

## **Relation entre la sensibilisation locomotrice à la nicotine et les variations pondérales chez les rates gestantes et de leur descendance suite à un traitement chronique à la nicotine**

**Abdelmoula DAAGARE\*, Said ECH-CHADI, Ali QUYOU et Mohammed Khalid CHOULLI**

*Laboratoire des Essais Biologiques, Unité de Pharmacologie, Faculté des Sciences,  
Université Ibn Tofail, Kenitra, Maroc*

\* Correspondance, courriel : [daagare@gmail.com](mailto:daagare@gmail.com)

### **Résumé**

Le tabagisme est la consommation quotidienne de la nicotine qui constitue un sérieux problème de santé publique. Parmi ces effets qui favorisent le maintien du tabagisme et même son établissement, celui sur le poids est important. Les nombreuses études publiées jusqu'à présent, permettent d'une part d'élucider les différents effets de cette drogue et d'autre part ont révélé les mécanismes impliqués. Dans ce travail, nous présenterons les résultats obtenus à la suite d'un traitement chronique à la nicotine (0,4mg/kg) des rates gestantes et de leur descendance. Cette étude a été menée en parallèle à une étude de sensibilisation locomotrice à la nicotine. Elle consiste à prélever quotidiennement le poids des rats avant même d'enregistrer leur activité locomotrice dans des couloirs circulaires (cyclotrons) en fonction du temps et pour une période de 2 mois. Les résultats obtenus sont très significatifs. Dès les premières injections on constate, chez les rates nicotinées, une augmentation pondérale plus faible par rapport aux témoins. A long terme, cette différence de poids se maintient et le sous poids alors constaté s'installe définitivement même après l'arrêt du traitement. Fait curieux dans la mesure où seule la nicotine semblerait responsable de cet effet, d'autant plus que les mêmes observations ont été faites sur la descendance.

**Mots-clés :** *tabagisme, nicotine, rates gestantes, descendance, poids, activité locomotrice.*

### **Abstract**

Smoking is the daily consumption of nicotine is a serious public health problem. Among these effects that promote continued smoking and even its establishment, that the weight is important. Numerous studies published so far, on the one hand allow to elucidate the different effects of this drug and also revealed the mechanisms involved. In this work, we present the results obtained after chronic treatment with nicotine (0.4 mg / kg) of pregnant rats and their progeny. This study was conducted in parallel with a study of locomotor sensitization to nicotine. It involves taking daily weights of the rats before they register their locomotor activity in circular corridors (cyclotrons) versus time for a period of 2 months. The results are highly significant. From the first there injections, rats nicotinic, increased weight lower compared to controls. In the long term, this difference in weight and maintaining weight then observed under settled

permanently, even after cessation of treatment. Curious fact to the extent that only the nicotine seems responsible for this effect, especially since the same observations were made on the progeny.

**Keywords :** *smoking, nicotine, gestating rats, progeny, weight, locomotor activity.*

## 1. Introduction

Le tabagisme est la consommation quotidienne de la nicotine qui constitue un sérieux problème de santé publique. Parmi les effets nombreux et souvent néfastes du tabagisme, celui sur le poids est important. •Chez les fumeurs on constate un manque d'appétit traduit par une diminution ou un maintien du poids. Après l'arrêt du tabac, la majorité des fumeurs ont tendance à prendre du poids [1]. Alors que les bébés issus de mères non fumeuses ont généralement, à la naissance, un poids plus élevé que ceux dont les mères sont fumeuses [2]. Les nombreuses études publiées jusqu'à présent, permettent d'une part d'élucider les différents effets de cette drogue et d'autre part de révéler les mécanismes impliqués. Dans ce travail, nous présenterons les résultats récents relatifs à l'installation d'un état de sensibilisation locomotrice induites ainsi que les variations pondérales suite à un traitement chronique à la nicotine (0,4mg/kg) des rates gestantes et de leur descendance.

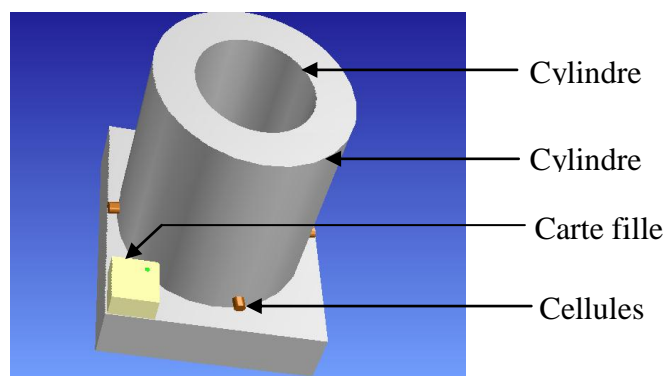
## 2. Matériel et Méthodes

### 2-1. Animaux et conditions d'élevage

Les animaux utilisés au cours de cette étude sont au nombre de 18 rates de souche Wistar, pesant en moyenne 220g et d'un âge de 20 semaines au début de l'essai expérimental. Ces rats proviennent de notre élevage de l'animalerie du laboratoire. Les animaux sont placés dans des cages standards à raison de 1 rat par cage et ont un accès libre à la nourriture et à l'eau. L'animalerie et la salle d'expérience sont soumises à un cycle artificiel lumière-obscurité de 24h (lumière de 8h à 20h) à l'aide d'un régulateur de la photopériode qui stabilise la température à 22 °C.

### 2-2. Cyclotrons

Les cyclotrons sont des couloirs circulaires qui permettent de mesurer l'activité locomotrice. Ce système est formé de 8 couloirs circulaires (les allées circulaires ou cylindres) dotés de 4 barrières photoélectriques qui permettent d'enregistrer le passage de l'animal. Ces 8 couloirs sont connectés à un ordinateur qui, via un logiciel spécifique, permet de piloter l'enregistrement de l'activité locomotrice.



**Photo 1 :** *les cyclotrons « les allées circulaires »*

### 2-3. Protocole expérimental

#### *Groupement des animaux :*

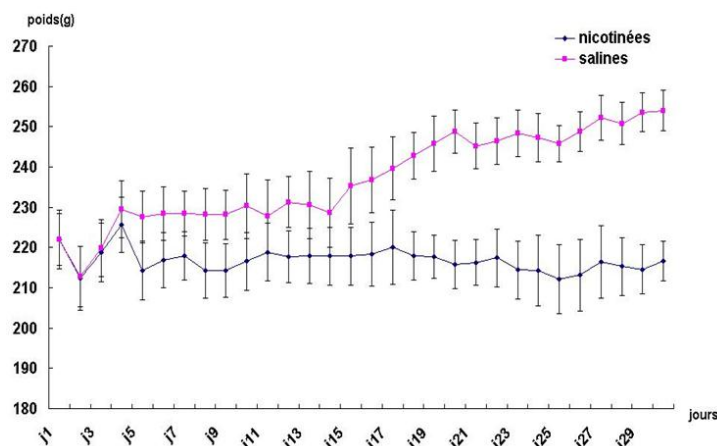
Les animaux sont groupés en deux lots de 9 rates chacun :

- Un lot témoin traité avec de l'eau physiologique (à 0,9% de NaCl)
- Un lot expérimental traité à la nicotine dissoute dans de l'eau physiologique.

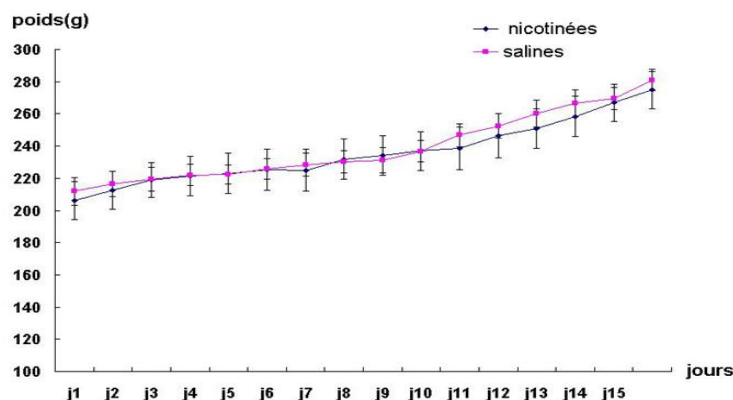
L'étude consiste à prélever quotidiennement le poids des rates avant même d'enregistrer leur activité locomotrice dans des couloirs circulaires (cyclotrons) durant une période de 1h par tranche de 10 min, pour suivre la cinétique de leur activité locomotrice. Durant la période du test, les rates sont placées dans les cyclotrons directement après l'injection de la nicotine à raison de (0.4 mg/kg) ou de la solution saline à 0,9%.

### 3. Résultats

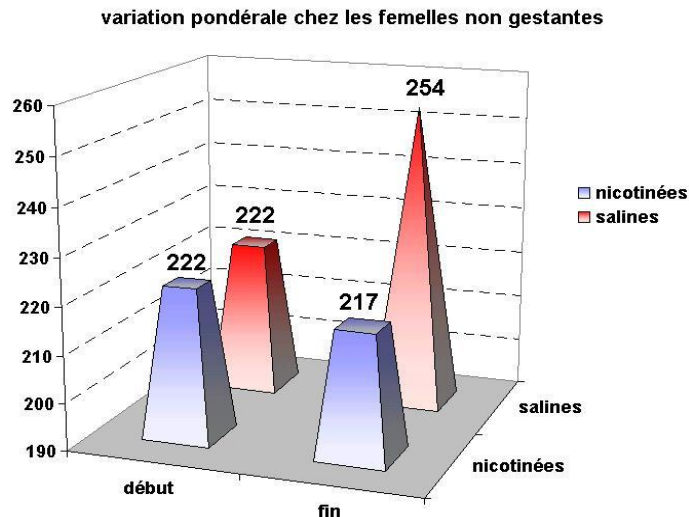
#### 3-1. Etude comparative de la sensibilisation locomotrice à la nicotine et les variations pondérales chez les femelles.



**Figure 1 :** *Suivi pondéral des rates non gestantes*



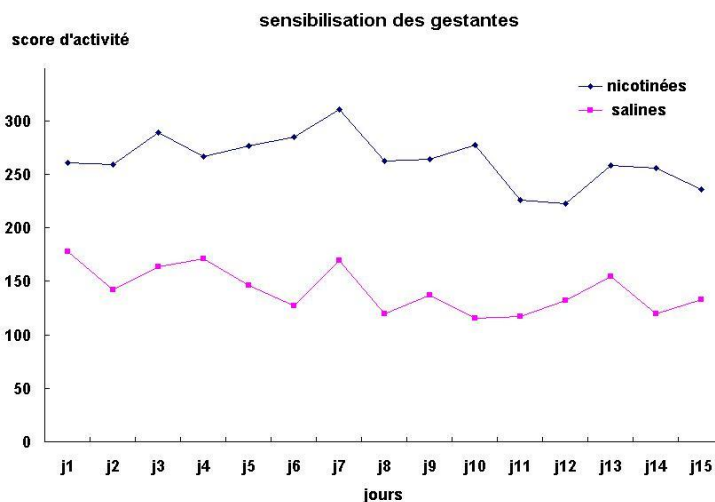
**Figure 2 :** *Suivi pondéral des rates gestantes*



**Figure 3 :** Variations pondérales des rates non gestantes

L'injection quotidienne par voie sous cutanée d'une dose de 0,4mg/kg de nicotine induit une diminution du poids très significative chez les femelles nicotinées non gestantes alors qu'une prise pondérale chez les femelles salines est constatée. Chez les femelles gestantes aucune différence pondérale n'a été observée chez les deux lots salin et nicotiné.

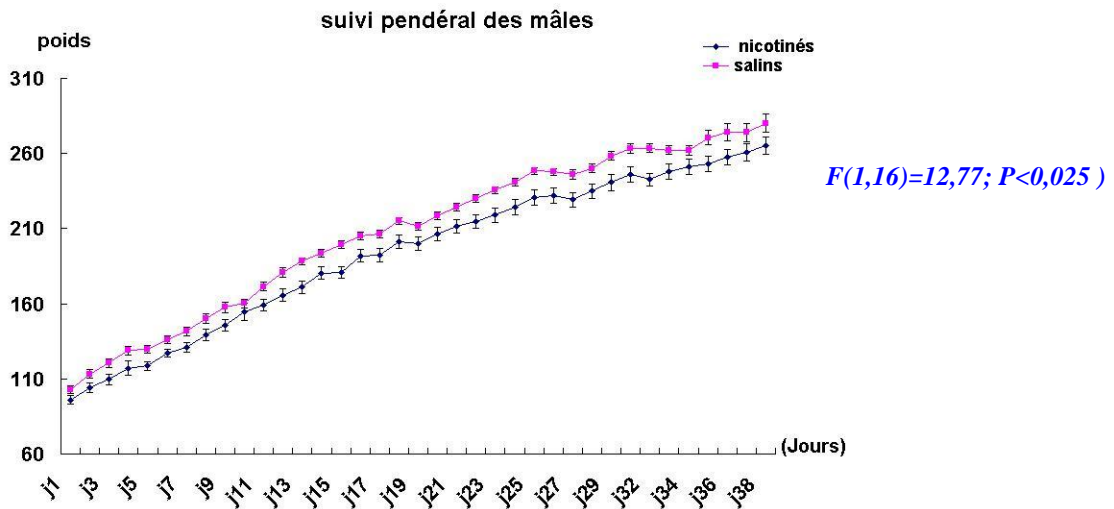
Au début du traitement on note qu'il n'y a pas de différence entre le lot salin et celui nicotiné par contre et après 30 jours de traitement la moyenne du poids des rates non gestantes salines est largement supérieure à celui des rates non gestantes nicotinées.



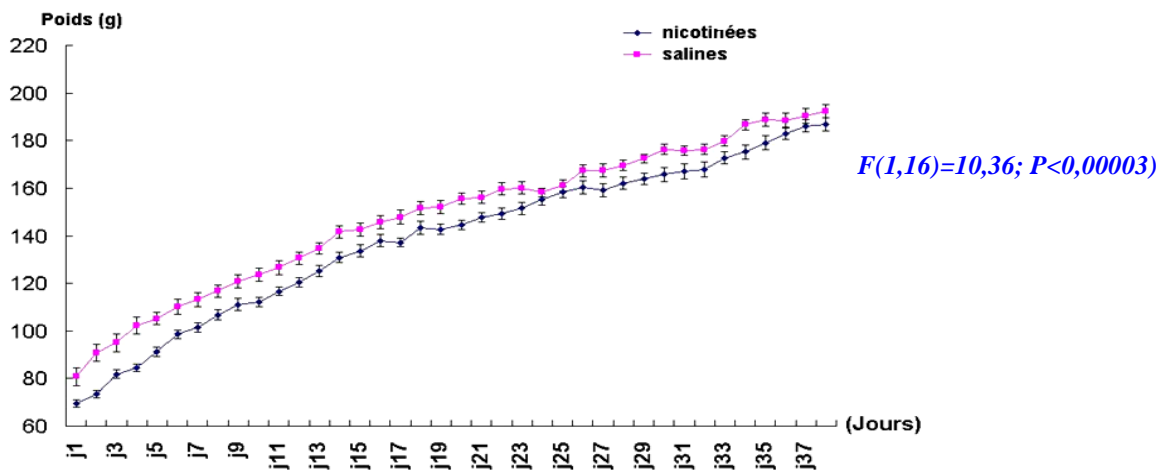
**Figure 4 :** Sensibilisation locomotrice à la nicotine chez les femelles gestantes

Le traitement chronique d'un mois à la nicotine à une dose de 0,4mg/kg et la mesure quotidienne de la réactivité des animaux montrent l'installation claire d'un phénomène de sensibilisation comportementale qui se manifeste par une hyperactivité locomotrice générale des animaux nicotinés [3, 4]. ce processus s'exprime en général par une augmentation progressive de la réactivité comportementale lors de la rencontre répétée avec ces substances ou ces stressseurs [5, 6].

**3-2. Etude comparative de la sensibilisation locomotrice à la nicotine et les variations pondérales chez la descendance.**



**Figure 5 :** courbe de l'évolution pondérale chez les mâles



**Figure 6 :** courbe de l'évolution pondérale chez les femelles

Les résultats obtenus sont très significatifs. D'une part le poids moyen des rats dont les mères n'étaient pas traitées par la nicotine pendant la grossesse est significativement plus élevé que celui des rats dont les mères étaient traitées à la nicotine d'autre part on remarque que chez les deux sexes les rats salin ont un poids largement plus important que celui des rats nicotinés à leur naissance.

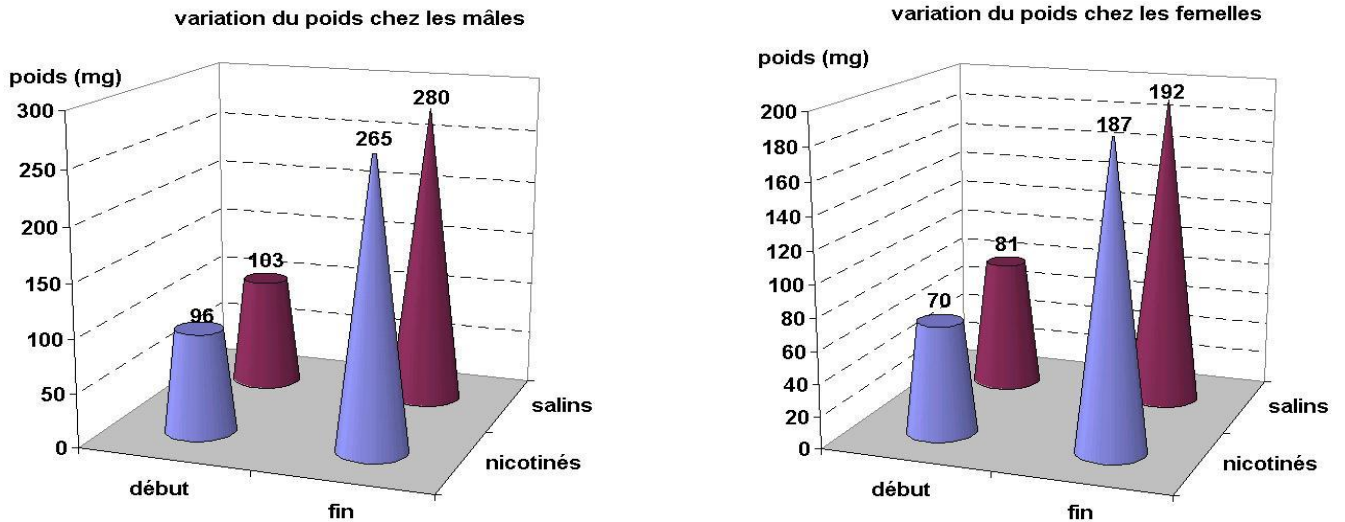


Figure 7 : Variations pondérales chez la descendance

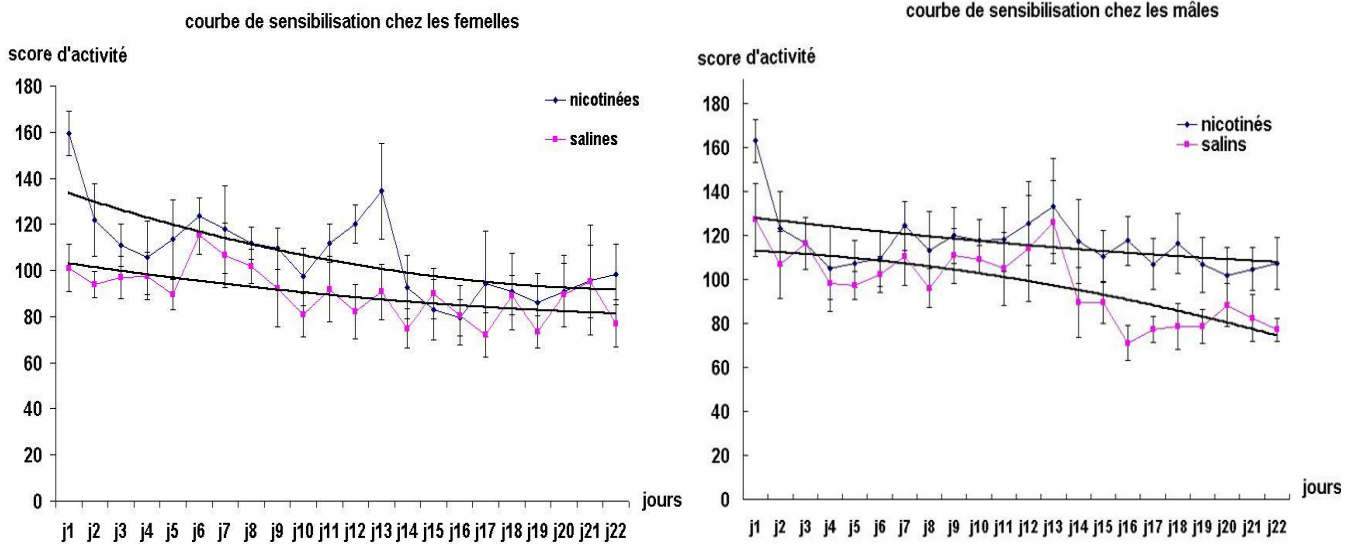


Figure 8 : Evolution de la sensibilisation locomotrice chez la descendance

Dès la naissance le poids des rats descendant des mères nicotinées reste significativement inférieur à celui des rats témoins et ceci durant toute la période du test. L'évolution du poids chez les deux lots et pour les deux sexes est quasiment identique, cependant différence significative du poids s'observe entre des rats descendant des mères nicotinées et celui des rats témoins durant toute la période du test. La réactivité des rats dont les mères recevaient de la nicotine est plus importante que celle des rats dont les mères recevaient de la saline de ce fait nous pouvons affirmer que ceci dit que le phénomène de sensibilisation comportementale observé chez les mères se maintient chez la descendance et se manifeste par une hyperactivité locomotrice générale durant toute la période du test.

#### 4. Discussion

L'administration répétée de nicotine par voie sous cutanée permet de maintenir le taux de la nicotine dans le cerveau à des niveaux élevés. Cette stimulation quotidienne par la nicotine provoque une hyperactivité locomotrice qui se maintient à un niveau élevé durant le traitement. La nicotine induit ainsi un phénomène de sensibilisation locomotrice. L'injection quotidienne par voie sous cutanée d'une dose de 0,4mg/kg de nicotine induit une diminution du poids très significative [7] chez les femelles non gestantes par contre aucune différence pondérale n'a été observée chez les femelles gestantes. Cela pourrait s'expliquer par la courte période de gestation chez les rates. Toutefois, nous avons également relevé une nette différence pondérale dès la naissance entre les rats issus de mères nicotinées et de mères témoins. Cette différence se maintient pendant toute la durée du test.

La nicotine est un stimulant central. Elle interfère avec différents neurotransmetteurs, notamment avec l'acétylcholine, qu'elle peut remplacer au niveau de certains de ses récepteurs (récepteurs nicotiniques). L'administration de nicotine chez l'animal, induit une activation sympathique traduite en particulier par une augmentation du taux circulant de catécholamines [8]. L'activation sympathique favorise la mobilisation des réserves adipeuses et, parce qu'elle inhibe la sécrétion d'insuline, freine la lipogénèse [9]. Il s'ensuit une diminution de la prise alimentaire et une perte de poids. Au niveau périphérique, la nicotine stimule le système neuro-végétatif et a donc un effet sur les fonctions respiratoires, digestives, circulatoires. La nicotine augmente en particulier la pression artérielle et accélère le rythme cardiaque en stimulant les glandes surrénales. Très vraisemblablement, cette constatation est à mettre au compte de l'inhibition de la sécrétion d'insuline par les catécholamines.

#### 5. Conclusion

Au terme de cette étude, on peut tirer les observations suivantes :

- Le traitement chronique pendant deux mois à 0,4 mg/kg provoque une hyperactivité locomotrice chez les animaux nicotinés. Cette hyperactivité locomotrice permanente reflète clairement un état de sensibilisation.
- il a été mis en évidence un des effets néfastes du tabagisme sur la santé et en particulier sur la nutrition et certains mécanismes du métabolisme engendrant une baisse du poids qui se répercute sur la descendance [10].
- De nombreuses études ont montré que la diminution de l'usage du tabac a pour effet positif d'augmenter le poids moyen à la naissance et de réduire l'incidence de l'hypotrophie. Il n'en demeure pas moins que le poids des rats descendant des mères nicotinées reste significativement inférieur à celui des rats témoins pendant une période relativement longue.
- L'état actuel des connaissances des effets nocifs du tabac sur le fœtus et les risques associés à l'usage de tabac pendant et en dehors de la grossesse suffisent à convaincre les professionnels de la santé de l'importance d'aider les femmes et leur entourage à arrêter leur consommation de tabac au moins avant ou au début de la grossesse.

**Références**

- [1] - S. M. Hall, R. McGee, C. Tunstall, J. Duffy, N. Benowitz, Changes in food intake and activity after quitting smoking. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 57, (1989) 81-86
- [2] - ETZEL R.A., GREENBERG RA, HALEY NJ et coll. Clinical laboratory observations. Urine cotinine excretion in neonates exposed to tobacco smoke products in utero, in *J of pediatrics*, vol. 107, n° 1(1985).146-148.
- [3] - KSIR, C., HAKAN, R. L. AND KELLAR, K. J.: Chronic nicotine and locomotor activity : Influences of exposure dose and test dose. *Psychopharmacology* 92: 25–29, (1987)
- [4] - Benwell MEM, Balfour DJK The effects of acute and repeated nicotine treatment on nucleus accumbens dopamine and locomotoractivity. *Br J Pharmacol* 105:849–856. (1992).
- [5] - Segal DS, Mandell AJ Long-term administration of d-amphetamine: progressive augmentation of motor activity and stereotypy. *Pharmacol Biochem Behav* 2:249 –255(1974)
- [6] - Segal, A. W. and Jones, O. T. G. Absence of cytochrome b reduction in stimulated neutrophils from both female and male patients with chronic granulomatous disease. *FEBS Lett.* 110, 111-114 (1980)
- [7] - Schwid S.R., Hirvonen M.D., Keeseey R.E. Nicotine effects on body weight: a regulatory perspective. *American journal of Clinical Nutrition*, 55, 878-884, (1992).
- [8] - Grunberg N.E., Popp K.A., Bowen D.J., Nespor S.M., Winders S.E., Eury S.E. effects of chronic nicotine administration on insulin, glucose, epinephrine and norepinephrine. *Life Sciences*, 42, 161-170, (1988).
- [9] - Hofstetter A., Schutz Y., Jéquier E., Wahren J. *The New England Journal of Medicine*, 314, 79-83, (1986).
- [10] - GIDDING S.S., MORGAN W., PERRY C. et coll., Active and passive tobacco exposure : a serious pediatric health problem, in *Circulation*, vol. 90, pp. 2581-2590. (1994)