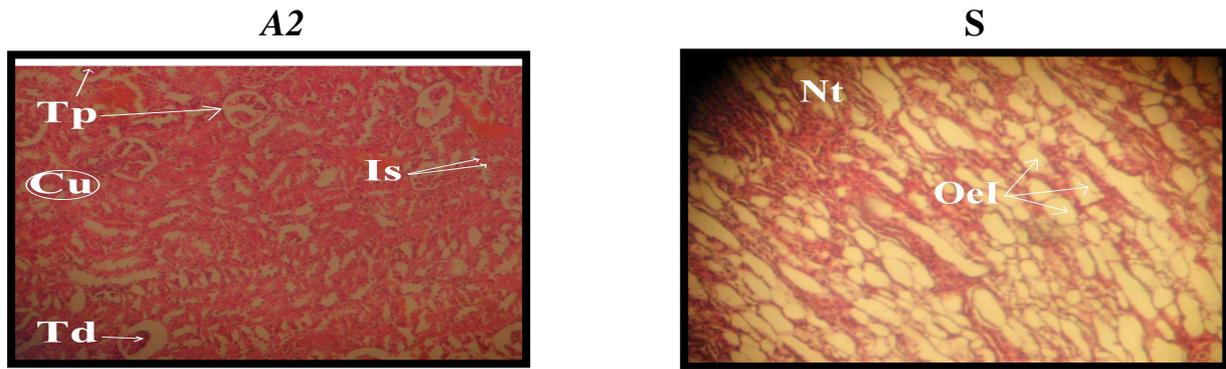


Fig. 82. Observation de glomérules et de tubes rénaux normaux «A2» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate gestante témoin et de glomérules et de tubes rénaux atteints «S» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A2 et S » (× 10). Légende: (A2): Tp, tube proximal normal; Td, tube distal normal; Cu, chambre urinaire normale; Is, interstitium. (R):OeI, œdème interstitielle; Nt, nécrose tubulaire.

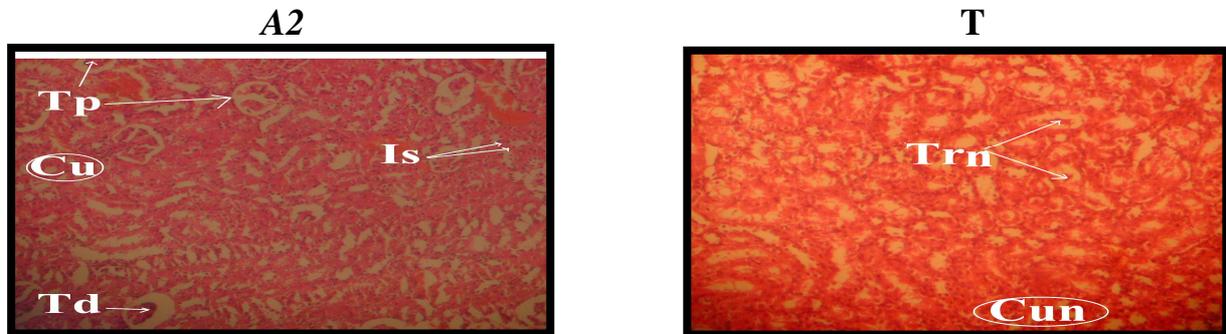


Fig. 83. Observation de glomérules et de tubes rénaux normaux «A2» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate gestante témoin et de glomérules et de tubes rénaux atteints «T» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate traitée au nickel (100 mg/kg) associé Sélénium (0.3 mg/kg) par voie sous cutanée:Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A2 et T » (× 10). Légende: (A2): Tp, tube proximal normal; Td, tube distal normal; Cu, chambre urinaire normale; Is, interstitium. (T): Trn, tubes rénaux normaux; Cun, chambre urinaire normale

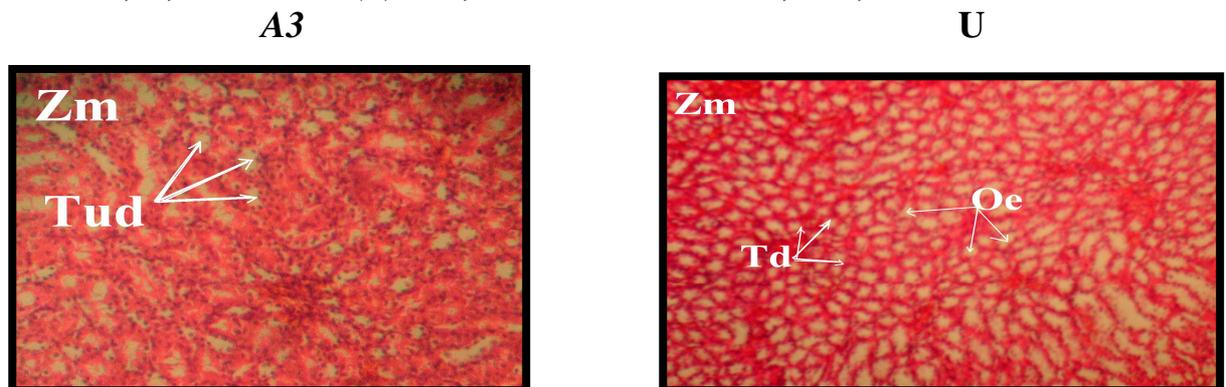


Fig. 84. Observation de glomérules et de tubes rénaux normaux «A3» (réalisés sur une coupe des reins d'une rate gestante témoin et de glomérules et de tubes rénaux atteints «U» (réalisés sur une coupe du rein d'une rate traitée au nickel (50 mg/kg) par voie sous cutanée. Coloration : hématoxyline-éosine. Gr:«A2 et U » (× 10). Légende: (A3): Zm, one médullaire; Tud, tubes rénaux normaux ; (U): Td, tubes rénaux dissociés; Oe, œdème.

3.5.1 Effets du chlorure de nickel sur le poids chez la rate mère gestante

3.5.1.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le poids chez la rate mère gestante

L'administration des doses croissantes (25, 50, 100 mg /kg) du chlorure de Nickel provoque une chute significative du poids corporel de la rate mère comparativement aux témoins au 6^{ème} jour ($P < 0.05$) avec la dose de 25 mg/kg (202.6 ± 9.425 vs 247.4 ± 9.371 g), 50 mg/kg (214 ± 12.71 vs 247.4 ± 9.371 g) et 100 mg/kg (194.2 ± 19.95 vs 247.4 ± 9.371 g). Cette chute devient très significative ($P < 0.01$) au 21^{ème} jour de gestation particulièrement avec la dose de 50 mg/kg (239.4 ± 24.49 vs 294.4 ± 10.8 g) et de 100 mg/kg (220.4 ± 3.402 vs 294.4 ± 10.8 g), la chute induite par 25 mg/kg est moins significative ($P < 0.05$) (245 ± 32.749 vs 294.4 ± 10.8 g) (**Fig. 85, 86 et 87**).

3.5.1.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le poids chez la mère gestante

Le Sélénium (0.3 mg/kg) associé avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) ne semble pas changer l'effet du chlorure de Nickel seul sur le poids maternel du 6^{ème} jour (209.2 ± 7.18 vs 194.2 ± 19.95 g) au 21^{ème} jour de gestation (226.8 ± 5.941 vs 220.4 ± 3.402 g) (**Fig. 67**).

3.5.1.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le poids chez la mère gestante

La dose de 20 mg/100 ml du chlorure de Nickel administré dans l'eau de boisson engendre une chute hautement significative ($P < 0.001$) du poids au 6^{ème} jour de gestation (170 ± 14.452 vs 220 ± 5.941 g) alors qu'au 21^{ème} jour le poids chute légèrement ($P < 0.05$) (237 ± 18.011 vs 259.2 ± 12.793 g) (**Fig. 68**).

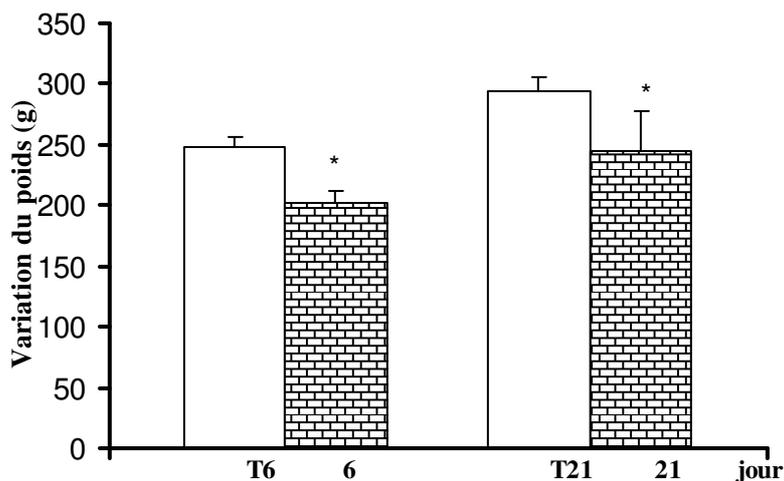


Fig.85 Effets de 25 mg/kg chlorure du nickel administré par voie sous cutanée sur le poids (g) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

***P<0.05**

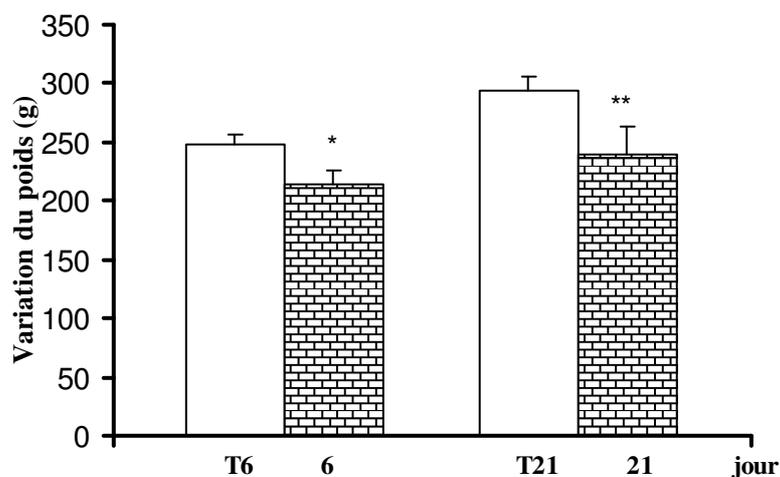
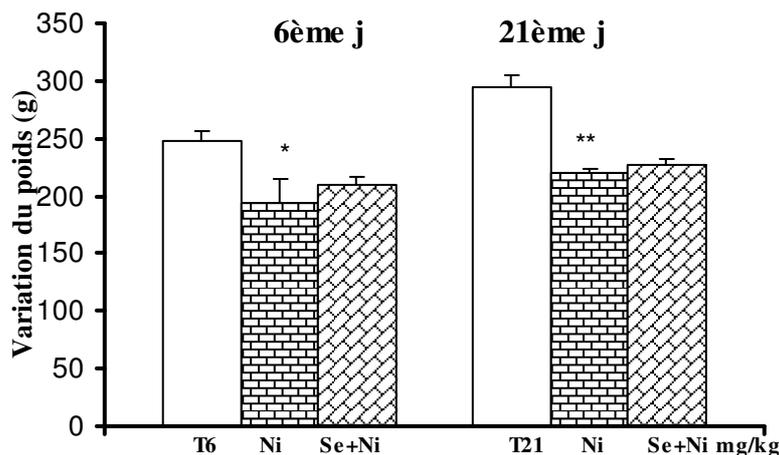
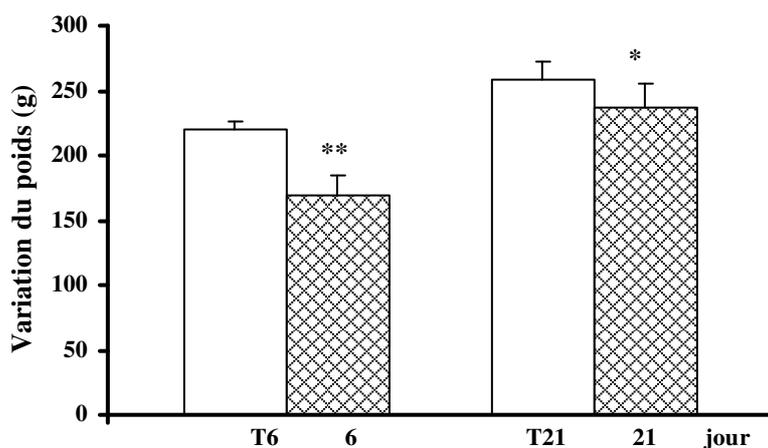


Fig.86 Effets de 50 mg/kg chlorure du nickel administré par voie sous cutanée sur le poids (g) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour)

***P <0.05, **P <0.01**



*Fig.87 Effets de 100 mg/kg de chlorure du nickel seul ou associé avec 0.3 mg /kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le poids (g) chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour); *P <0.05, **P <0.01*



*Fig.88 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le poids (g) chez la rate gestante Wistar au 6^{ème} et 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6), (T6: témoin au 6^{ème} jour; T 21: témoin au 21^{ème} jour) *P <0.05, **P <0.001*

3.5.2. Effets du chlorure de nickel sur le nombre d'avortements chez la rate gestante

3.5.2.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre d'avortements chez la rate gestante

Le chlorure de Nickel administré à des doses croissantes (25, 50, 100 mg /kg) par voie sous cutanée provoque une augmentation non significative du nombre d'avortements avec la dose de 25 mg/kg (4 ± 1.541) et 50 mg/kg (4.4 ± 1.717) et qui devient très significative ($P < 0.01$) avec la dose de 100 mg/kg (7.4 ± 1.68) comparativement aux témoins (2.2 ± 0.821). (Fig 89).

3.5.2.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre d'avortements chez la rate gestante

Le Sélénium (0.3 mg/kg) administré en association avec 100 mg/kg du chlorure de Nickel provoque une légère chute du nombre d'avortements (6.8 ± 1.95) comparativement au chlorure de Nickel administré seul (7.4 ± 1.68). (Fig. 89).

3.5.2.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre d'avortements chez la rate gestante

La dose de 20 mg/kg du chlorure de Nickel administré dans l'eau de boisson provoque une légère augmentation du nombre d'avortements comparativement aux témoins (4.4 ± 1.255 vs 2 ± 0.35) (Fig. 90).

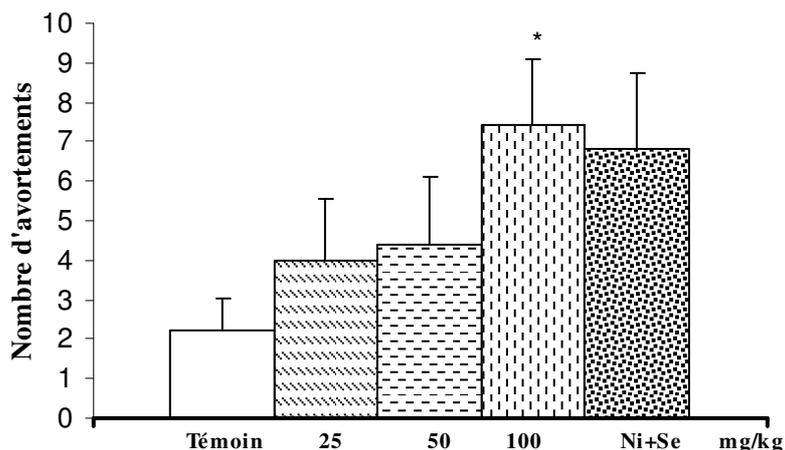


Fig.89 Effets de 25 mg/kg 50 mg/kg, 100 mg/kg de chlorure de nickel seul, et 100 mg/kg de chlorure de nickel associé avec 0.3 mg /kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre d'avortements chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne ± SEM, n = 6);

***P <0.01**

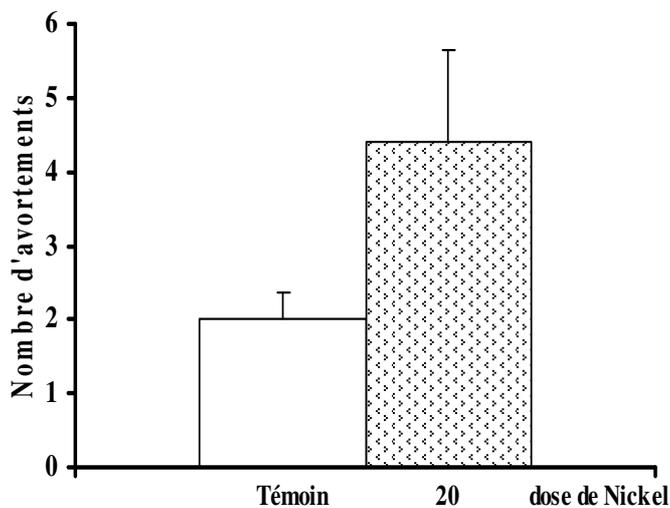


Fig.90 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre d'avortements chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne ± SEM, n = 6)

3.5.3 Effets du chlorure de nickel sur le nombre de fœtus

3.5.3.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le nombre de fœtus

Nos résultats montrent que le nickel administré par voie sous cutanée provoque une diminution progressive non significative du nombre de fœtus avec les doses de 25 et 50 mg/kg au 21^{ème} jour de gestation comparativement aux témoins (7.6 ± 1.483 vs 8 ± 1.76 g), (5 ± 2 vs 8 ± 1.76 g). Cette chute du nombre de fœtus devient notable ($P < 0.01$) avec la dose de 100 mg/kg (3.2 ± 1.64 vs 8 ± 1.76 g). (**Fig. 91**).

3.5.3.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le nombre de fœtus

Le Sélénium (0.3 mg/kg) administré en association avec 100 mg/kg du chlorure de Nickel ne semble pas affecter la diminution du nombre de fœtus induite par le chlorure Nickel seul (3.6 ± 2.08 vs 3.2 ± 1.64 g) chez la rate au 21^{ème} jour (**Fig. 91**).

3.5.3.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le nombre de fœtus

La dose de 20 mg/100 ml du chlorure de Nickel administré dans l'eau de boisson au 4^{ème} jour de gestation provoque une légère chute du nombre de fœtus au 21^{ème} jour de gestation (6 ± 2.646 vs 7.6 ± 0.758) (**Fig. 92**).

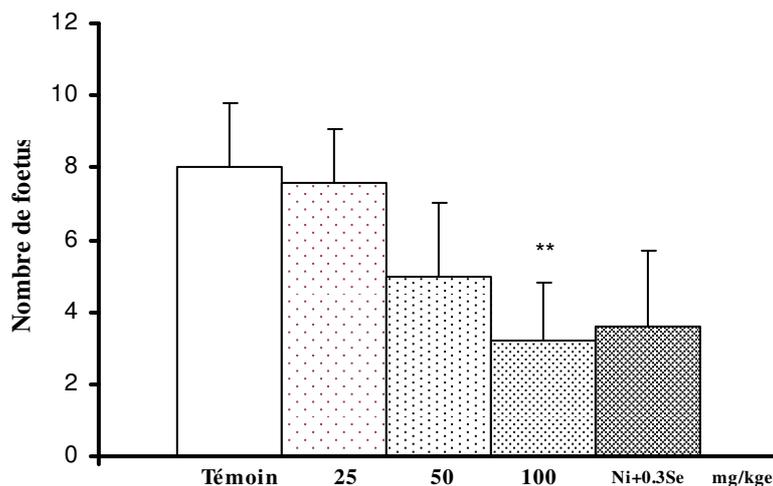


Fig.91 Effets de 25 mg/kg ,50 mg/kg, 100 mg/kg de chlorure de nickel seul, et 100 mg/kg de chlorure de nickel associé avec 0.3 mg /kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le nombre de foetus chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne ± SEM, n = 6)
 (* $P < 0.01$)

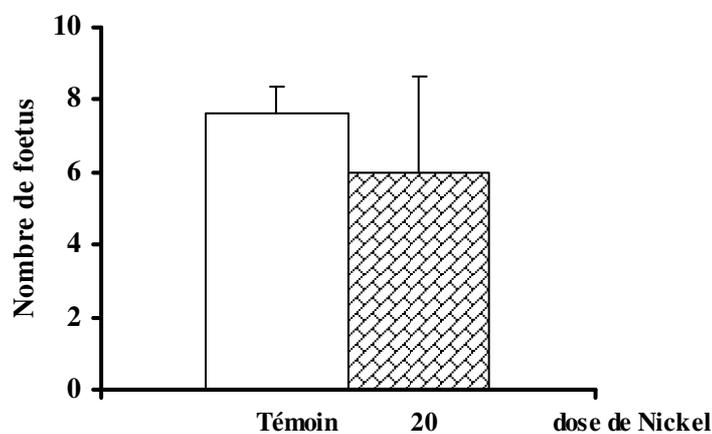


Fig.92 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le nombre de foetus chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne ± SEM, n = 6)

3.5.4 Effets du chlorure de nickel administré le poids corporel des foetus

3.5.4.1 Effets du chlorure de nickel administré par voie sous cutanée sur le poids corporel des foetus

Le chlorure de Nickel administré par voie sous cutanée au 4^{ème} jour de gestation provoque une légère chute du poids corporel du fœtus au 21^{ème} jour de gestation comparé aux témoins avec les dose de 25 mg/kg (2.6 ± 0.41 vs 2.826 ± 0.31 g), 50 mg/kg (2.12 ± 0.62 vs 2.826 ± 0.31 g) et de 100 mg/kg (1.894 ± 0.87 vs 2.826 ± 0.31 g). (**Fig.93**)

3.5.4.2 Effets de l'association du Sélénium avec le chlorure de nickel sur le poids corporel des foetus

Le Sélénium (0.3 mg/kg) associé avec le chlorure de Nickel (100 mg/kg) n'affecte pas le poids corporel du fœtus induit par le chlorure de Nickel seul (2 ± 1.22 vs 1.894 ± 0.87 g). (**Fig. 93**).

3.5.4.3 Effets du chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson sur le poids corporel des foetus

Le chlorure de Nickel (20 mg/kg) administré dans l'eau de boisson semble induire une légère chute du poids corporel fœtal au 21^{ème} jour de gestation comparé aux témoins (2.483 ± 0.885 vs 3.12 ± 0.34 g). (**Fig. 94**).

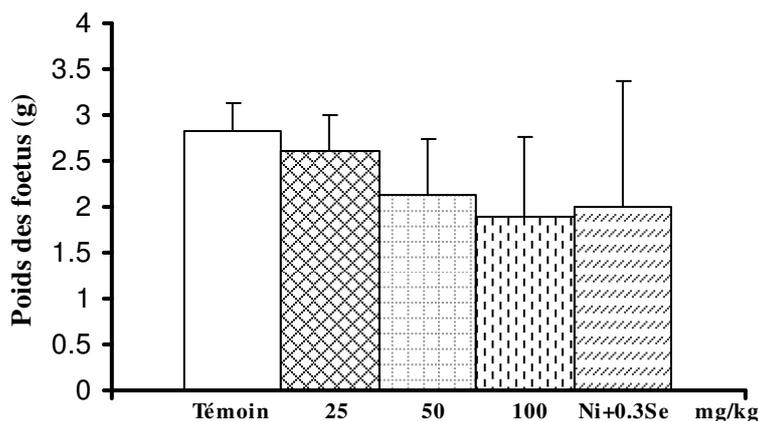


Fig.93 Effets de 25 mg/kg ,50 mg/kg, 100 mg/kg de chlorure de nickel seul, et 100 mg/kg de chlorure de nickel associé avec 0.3 mg /kg de Sélénium administré par voie sous cutanée sur le poids des foetus chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (moyenne \pm SEM, n = 6)

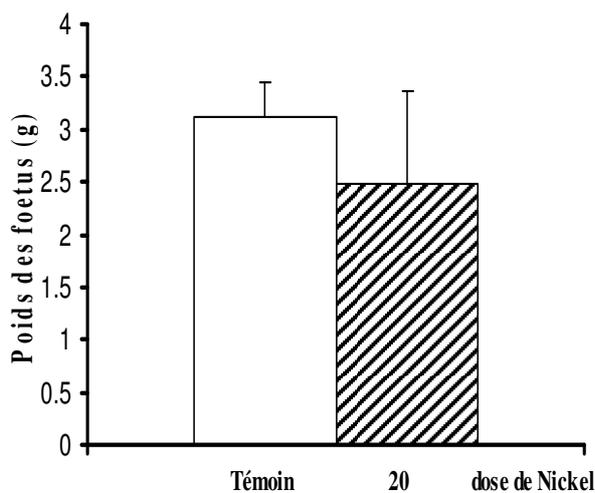


Fig.94 Effets de 20 mg/kg du chlorure de nickel administré par voie orale sur le poids des foetus chez les rates gestantes Wistar au 6^{ème} et au 21^{ème} jour de gestation (Moyenne \pm SEM, n = 6)

Discussion

L'exposition de nos rates à la faible dose du chlorure de nickel administrée par voie sous cutanée, au 4^{ème} jour de gestation pendant la phase de pré-implantation, provoque immédiatement, dès le 6^{ème} jour de gestation la chute du nombre de globules rouges, le taux d'hématocrite et la teneur en hémoglobine. Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par *De Luca et al (2007)*, lesquels ont montré que le Nickel entraîne des perturbations hématologiques portant essentiellement sur la lignée erythroïde, l'anémie une manifestation clinique de l'intoxication par les métaux lourds résulte à la fois de l'inhibition de l'activité de nombreuses enzymes. En effet, le chlorure de Nickel réduit l'activité de la peroxydase Glutathion dans la moelle osseuse et dans le sérum chez le rat (*Chang et al., 1999*).

D'autre part, l'augmentation du nombre de globules rouges et d'hématocrite au 21^{ème} jour de gestation induite par la dose de 50 mg/kg serait probablement due à l'accumulation du fer dans le sérum, la moelle osseuse et le foie du rat (*Chang et al., 1999, Cempel, 2004*) et à l'augmentation de la synthèse de l'érythropoïétine (*Martinez et Diaz, 1996*).

De plus, l'administration sous cutanée provoque à faible dose une légère augmentation du nombre de globules blancs, de lymphocytes, de monocytes et de granulocytes du 6^{ème} au 21^{ème} jour de gestation chez la rate traitée au 4^{ème} jour pendant la phase de pré-implantation. Cette augmentation a été également observée chez le rat par *Weicher et al (1980)*, où l'exposition des rats à la faible dose de Nickel a induit l'augmentation des lymphocytes T et B (*Obone et al., 1999*). L'augmentation des leucocytes par le Nickel observée in vitro chez les allergiques, induirait la production de deux types de cytokines Th₁ (IL₂, interféron) et Th₂ (IL₄, IL₃) et des mononucléaires (*Buchval et Lundeborg 2004; Minang et al., 2005 et 2006*).

Dans le cas d'inflammation, le chlorure de Nickel sensibilise in vitro les macrophages du péritoine murin à l'induction de l'expression des gènes des cytokines (*Pestka et Zhou 2006*).

D'autre part, par voie orale, le chlorure de Nickel a immédiatement induit au 6^{ème} jour chez nos rates une chute des leucocytes, des lymphocytes et des granulocytes. Nos résultats sont en accord avec ceux rapportés chez le rat par *Smialowicz et al (1985; 1986; 1987)* où le chlorure de Nickel supprime l'activité des cellules NK et par *Jensen et al (2004)* chez l'homme dans le cas de dermatite de contact, une diminution des sous populations de lymphocytes T (CD⁺₃, CD⁺₄ et CD⁺₈) dans le sang périphérique. Le chlorure de Nickel semble augmenter le taux d'altération de l'ADN des leucocytes sanguins chez le rat (*Danadevi et al., 2003*) et chez l'homme exposé professionnellement (*Danadevi et al., 2004*).

La génotoxicité induite in vitro par le chlorure de Nickel sur les lymphocytes humains

exposés, serait médié par le fer et le calcium intracellulaire (*Bemba-Meka et al., 2007*) L'exposition des rates au 4^{ème} jour de gestation pendant la phase de pré-implantation au chlorure de Nickel montre une augmentation dose –dépendante des teneurs en glucose plasmatique du 6^{ème} au 21^{ème} jour de gestation par voie sous cutanée. Nos résultats sont en accord avec ceux de *Mas et al (1985)* et *Biwiti et Ashrbi (1998)*. Selon *Sanjay et al (2000)*, cette hyperglycémie serait dûe d'une part à l'augmentation de la teneur en cNOS (nitric- oxide –synthétase constitutive) dans le pancréas qui modulerait la libération de l'insuline pancréatique chez la rat (*Biwiti et ashربي., 1998*) et d'autre part, à la réduction du métabolisme du foie et à l'augmentation des teneurs en GMPc (GMP cyclique) dans le cerveau et la surrénale (*Sanjay et al., 2000*).

Sur le système hépatique nos résultats ont montré que le chlorure de nickel administré par voie sous cutanée et par voie orale entraîne une augmentation du taux de *TGO* (Glutamo-oxalo –transférase) et du *TGP* (Glutamo-pyruvique transférase) dès le 2^{ème} jour après son administration chez la rate au 6^{ème} jour de gestation. En accord avec nos résultats, *Chen CY et al (1998)*, *Novelli et al (1998)*, *Tekeli et al (2002)*, *Pardeep et al (2004)*, ont montré que l'intoxication par les métaux lourds témoigne d'une dégénérescence des hépatocytes; des modification structurales accompagnées d'une augmentation de l'activité enzymatique du foie notamment de la catalase et de l' alanine aminotransférase (ALAT) et de l' Aspartate aminotransférase (AST) qui sont des biomarqueurs de la viabilité des cellules hépatiques (*Ahmed et al., 1999*) confirmant ainsi l'effet destructif du Nickel sur la membrane cellulaire par augmentation de la perméabilité cellulaire et par l'infiltration des enzymes intracellulaire (*Misra et al., 1990*). De plus le Nickel avec la forte dose augmenterait le taux du cholestérol et les triglycérides de nos rates, cette augmentation serait dûe à l'augmentation du taux des lipides peroxydases, des acides gras insaturés et altère la fonction biologique et l'intégrité structurale de la membrane réduisant ainsi, le métabolisme du foie chez la rat (*Gutteridg, 1989; Pardeep et al., 2004*). L'examen histologique du foie a confirmé ces résultats. En effet, entre le 6^{ème} et le 21^{ème} jour d'exposition au nickel, nous avons observé une altération structurale des hépatocytes, une nécrose focale et une vacuolisation.

Notre étude sur la fonction rénale a montré que le nickel administré par voie sous cutanée entraîne une augmentation du taux de la créatininémie et de l'urémie dès le 2^{ème} jour après son administration chez la rate au 6^{ème} jour de gestation, ce qui témoigne de l'installation d'une insuffisance rénale transitoire, avec baisse de la filtration glomérulaire. En accord avec nos résultats, *El Feki et al (1981)*, *Stengel et al (1996)* et *Smaoui et al (2000)* ont observé que l'intoxication par le Nickel, induit un dysfonctionnement tubulaire ou une

néphropathie tubulo-interstitielle, qui évolue vers une insuffisance rénale. De même, selon *Courrèges et al (1998)*, des examens cliniques effectués chez des sujets souffrant d'insuffisance rénale montrent une augmentation des taux de la créatinine et de l'urée plasmatiques. Cette néphrotoxicité du Nickel peut être aussi accompagnée par des lésions au niveau des glomérules (*Diwan et al (1992)*, *Vyskocil et al (1994 a, b)*, *Chakrabarti et al (1999)*). L'examen histologique des reins a confirmé ces résultats avec la dose élevée de 100mg/kg administrée par voie sous cutanée. En effet, entre le 6^{ème} et le 21^{ème} jour d'exposition au nickel, nous avons observé une altération structurale au niveau de la zone corticale, où les capsules de Bowman adhèrent aux glomérules, provoquant une réduction de l'espace des chambres urinaires, phénomène qui pourrait être dû à une forte fixation du nickel par les reins (*Mathur et al., 1993*). Nous avons par ailleurs observé au niveau du tube urinaire, principalement du tube proximal, qu'il y a vacuolisation et hypertrophie des cellules épithéliales. Chez les rates soumises au nickel associé au Sélénium, on ne note pas d'altération de l'architecture rénale et les biomarqueurs qui étaient observés par le Nickel seul. Ce qui montre que le Sélénium a supprimé les effets néfastes du Nickel.

Le chlorure de Nickel administré pendant la période de pré-implantation par voie sous cutanée ou par voie orale provoque une chute de gain de poids corporel de la mère, du fœtus, du nombre de fœtus et une augmentation du nombre d'avortement spontané au 21^e jour de gestation. De nombreuses études ont impliqué les sels solubles du nickel comme agent toxique du développement. En effet, l'ingestion du chlorure de Nickel durant la gestation augmente la mortalité fœtale périnatale chez le rat et la souris (*Chernoff & Kawlock, 1982; Smith et al.; 1993*) ce qui confirme l'augmentation du nombre d'avortements spontanés et la chute du nombre de fœtus obtenus chez nos rates gestantes par la forte dose par voie sous-cutanée. De même, l'augmentation du nombre d'avortements spontanés et la chute du nombre de fœtus induites par le nickel administré dans l'eau de boisson observées chez nos rates ont été rapportées par *Berman & Rehnberg (1983)* chez la souris traitée au 2^e j de gestation et par *Chashschin et al (1994)* chez la femme. Cette baisse de la performance de la reproduction est accompagnée par la chute de gain de poids corporel du fœtus aussi bien par voie sous-cutanée que dans l'eau de boisson chez nos rates est également observée chez la souris gestante (*Mas et al., 1986*) et chez la rate (*Saillenfait et al., 1991*). Le nickel en s'accumulant dans l'amnios et le placenta allantochorial (*Mas et al., 1985 ; 1986*) peut traverser la barrière placentaire et affecter le développement après l'implantation en provoquant la cytotoxicité et les effets tératogènes (*Chen et Lin 1998a; Benson et McBride, 1997*).

conclusion et perspectives

Nos résultats montrent que chez la rate gestante de souche Wistar le chlorure de nickel induit des effets toxiques chez la rate gestante en perturbant l'érythropoïèse, la leucopoïèse, les paramètres biochimiques du sang la fonction de reproduction et le développement embryonnaire, en diminuant le nombre de fœtus par augmentation du taux d'avortement en réduisant le gain du poids corporel de la mère et du fœtus, en altérant la structure histologique des reins, du foie, des ovaires et du placenta

L'acquisition de données dans les domaines suivants permettrait d'évaluer de manière plus complète les effets toxiques du nickel sur la reproduction chez la femelle par le dosage de quelques paramètres notamment:

- Le dosage de certains biomarqueurs indicateurs de pollution tels que : la catalase, la glutathion S transférase, les lipides peroxydases et les métallothionéines, qui jouent probablement un rôle de désintoxication et de protection des cellules contre les effets de certains produits chimiques et radicaux oxygénés qui peuvent exercer leurs effets sur diverses cibles cellulaires, telles que les protéines, les lipides membranaires ou l'ADN. Ces protéines sont impliquées dans plusieurs fonctions cellulaires de base ; elles réparent notamment les protéines endommagées par un stress, en les repliant, et stimulent la synthèse des enzymes de détoxification active contre les radicaux libres et des molécules de prévention à temps plein. Les protéines de stress sont, en fait, exprimées pour la plupart de façon constitutive dans toutes les cellules. Leur expression constitutive et leur conservation extrême au cours de l'évolution montrent qu'elles jouent un rôle essentiel dans la vie cellulaire.
- La détermination des concentrations du Nickel au niveau du sang, des urines et des tissus qui constituera un meilleur marqueur d'exposition.

Le dosage de quelques hormones telles que : la β HCG, la progestérone et les oestrogènes impliquées dans le déterminisme de la reproduction. Pour vérifier l'implantation, la nidation et le développement embryonnaire chez la rate gestante.

- La β HCG, c'est une hormone qui apparaît très rapidement dans le sang et dans l'urine dès le moment où l'oeuf fécondé s'attache à la muqueuse utérine , il est produit par le blastocyste ensuite par le placenta pour maintenir le corps jaune durant la gestation. Elle influence également la production des stéroïdes et constituera un meilleur marqueur d'implantation
- La progestérone, provoque la transformation glandulaire dans la muqueuse utérine et prépare ainsi la nidation intra – utérine éventuellement d'un œuf fécondé. Lors de la gestation la progestérone empêche la contraction du muscle utérin.
- Les oestrogènes qui jouent un rôle important dans le développement. ils contrôlent, avec les progestatifs, tous les processus importants de la reproduction chez la femelle.

RÉFÉRENCES

1. **Adalis D, Gardner DE & Miller FJ (1978)** 'Cytotoxic Effects of Nickel on Ciliated Epithelium'. *Am Rev Respir Di* **118** : 347-354
2. **Adjroud O (1988)** 'Identification d'une réactivité enképhalinergique de l'utérus chez la rate préparturirnte. Interaction des enképhalines avec quelques facteurs de régulation de la motricité utérine'. *Thèse de Doctorat de l'Université, Faculté des Sciences de Rouen.*
3. **Adjroud O (1995)** ' Peripheral excitatory effects of two enkephalinase inhibitors,acetorphan, thiorphan, and an enkephalin analogue, [D-Ala2- Met5]-enkephalinamide, on uterine motility in periparturient rats in vivo and in vitro'. *J Reprod Fertil* **104**:181–186.
4. **Ahmed S, Rahman A, Saleem M, Athar M & Sultana S (1999)** 'Ellagic acid ameliorates nickel induced biochemical alterations: diminution of oxidative stress'. *Hum Exp Toxicol.* **18**: 691–698.
5. **Ambrose AM, Larson PS, Borzelleca JF & Hennigar GR (1976)** 'Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs'. *J Food Sci Technol* **13**:181-187.
6. **Angerer J & Lehnert G (1990)** 'Occupational chronic exposure to metals.II: Nickel exposure of Stainless steel elders-biological monitoring'. *Int Arch Occup Environ Health* **62**: 7-10.
7. **Bencko V, Wagner V, Wagnerova M & Reichrtova E (1983)** 'Immuno-biochemical findings in groups of individuals occupationally and non-occupationally exposed to emissions containing nickel and cobalt '. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **27**: 4, 387-394.
8. **Bencko V, Geist T, Arbetova D, Dharmadikari DM & Svandova E (1986)** 'Biological monitoring of environmental pollution and human exposure to some trace elements'. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*, **30**: (1) 1-10.
9. **Bemba-Meka P, Lemieux N & Chakrabarti S (2007)** ' Role of oxidative stress and intracellular calcium in nickel carbonate hydroxide-induced sister-chromatid exchange, and alterations in replication index and mitotic index in cultured human peripheral blood lymphocytes' *Archives of Toxicology* **81** : 2, 89-99.
10. **Bennett BG (1984)** 'Environmental nickel pathways to man. In: Nickel in the human environment'. *Proceedings of a joint symposium held at IARC Lyon France International Agency for Research on Cancer* 487-495.
11. **Benoff S, Cooper GW, Centola GM, Jacob A, Hershlag A & Hurley IR (2000)** Metal ions and human sperm mannose receptors'. *Andrologia* **32** (4 -5): 317-29

-
12. **Benson JM, Carpenter RL, Hahn FF, Haley PJ, Hanson RL, Hobbs CH, Pickrell JA & Dunnick JK (1987)** 'Comparative Inhalation Toxicity of Nickel Subsulfide to F344/N Rats and B6C3F1 Mice Exposed for 12 days'. *Fund. Appl. Toxicol.*, **9**: 251-265.
 13. **Benson JM, Burt DG, & Carpenter RL (1988)** 'Comparative inhalation toxicity of nickel sulfate to F344/N rats and B6C3F1 mice exposed for twelve days'. *Fundam Appl Toxicol* **10**:164-178.
 14. **Benson KA, McBride SA (1997)** 'Uranium levels in the fetus and placenta of female rats implanted with depleted uranium pellets prior to breeding'. *Toxicologist* **36**:258
 15. **Berman & Rehnberg (1983)** 'Fetotoxic effects of nickel in drinking water in mice' . *Environmental Protection Agency*, 11 : 600-/1-83-007
 16. **Bwititi PT & Ashorobi RB (1998)** 'Effects of chronic oral nickel chloride administration on glycaemia and renal function in normal and diabetic rats'. **5** (3-4):198-201
 17. **Borg K & Tjalve H (1988)** 'Effect of thiram and dithiocarbamate pesticides on the gastrointestinal absorption and distribution of nickel in mice'. *Toxicol Lett* **42** : 87-98.
 18. **Buchval D & Lundeberg L (2004)** 'Impaired responses of peripheral blood mononuclear cells to nickel in patients with nickel-allergic contact dermatitis and concomitant atopic dermatitis'. *British Journal of Dermatology*, **3**: 484-492 (9)
 19. **Cai Y & Zhuang Z (1999)** 'DNA damage in human peripheral blood lymphocyte caused by nickel and cadmium'. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*.**33** : 75-77.
 20. **Caplat C (2001)** 'Caractérisation géochimique des sédiments fins du littoral du Calvados (Baie de Seine) – Comparaison de matériaux portuaires contaminés à des matériaux non contaminés de la baie des Veys', *Université de Caen, Thèse d'Université, Sciences de la Terre et de l'Unnivers* 182.
 21. **Cempel M (2004)** 'Effect of nickel (II) chloride on iron content in rat organs after oral administration'. *Powstania Styczniowego 9B, 81-519 Gdynia, Poland*. **102** (1-3):189-98
 22. **Chashschin VP, Artunina GP & Norseth T (1994)** 'Congenital defects, abortion and other health effects in nickel refinery workers'. *Sci Total Environ* **148** : 2-3, 287-291.
 23. **Chakrabarti SK & Chengjiang B.I (1999)** 'Role of oxidative stress in nickel chloride-induced cell injury in rat renal cortical slices'. *Biochem. Pharmacol.* **58**: 1501–1510.

-
24. **Chang-Yu Chen, Jenn-Yuan Sheu, Te-Hsien (1999)** 'Oxidative effects of nickel on bone marrow and blood of rats'. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, Volume **58**: 475 - 483
 25. **Chang YC & Singh M (1999)** 'In vivo nickel allergic contact dermatitis: Human model for topical therapeutics'. *Contact Dermatitis* **40**:203-208.
 26. **Chen CY, Huang YL & Lin TH. (1998)**' Effects of vitamin A pretreatment on nickel – induced lipid peroxidation and concentration of essential metals in liver, kidney, and lung of mice'. **72** (6):381-6.
 27. **Chen CY& Lin TH (1998a)**'Nickel toxicity to human term placenta: in vitro study on lipid peroxidation '. *Toxicol Environ Health A* **54** (1):37-47.
 28. **Chen CY, Huang YL& Lin TH (1998b)** 'Lipid peroxidation in liver of mice administered with nickel chloride: With special reference to trace elements and antioxidants'. *Biol Trace Elem Res* **61**(2):193-205.
 29. **Chen CY, Wang YF, Huang WR & Huang YT (2003)** 'Nickel induces oxidative stress and genotoxicity in human lymphocytes'. *Toxicol Appl Pharmacol.* **189**: 153-159.
 30. **Chernoff N & Kavlock RJ. (1982)**' An *in vivo* teratology screen utilizing pregnant mice '. *J Toxicol Environ Health* **10**:541-550.
 31. **Chiffolleau JC (2001)** 'La contamination métallique, IFREMER, Région Haute normandie'. *Programme scientifique Seine- Aval* **8**: 39.
 32. **Christensen OB & Lagesson V (1981)**' Nickel concentration of blood and urine after oral administration'. *Ann Clin Lab Sci* **11**: 2, 119-125.
 33. **Clary JJ (1975)** 'Nickel chloride-induced metabolic changes in the rat and guinea pig. *Toxicol Appl Pharmacol* **31**:55-65.
 34. **Clemons GK & Garcia JF (1981)** 'Neuroendocrine effects of acute nickel chloride administration in rats '. *Toxicol Appl Pharmacol.* **3**:343-8
 35. **Costa M, Simmons-Hansen J, Bedrossian Cwm, Bonura J & Caprioli Rm (1981)** 'Phagocytosis, cellular distribution and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture'. *Cancer Res* **41** : 2868
 36. **Costa M (1991)** ' Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis '. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **31**: 321-337.
 37. **Costa M, Cantoni O, de Mars M,& Swartzendruber DE (1982)** 'Toxic metals produce an S-phasespecific cell cycle block'. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **38**:405-419.

-
38. **Costa M, Salnikow K, Sutherland JE, Broday L, Peng W, Zhang Q & Kluz T (2002)** 'The role of oxidative stress in nickel and chromate genotoxicity'. *Mol Cell Biochem.* 234-235, 265-275.
39. **Costa M, Salnikow K, Cosentino S, Klein CB Huang X, Zhuang Z. (1994)** Molecular mechanisms of nickel carcinogenesis'. *Environ Health Perspect* 102(suppl. 3):127-130.
40. **Cotter AM, Dierkes JR, Hansen DJ & Mahony JD (1991)** 'Acid-volatile Sulphide as a Factor Mediating Cadmium and Nickel Bioavailability in Contaminated Sediments, *Environ. Toxicol. Chem.*, **10**: 1299-1307.
41. **Cotton FA & Wilkinson G (1988)** 'Advanced Inorganic Chemistry' *A Comprehensive Text Wiley-Interscience New York NY John Wiley and Sons* 783-798
42. **Courrèges JP, Becha J, Abood E, André L, Lamarca R (1998).** 'Renal artery stenosis and chronic renal failure in NIDDM, *Arch. Mal. Coeur Vaiss.* **91**:1077-1082.
43. **Creason.** 'Nickel Absorption and Kinetics in Human Volunteers', *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 191: 5-11
44. **Danadevi K, Rozati R & Reddy PP (2003).** 'Semen quality of Indian welders occupationally exposed to nickel and chromium'. *Reprod Toxicol* **17**:451-456.
45. **Danadevi K, Rozati R, Banu BS & Grover P (2004)** 'Genotoxic evaluation of welders occupationally exposed to chromium and nickel using the Comet and micronucleus assays'. **19**:1, 35-41(7)
46. **Das KK & Dasgupta S (2002).** 'Effect of nickel sulfate on testicular steroidogenesis in rats during protein restriction'. *Environ Health Perspect* **110** (9):923-6.
47. **De Luca. G, Gugliotta. T, Parisi.G, Romano P, Geraci A, Romano O, Scuteri A & Romano L (2007)** 'Effects of nickel on human and fish red blood cells'. **27** (4 - 5): 265-73.
48. **Deng C, Lee HH, Xian H, Yao M, Huang J& Ou B. (1988)** 'Chromosomal aberrations and sister chromatid exchanges of peripheral blood lymphocytes in Chinese electroplating workers: Effect of nickel and chromium'. *J Trace Elem Exp Med* **1**:57-62.
49. **Denkhaus E & Salnikow K. (2002)** 'Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity ' *Cr. Rev. Oncol./Hematol* **42**: 35-56.
50. **Diamond, GL, Goodrum, PE, Felter SP & Ruoff WL (1998)** Gastrointestinal absorption of metals. *Drug and Chemical Toxicology.* **21**(2), 223-251.

-
51. **Dieter MP, Jameson CW, Tucker AN, Luster MI, French JE, Hong HL & Boorman GA (1988)** 'Evaluation of tissue disposition, myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water'. *J Toxicol Environ Health* **24** : 356-372.
52. **Diwan BA, Kasparzak KS & Rice JM (1992)** 'transplacental carcinogenic effects of nickel (II) acetate in the renal cortex, renal pelvis and adenohypophysis in F344/NCr rats'. *Carcinogenesis* **13**:1351-1357.
53. **Dormer, R L, Kerbey A L, McPherson M, Manley S, Ashcroft S J H, Schofield J G, & Randle P J (1973)** 'The effect of nickel on secretory systems. Studies on the release of amylase, insulin and growth hormone'. *Biochem. J* **140**: 135-142.
54. **Dostal LA, Hopfer SM & Lin SM (1989)** 'Effects of nickel chloride on lactating rats and their suckling pups, and the transfer of nickel through rat milk'. *Toxicol Appl Pharmacol* **101**:220-231.
55. **Dunnick JK, Benson JM, Hobbs CH, Hahn FF, Cheng YS & Eidson AF (1988)** 'Comparative Toxicity of Nickel Oxide, Nickel Sulfate Hexahydrate, and Nickel Subsulfide after 12 Days of Inhalation Exposure to F344/N Rats and B6C3F1 Mice'. *Toxicology* **12**: 145-156.
56. **Duke JM (1980a)** 'Nickel in rocks and ores'. *Nickel in the Environment*. J.O. Nriagu John Wiley and Sons, New York, NY 27-50.
57. **Dunnick JK, Elwell MR, Radovsky AE, Benson JM, Hahn FF, Nikula KJ, Barr EB & Hobbs CH (1995)** 'Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res*, **55**, 22, 5251-5256.
58. **Eidson Af (1989)** 'Lung Toxicity after 13-Week Inhalation Exposure to Nickel Oxide, Nickel Subsulfide, or Nickel Sulfate Hexahydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice'. *Fund. Appl. Toxicol* **12**: 584-594.
59. **Eastin O'Shea, (1981)**. 'Effects of Dietary Nickel on Mallards'. *J Toxicol. Environ Health* **7**: 883-892.
60. **El Feki, A Gribaa S, Gharbi Lasseram N, Kammoun A (1981)** 'Taux de catabolisme hépatique de la corticostérone chez les rats soumis à diverses agressions'. *J Physiol* **77** -17A.
61. **Elias Z, Mur JM, Pierre F, Gilgenkrantz S, Schneider O, Baruthio F, Daniere MC & Fontana JM (1989)** 'Chromosome Aberrations in Peripheral Blood Lymphocytes of Welders and Characterization of their Exposure by Biological Samples Analyses'. *J Occup Med* **31**: 477- 483.
62. **English JC, Parker RDR, Sharma RP (1981)** 'Toxicokinetics of nickel in rats after intratracheal administration of a soluble and insoluble form'. *Am Ind Hyg Assoc J* **42**: 486- 492.

-
63. **Gabe M (1968)** 'Techniques histologiques' .*Masson Paris* 241.
64. **Gardner DE (1980)** 'Dysfunction of Host Defenses Following Nickel Inhalation' *Nickel Toxicology*, S.S. Brown et F.W. Sunderman F W Jr (éd.), Academic Press, Londres (Angleterre).
65. **George EL, JA Stober, GL Kimmel & MK Smith (1989)** 'the Developmental Effects of Nickel Chloride in Drinking Water' . *Toxicologist* **9**: 272.
66. **Ghezzi I, Baldasseroni A, & Sesana G (1989)** 'Behaviour of urinary nickel in low-level occupational exposure' . *Med Lav* **80**: 244-250.
67. **Glaser U, Hochrainer D, Oldiges H et Takenaka S (1986)** 'Long-term Inhalation Studies with NiO and As₂O₃ Aerosols in Wistar Rats', Proceedings of the International Conference on Health Hazards and Biological Effects of Welding Fumes and Gases, Copenhagen.
68. **Grandjean P (1984)** 'Human exposure to nickel.' *Nickel in the Human Environment* **53** : 469-485
69. **Grandjean P, Nielsen GD, Andersen O (1989)** 'Human nickel exposure and chemobiokinetics' . *Nickel and the skin: immunology and toxicology* 9-35.
70. **Gutteridge H (1988)** 'Oxygen radicals and tissue injury' .*FASEB* 9-19.
71. **Hfaïedh N, Allaoui M S, Croute F, Soleilhavoup JP, Jammoussi K, Makni Ayadi F, Kammoun A, El Feki A (2005)** 'Interaction du jeûne intermittent sur les effets cytotoxiques rénaux du nickel chez le rat pubère' . *C R. Biologies* **328** : 648-660
72. **Hansen K & Stern RM (1984)** 'Toxicity and transformation of nickel compounds in vitro' .*In Nickel in the human environment. Sunderman F W Jr Fw, Ed. IARC Scientific Publication* 193-200
73. **Haber LT, Diamond GL, Zhao Q, Erdreich L, Dourson ML (2000)** 'Hazard identification and dose response of ingested nickel -soluble salts'. *Regul. Toxicol. Pharmacol* **31** : 2-1, 231-241.
74. **Haley PJ, Shopp GM, Benson JM, Cheng YS, Bice DE, Luster MI, Dunnick JK & Hobbs CH (1990)** 'The Immunotoxicity of Three Nickel Compounds Following 13-week Inhalation Exposure in the Mouse'. *Fund. Appl. Toxicol***15**: 476-487.
75. **Haratake J, Horie A, Kodama Y & Tanaka I (1992)** 'Histopathologic Examinations of Rats Treated by Inhalations of Various Types of Nickel Compounds'. *Inhal Toxicol* **4**: 67-79.
76. **Hartwig A, Kruger I, Beyersmann D. (1994a)** 'Mechanisms in nickel genotoxicity: the significance of interactions with DNA repair'. *Toxicol Lett* **72**: 353-358.

-
77. **Hartwig A, Mullenders LH, Schlepegrell R, Kasten U, Beyersmann D (1994b)** 'Nickel (II) interferes with the incision step in nucleotide excision repair in mammalian cells'. *Cancer Res* **54**: 4045-4051.
78. **Hassler E, Lind B & Nilsson B (1983)** 'Urinary and fecal elimination of nickel in relation to airborne nickel in a battery factory'. *Ann Clin Lab Sci* **13**:217-224.
79. **Hawley JR, (1980)** Tailings in Ontario 'rapport interne, Section de la planification des systèmes de traitement des déchets miniers et métallurgiques, Direction de la gestion des déchets, ministère de l'Environnement et l'Ontario, Toronto (Ont.).
80. **Hendel RC & Sunderman F W Jr (1972)** 'Species variations in the proportions of ultrafiltrable and proteinbound serum nickel'. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **4**:141-146.
81. **Ho W & Furst A (1973)** 'Nickel excretion by rats following a single treatment'. *Proc West Pharmacol Soc* **16**:245-248.
82. **Hong YC, Paik SR, Lee HJ, Lee KH & Jang SM (1997)** 'Magnesium inhibits nickel-induced genotoxicity and formation of reactive oxygen'. *Environ Health Perspect* **105**:744-748.
83. **Horak E & Sunderman FW Jr (1975a)** 'Effects of Ni (II) upon plasma glucagon and glucose in rats'. *Toxicol Appl Pharmacol* **33**:388-391.
84. **Horak E & Sunderman FW Jr (1975b)** 'Effects of Ni(II), other divalent metal ions, and glucagon upon plasma glucose concentrations in normal, adrenalectomized and hypophysectomized rats'. *Toxicol Appl Pharmacol* **32**:316-329.
85. **Horak E, Sunderman FW Jr & Sarkar B (1976)** 'Comparisons of antidotal efficacy of chelating drugs upon acute toxicity of Ni (II) in rats'. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **14**:153-165.
86. **Hu W, Feng Z & Tang MS (2004)** 'Nickel (II) enhances benzo [a] pyrene diol epoxide-induced mutagenesis through inhibition of nucleotide excision repair in human cells a possible mechanism for nickel (II)-induced carcinogenesis'. *Carcinogenesis* **25**: 455-462.
87. **Huang X, Zhuang Zx, Frenkel K, Klein Cb & Osta M (1994)** 'Role of nickel and nickelmediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis'. *Environ Health Perspect* **02**: 281-284.
88. **Ishimatsu S, Kawamoto T, Matsuno K & Kodama Y (1995)** 'Distribution of various nickel compounds in rat organs after oral administration'. *Biol Trace Elem Res*, **49**: 1, 43-52.
89. **Jacobsen N, Alfheim I, Jonsen J (1978)** 'Nickel and strontium distribution in some mouse tissues. Passage through placenta and mammary glands'. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* **20** (3):571-84

-
90. **Jasim S & Tjälve H (1984)** 'Effect of thiuram sulphides on the uptake and distribution of nickel in pregnant and non-pregnant mice'. *Toxicology* **32**: 297-313.
91. **Jasim S & Tjälve H (1986a)** 'Effect of sodium pyridinethione on the uptake and distribution of nickel, cadmium and zinc in pregnant and non-pregnant mice'. *Toxicology* **38**:327-350.
92. **Jasim S & Tjälve H (1986b)** 'Mobilization of nickel by potassium ethylxanthate in mice: comparison with sodium diethyldithiocarbamate and effect of intravenous versus oral administration'. *Toxicol Lett* **31**:249-255.
93. **Jegou C (1996)** 'Les hommes deviennent-ils moins fertiles? Moins de spermatozoïdes et de qualité moindre ? L'environnement en question'. *La Recherche* **288** : 60-65.
94. **Jensen CS, Lisby S, Larsen JK, Veien NK & Menné T (2004)**' Characterization of lymphocyte subpopulations and cytokine profiles in peripheral blood of nickel-sensitive individuals with systemic contact dermatitis after oral nickel exposure. *Dermatology, Gentofte Hospital, Hellerup* **50**(1):31-8
95. **Kimmel GL, Price CJ, Sonawane BR, Rubenstein R & Bellin JS (1986)** 'The Effect of Nickel Chloride in Drinking Water on Reproductive and Development Parameters'. *Teratolog*, **33**: 90C.
96. **Kirk O (1981)** ' Encyclopedia of chemical technology'. *New York John Wiley and sons* **15**: 787-819.
97. **LaBella, F. S., Dular, R., Lemon, P., Vivian, S. & Queen, G. (1973a)** 'Prolactin secretion is specifically inhibited by nickel'. *Nature* **245**: 330-332.
98. **LaBella, F., Dular, R., Vivian, S. & Queen, G. (1973b)** 'Pituitary hormone releasing or inhibiting activity of metal ions present in hypothalamic extracts'. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **52**: 786-791.
99. **Laila AM, Azza FA, Wafaa EM, Tarek AA, Amany OS & Abir SA. (2003)** 'Effect of chelating agent (DMSA) and Vitamin C on nickel induced testicular toxicity in rats: toxicological, biochemical and histological study'. *Toxicology* **15**:191(1):52
100. **Lee Y, Klein C & Kargalin B (1995)** 'Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation'. *A new model for epigenetic carcinogens. Mol Cell Biol* **15** : 2547-2557
101. **Lei YX, Chen JK & Wu ZL. (2001)** 'Detection of DNA strand breaks DNA-protein crosslinks and telomerase activity in nickel-transformed'. *BALB/c-3T3 cells. Teratog Carcinog Mutagen* **21**: 463-71.
102. **Lestrovoy AP, Itskova AI & Eliseev IN (1974)** 'Effect of Nickel on the Iodine Fixation of the Thyroid Gland when Administered Perorally and by Inhalation'. *Gig Sanit* **10**: 05-106.

-
103. **Lloyd GK (1980)** 'Dermal absorption and conjugation of nickel in relation to the induction of allergic contact dermatitis Preliminary results'. *Brown SS Sunderman FW Jr Nickel toxicology London UK Academic Press* 145-148.
104. **Lu CC, Matsumoto N & Iijimi S (1979)** 'Teratogenic effects of nickel chloride on embryonic mice and its transfer to embryonic mice'. *Teratology* **19**:137-142.
105. **McConnell LH, Fink JN, Schuleter DP & Schmidt MG (1973)** 'Asthma Caused by Nickel Sensitivity'. *Ann. Intern. Med.* **78**: 888-890.
106. **Martinez & Diaz (1996)** 'Effect of graded levels of dietary nickel and manganese on blood haemoglobin content and pulmonary hypertension in broiler chickens'. *Agriculture & Environmental Sciences Virology* **25**: 3, 537-549.
107. **Mas A, Holt D & Webb M. (1985)** 'the acute toxicity and teratogenicity of nickel in pregnant rats'. *Toxicology* 35(1):47-57
108. **Mas A, Peligero MJ& Arola L (1986)**' Distribution and kinetics of injected nickel in the pregnant rat'. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **13**:91-96.
109. **Mathur AK, Datta KK, Tandon SK& Dikshith TSS (1977)**' Effect of nickel sulphate on male rats '. *Bull Environ Contam Toxicol* **17**:241-247.
110. **Mathur AK, Gupta BN, Singh A& Shanker R (1993)**' renal toxicity of nickel, sodium lauryl sulfate and their combination after dermal application in guinea pigs'. *Biomed. Environ* **6**:231-236.
111. **Mathur AK& Gupta BN (1994)** 'Dermal toxicity of nickel and chromium in guinea pigs'. *Vet Hum Toxicol* **36**(2):131-132.
112. **Minang J T, Troye-Blomberg M, Lundeberg L, Ahlberg N (2005)** ' Nickel Elicits Concomitant and Correlated *in vitro* Production of Th1-, Th2-Type and Regulatory Cytokines in Subjects with Contact Allergy to Nickel' . *Scandinavian Journal of Immunology*, **62**: 3, 289-296(8)
113. **Minang JT , Areström I, Zuber B, JönssonG, Troye-Blomberg M, Ahlberg N (2006)** ' Nickel-induced IL-10 down-regulates Th1- but not Th2-type cytokine responses to the contact allergen nickel'. *Clinical & Experimental Immunology* Volume **143**: 494-502(9)
114. **Minang J T, Areström I, Troye-Blomberg M, Lundeberg L, Ahlberg N (2006)** ' Nickel, cobalt, chromium, palladium and gold induce a mixed Th1- and Th2-type cytokine response *in vitro* in subjects with contact allergy to the respective metals '.*Clinical & Experimental Immunology* **146**:3, 417-426 (10)
115. **Misra, Rodriguez, & Kasprzak (1990)** 'Nickel induced lipid peroxidation in the rat: correlation with nickel effect on antioxidant defense systems'. *Toxicology* **64**: 1 1-17.

-
- 116. Montanaro L, Cervellati M, Campoccia D, Prati C, Breschi L, Arciola CR (2005)** 'No genotoxicity of a new nickel-free stainless steel'. *Int J Artif Organs* **28**: 58-65.
- 117. Morvai V, Szakmary E, Naray M & Ungvary G (1992)** 'The role of maternal and placental circulation in the embryotoxic and teratogenic effects induced by nickel sulphate'. *Reprod Toxicol* **6**:2:183-4.
- 118. Nieboer E, Tom R T & Sanford WE (1988)** 'Nickel Metabolism in Man and Animals'. *Metal Ions in Biological Systems* **23** : 91-121
- 119. Nielsen NH & Menne T (1993)** 'Nickel sensitization and ear piercing in n unselected Danish population '. *Contact Dermatitis* **29**:16-21.
- 120. Nielsen GD, Andersen O & Jensen M (1993)** 'Toxicokinetics of nickel in mice studied with the gamma-emitting isotope ^{57}Ni '. *Fundam Appl Toxicol* **21**:236-243.
- 121. Novelli ELB, Hernandes RT, Filho LVB & Barbosa LL (1998)** 'Differential/combined effect of water contaminattion with cadmium and nickel on tissues of rats. *Environmental pollution* **103** : 295 -300.
- 122. Nielsen FH, Myron DR & Givand SH (1975)** ' Nickel deficiency in rats'. *J Nutr* **105**:1620-1630.
- 123. Obone E, Chakrabarti SK, Bai C & Kalick MA (1999)** 'Toxicity and bioaccumulation of nickel sulphate in Sprague- Dawley rats following 13 weeks of subchronic exposure'. *J Toxicol Environmental Health* **57**: 379-401.
- 124. Oller AR, Costa M, Oberdörster G (1997)** 'Carcinogenicity assessment of selected nickel compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* **143**:152–166.
- 125. Pari L & Prasath A (2008)** 'Efficacy of caffeic acid in preventing nickel induced oxidative damage in liver of rats '. *Chemico-Biological Interactions* **10**:1016
- 126. Pardeep Sidhu, Garg ML & Dhawan DK (2004)** 'Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats'. *Chemico-Biological Interactions* **150** : 199–209
- 127. Prasad L, Khan. TH, Jahangir. T, Sultana S (2006 a)** 'Acorus extracts and nickel chloride: prevention of oxidative damage and hyperproliferation response in rat kidney **113** (1): 77-92.
- 128. Pestka, James; Zhou & Hui-Ren (2006)** 'Toll-Like Receptor Priming Sensitizes Macrophages to Proinflammatory Cytokine Gene Induction by Deoxynivalenol and Other Toxicants'. *Toxicological Sciences* **92**: 445-455(11)
- 129. Reijo K k , Anne Kk & Heikki H (1998)** 'Effects of nickel chloride on reproduction of the rat and possible antagonistic role of selenium. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C* **123**: (1999) 27–37

-
130. **Rendall RE, Phillips JI & Renton K.A. (1994)** 'Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process'. *Ann Occup Hyg*, **38**: 6, 921-930.
131. **Reynolds RP & Fail PA (1990)** 'Nickel chloride (Ni⁺⁺)-induced peri-natal toxicity in CD-1 mice may be due to decreased prolactin secretion'. *Toxicologist* **10**: 224.
132. **Rezuke WN, Knight JA & Sunderman FW Jr (1987)** 'Reference values for nickel concentrations in human tissues and bile'. *Am J Ind Med* **11**: 4, 419-426.
133. **Robert RR, Bernard EM. (1982)** 'The micronucleus test as an indicator of mutagenic exposure. In: Single-cell mutation monitoring systems: methodologies and Application (Ansari AA, DeSerres FJ, Eds.) Plenum Press, Ney York & Londo
134. **rasad L, Khan TH, Jahangir T & Sultana S. (2006 b)** 'Chemomodulatory effects of Terminalia chebula against nickel chloride induced oxidative stress and tumor promotion response in male Wistar rats'. *Trace Elements in Medicine and Biology* **20**: 233-239.
135. **Saillenfait AM, Sabate JP, Langonne I & Ceaurriz J (1991)** 'Nickel chloride teratogenesis in cultured rat embryos'. *Toxicology in vitro* **5**:1, 83 -9.
136. **Sanjay G, Nihal A, Mirza M H & Ramesh C S (2000)** 'Involvement of Nitric Oxide in Nickel-Induced Hyperglycemia in Rats'. *Nitric oxide' Biology and Chemistry* **4**: 2, 129-138.
137. **Sarkar B (1984)** 'Nickel metabolism'. *Nickel in the human environment* 367-384
138. **Sharma GP, Sobti RC, Chaudhry A, Ahluwalia KK & Gill RK (1987)** 'Effect of some nickel compounds on the chromosomes of mice and mosquitoes'. *La Kromosomo II* **45**: 1423-1432.
139. **Smialowicz RJ, Rogers RR & Riddle MM (1985)** 'Immunologic effects of nickel II Suppression of natural killer cell activity'. *Environ Res* **36**:56-66.
140. **Smialowicz RJ, Rogers RR & Riddle MM (1986)** 'Immunological studies in mice following in utero exposure to NiCl₂'. *Toxicology* **38**:293-303.
141. **Smialowicz RJ, Rogers RR & Rowe DG (1987)** 'The effects of nickel on immune function in the rat'. *Toxicology* **44**: 271-281.
142. **Snipes, MB, AC James & AM Jarabek (1997)** 'The 1994 ICRP66 human respiratory tract dosimetry model as a tool for predicting lung burdens from exposures to environmental aerosols'. *Appl Occup Environ Hyg* **12**:8,547-554.
143. **Sobti RC & Gill RK. (1989)** 'Incidence of micronuclei and abnormalities in the head of spermatozoa caused by the salts of a heavy metal nickel'. *Cytologia* **54**:249-254.

-
144. **Solomons NW, Viteri F, Shuler TR & Nielsen FH (1982)** 'Bioavailability of nickel in man: Effects of food and chemically defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel'. *J Nutr* **112** :3 9-50 .
145. **Seung-jun Wang, Do-myung Paek, Rok-ho Kim & Bong-suk Cha (2001)** 'Variation of Systolic Blood Pressure in Rats Exposed to Cadmium and Nickel'. *Environmental Research Section A* **88**: 116-119
146. **Sunderman FW Jr & Horak E (1981)** 'Biochemical Indices of Nephrotoxicity Exemplified by Studies of Nickel Nephropathy'. *Proceedings of the Symposium on Chemical Indices and Mechanisms of Organ-directed Toxicity, Barcelona, Spain*, Pergamon Press .
147. **Sunderman F W Jr & Oskarsson A (1988)** 'Nickel '. *Metals and their Compounds in the Environment*. E. Merian (éd.), VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim (R.F.A.) 1-19
148. **Sunderman F W Jr, Hopfer SM, Sweeney KR, Marcus AH, Most BM & Creason J (1989)** 'Nickel absorption and kinetics in human volunteers'. *Proc Soc Exp Biol Med*, **191**: 1, 5- 11.
149. **Sunderman F W Jr & Oskarsson A (1991)** 'Nickel '. *Metals and their compounds in the environment*. Merian E, (éd.), VCH Verlagsgesellschaft, 1101-1126.
150. **Solomons NW, Viteri F, Shuler TR & Nielsen FH (1982)**'Bioavailability of nickel in man: effects of foods and chemically-defined dietary constituents on the absorption of inorganic nickel. *J Nut*, **112**, 1, 39-50.
151. **Snow ET (1992)**. 'Metal carcinogenesis: Mechanistic implications. *Pharmacol Ther* **53**:31-65.
152. **Snow ET & Costa M (1998)** 'Nickel toxicity and carcinogenesis'. *Environmental and occupational medicine* '. ROM.W.N. Lippincott-Raven, Philadelphia USA : 1057-1064
153. **Smith MK, George EL, Stober JA, Feng HA & Kimmel GL (1993)** 'Perinatal toxicity associated with nickel chloride exposure'. *Environ Res* **61**: 200-211.
154. **Spiegelberg Th, Kordel W & Hochrainer D (1984)** 'Effects of NiO Inhalation on Alveolar Macrophages and the Humoral Immune Systems of Rats '. *Ecotoxicol. Environ. Saf* **8**: 516-525.
155. **Stengel B (1996)** 'Maladies rénales d'origine toxique professionnelle'. *Néphrologie-Urologie*, 18-067-A-10, 8.
156. **Sunderman F W Jr FW Jr (1993)** 'Search for molecular mechanisms in the genotoxicity of nickel. *Scand J Work Environ Health* **19**:75-80.

-
157. **Smaoui M, Gorbel F, Bougelben M, Makni-Ayadi F, El Feki A (2000)** 'Impact de l'exposition chronique aux gaz d'échappement d'origine automobile sur certains biomarqueurs touchant la fonction hormonale sexuelle male, la fonction rénale et l'hémogramme chez le rat, *Pollut. Atmos. (Paris)* **167** : 439–449.
158. **Takenaka S, Rochrainer D et Oldiges H (1985)** 'Alveolar Proteinosis Induced in Rats by Long-term Inhalation of Nickel Oxide, Proceedings of the Third International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology, Paris 88-92.
159. **Torjussen W, Haug F & Andersen I (1978)** 'Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel exposed workers and of controls, studied with atomic absorption spectrometry and with Timms' .sulphide silver method. *Acta Otolaryngol*, **86** : 449-463.
160. **Torjussen, W, Solberg LA & Hogetveit AC (1979a)** 'Histopathologic Changes of Nasal Mucosa Nickel Workers: A Pilot Study *Cancer* **44**: 963-974.
161. **Torjussen W, Solberg LA & Hogetveit AC. (1979b)** 'Histopathological Changes of the Nasal Mucosa in Active and Retired Nickel Workers' *Br J Cancer* **40**: 568-579.
162. **Tekeli S.K.et al., (2002)** 'The study of effects on serum glucose, total lipid, total protein and albumin levels of orally zinc in rats'. *Trace Elem. Electro* **19** (1): 6–10.
163. **Tkeshelashvili LK, Reid TM, McBride TJ & Loeb LA (1993)** 'Nickel induces a signature mutation for oxygen free radical damage'. *Cancer Res* **53**: 4172-4174.
164. **Vyskocil A, Senft V, Viau C, Cizkova M & Kohout J (1994a)** 'Biochemical renal changes in workers exposed to soluble nickel compounds'. *Hum Exp Toxicol.* **13**:257-61.
165. **Vyskocil A, Viau C & Cizkova M (1994b)** 'Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats'. *Hum Exp Toxicol* **13**:689-93.
166. **Wang XX & Zhu YZ (2003)** 'Effect of nickel sulfate on gonad of female rats'. *Chung-Kuo Kung Kung Wei Sheng ; China Public Health* **19** : 946-7
167. **Warren HV, Delavault RE & Fletcher KW (1971)**
'Metal Pollution - A Growing Problem in Industrial and Urban Areas'. *CIM Bull* **64**: 34-45.
168. **Weischer CH, Kordel W & Hochrainer D (1980)** 'Effectof NiCl₂ and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure respectively'. *Zentrqbl Bakteriol Mikrobiol Hyg* **171** (4-5) : 336 -51.
169. **Whanger PD (1973)** 'Effects of dietary nickel on enzyme activities and mineral content in rats'. *Toxicol Appl Pharmacol* **25**:323-331.

- 170. Warner JS (1984)** 'Occupation exposure to airborne nickel in producing and using primary nickel products'. *International Agency for Research on Cancer* 419-437.
- 171. Wehner A P, Dagle GE & Milliman E M (1981)** 'Chronic Inhalation Exposure of Hamsters to Nickel-enriched' *Fly Ash Environ Res.*, **26**: 195-216.
- 172. Wozniak K & Blasiak J (2004)** 'Nickel impairs the repair of UV- and MNNG-damaged DNA'. *Cell Mol Biol Lett* **9**:83-94.
- 173. Yu CP, Hsieh TH, Oller AR & Oberdorster G (2001)** 'Evaluation of the human nickel retention model with workplace data Regulatory'. *Toxicol Pharmacol* **33**:165-172.
- 174. Zhong Z, Troll W, Koenig K & Frenkel K. (1990)**'Carcinogenic sulfide salts of nickel and cadmium induce H₂O₂ formation by human polymorphonuclear leukocytes' *Cancer Res* **50** : 5764-5770.