

Phase céphalique de sécrétion d'insuline et variété des aliments au cours du repas chez le rat

Jeanine LOUIS-SYLVESTRE, J. LE MAGNEN

*Laboratoire de Physiologie sensorielle, E.P.H.E.,
Collège de France, 11, place Marcelin Berthelot, 75231 Paris Cedex 05.*

Summary. *The cephalic phase of insulin secretion and varied meals in rat.*

Immunologically reactive insulin levels were determined in freely-moving normal rats offered three different test-meals. In test I, they were offered their normal diet for 4.5 min. In test II, they first ate the same diet for the same amount of time, then a cookie for 6 min, and finally they had free access to lard. In test III, the normal diet was followed by a synthetic sweetener and then by vaseline. It was shown that in a varied meal (tests II and III), the ingestion of each new food was immediately followed by a peak of insulin secretion superimposed on normal postprandial hyperinsulinemia. This resulted in an overall increase in insulinemia over the 15-min period measured. It is well known that in a varied meal more food is consumed. Thus, it may be that when a varied meal is offered, final satiety is postponed. This could be due to sensorially-triggered peaks of insulin secretion which would explain why the « cafeteria diet » induces hyperphagia and obesity.

Introduction.

La régulation du bilan d'énergie est en grande partie assurée par le comportement ingestif. Ce comportement régulateur est gouverné par l'action combinée, au niveau du système nerveux central, de signaux internes reflétant le déséquilibre métabolique à corriger et de signaux sensoriels externes liés à l'aliment dont l'ingestion aura pour conséquence la levée du déséquilibre.

Les données actuelles conduisent à penser que la quantité d'aliments ingérés au cours du repas est déterminée par trois sortes de facteurs : l'état métabolique de l'animal, les qualités sensorielles de l'aliment, et les signaux post-ingestifs engendrés par l'aliment au niveau gastro-intestinal et systémique. Cette interaction complexe de signaux externes et internes ayant des décours temporels différents est encore mal comprise.

Dans un état métabolique donné, la dimension du repas dépend de la réponse aux propriétés sensorielles de l'aliment, c'est-à-dire de sa « palatabilité ». Si l'aliment est inconnu de l'animal, il s'agit de la palatabilité de base déterminée par des préférences et aversions innées. Si l'aliment est connu, sa palatabilité dépend aussi des propriétés nutritionnelles sensoriellement reconnues par l'animal et qu'il a apprises par le jeu des effets post-ingestifs ressentis au cours des épiso-

des alimentaires précédents. Ce processus de conditionnement alimentaire est un apprentissage physiologique par lequel la réponse aux propriétés sensorielles ou palatabilité envers chaque aliment est adaptée aux propriétés nutritionnelles de cet aliment. Il s'en suit que l'ampleur de la réponse ingestive est une mesure de la palatabilité différentielle de l'aliment si, et seulement si, l'animal étant dans un état métabolique donné, les aliments présentés sont nutritionnellement identiques et diffèrent seulement par leurs caractéristiques sensorielles.

La présentation et l'ingestion d'un aliment engendrent un grand nombre de réponses physiologiques ; certaines sont mises en jeu par les propriétés sensorielles de l'aliment. Ces phénomènes réflexes désignés « phase céphalique de la digestion » sont des sécrétions exocrines, des changements de la motilité du tractus gastrointestinal et surtout des sécrétions endocrines. Certains de ces phénomènes, et tout particulièrement la phase céphalique de sécrétion d'insuline, pourraient être l'agent de la modulation en amplitude du repas en fonction de l'aliment.

Déjà quelques arguments appuient cette hypothèse : l'amplitude de beaucoup de réponses céphaliques (sécrétions exocrines salivaire, gastriques, pancréatiques) est fortement corrélée à la palatabilité apparente de l'aliment (voir la revue de Powley, 1977). Un travail récent (Louis-Sylvestre et Le Magnen, 1980a, b) a montré que tel est le cas aussi de la sécrétion préabsorptive d'insuline. A 3 jours d'intervalle, 3 variantes du même aliment sont présentées à l'animal : l'aliment habituel, non adultéré, ou additionné d'un édulcorant de synthèse ou additionné de quinine. Les résultats démontrent que l'amplitude du pic de sécrétion pré-absorptive d'insuline et la dimension du repas relatif à chaque aliment sont corrélées. Ils suggèrent que la quantité d'aliment ingéré pourrait être affectée par ce pic pré-absorptif modulé par la palatabilité.

Les modèles d'obésité héréditaire et traumatique ont été très largement étudiés durant les trente dernières années, mais l'étude du rôle de l'environnement avait été négligée. Récemment plusieurs équipes (Sclafani et Springer, 1976, Kanarek et Hirsch, 1977 ; Rolls et Rowe, 1977) ont montré que des rats recevant *ad libitum* et simultanément des aliments variés hautement palatables deviennent hyperphagiques et obèses. L'hypothèse selon laquelle cette hyperphagie serait due à la stimulation spécifique apportée par chaque aliment est séduisante. Ce stimulus orosensoriel répété pourrait être la source d'une sécrétion réflexe répétée d'insuline qui amplifierait la réponse ingestive et favoriserait la lipogenèse.

La présente étude a pour but de vérifier si une sécrétion réflexe d'insuline peut être mise en jeu plusieurs fois au cours du repas et donc éventuellement durant l'absorption.

Matériel et méthodes.

Des rats Wistar mâles (250-300 g) sont mis en cages individuelles et soumis à un cycle lumineux (12-12), la nuit commençant à 10 heures. Les cages sont munies d'une mangeoire qui permet une pesée et un enregistrement continu de la prise alimentaire. En dehors des courtes sessions expérimentales, les animaux disposent d'eau et de nourriture *ad libitum*.

Un cathéter cardiaque chronique, permettant les prélèvements sanguins sur animal vigile, libre de ses mouvements, est implanté. L'animal n'est utilisé que 5 jours après l'opération.

Les échantillons de sang, prélevés comme il est décrit ci-dessous, sont centrifugés à 4 °C puis congelés à - 24 °C. Les dosages radio-immunologiques de l'insuline plasmatique sont exécutés en double sur 25 µl de plasma. Sont utilisés, la trousse INSIK-I (CEA France) et de l'insuline standard de rat (Novo). Le coefficient inter-essais est d'environ 8 %. Le test choisi pour les évaluations statistiques est celui de Mann-Whitney.

Expérience. — Les tests ont lieu 70 min après le premier repas de la période nocturne. La détermination en continu, pendant une longue durée, de l'évolution de la glycémie du rat normal a montré que dans les intervalles interprandiaux, le taux de glucose sanguin est remarquablement stable (Louis-Sylvestre et Le Magnen, 1980). Quelle que soit la taille du repas, l'hyperglycémie postprandiale a disparu 40 min après le début de la consommation. Il semble donc, ce qui est vérifié par le niveau très constant de l'insulinémie basale présentement mesuré, que 70 min après le premier repas nocturne les animaux soient dans un état métabolique « basal ». Les rats sont légèrement héparinés. Un cathéter fixé sur la pièce de sortie du cathéter cardiaque est connecté au tube calibré d'une pompe péristaltique. Le prélèvement de sang est continu (débit : 100 µl/min) ; le sang est recueilli dans les godets d'un collecteur de fractions qui met en position un nouveau godet toutes les 1,5 min.

A 3 jours d'intervalle, 3 repas-tests différents sont proposés en ordre aléatoire à chaque animal. L'un (test I) est un repas monotone, au cours duquel le rat ingère, durant un temps limité à 4,5 min, un aliment du commerce pour cette espèce. Un autre repas-test (test II) est constitué du même aliment ingéré durant le même temps, suivi de la présentation et de l'ingestion d'un aliment glucidique (madeleine) durant 6 min, cet aliment est encore suivi de la présentation et de l'ingestion d'un aliment lipidique (lard). Pour le dernier repas-test, ces deux derniers éléments sont remplacés respectivement par un édulcorant de synthèse (saccharine dans un excipient solide) et par de la vaseline. Ces deux substances sont dépourvues de calories métabolisables. Le prélèvement sanguin débute 3 min avant la présentation du 1^{er} aliment dont la consommation commence toujours dans la minute suivante, il est poursuivi pendant les 15 min qui suivent cette première présentation.

Chaque animal subit de plus un prélèvement sanguin identique sans présentation d'aliment (test 0).

Résultats.

Dans les conditions expérimentales utilisées, le taux d'insulinémie basale est de 23 ± 2 µU/ml, $n = 58$.

Les résultats obtenus au cours du test 0 ($n = 7$) sont résumés sur la figure 1. Aucune des 12 valeurs n'est significativement différente des autres. Un prélèvement sanguin continu pendant 18 min avec un débit de 100 µl/min semble donc pouvoir être valablement pratiqué.

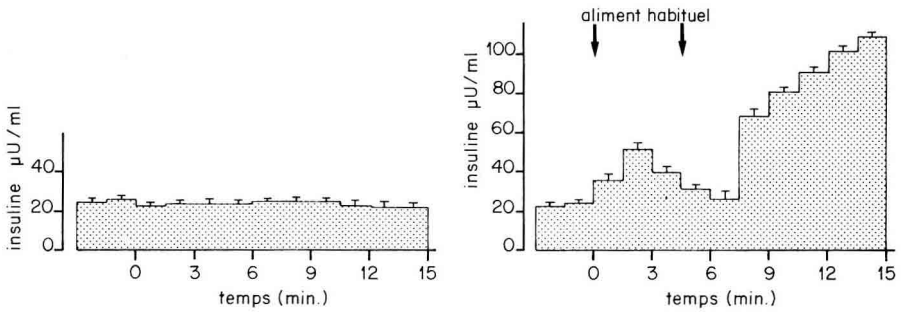


FIG. 1. — *Décours temporel de l'insulinémie de rats qui subissent un prélèvement continu de sang (100 µl/min) pendant 18 min.*

FIG. 2. — *Décours temporel de l'insulinémie des rats au cours du test I.*

Au cours du test I, et pendant les 4,5 min de consommation, les rats ($n = 8$) ont ingéré $0,76 \pm 0,05$ g de l'aliment du commerce. Les résultats obtenus montrent (fig. 2) un pic pré-absorptif d'insuline atteignant $49,4 \pm 2,6$ µU/ml. La phase post-absorptive commence 7 ou 8 min après le début de l'ingestion.

Au cours des tests II et III, la quantité d'aliment du commerce ingérée n'est pas significativement différente (respectivement $0,74 \pm 0,07$ et $0,76 \pm 0,06$).

La figure 3 (test II, $n = 7$) et la figure 4 (test III, $n = 7$) montrent clairement que la présentation et l'ingestion d'un nouvel aliment au cours du repas sont immédiatement suivies d'un nouveau pic de sécrétion d'insuline.

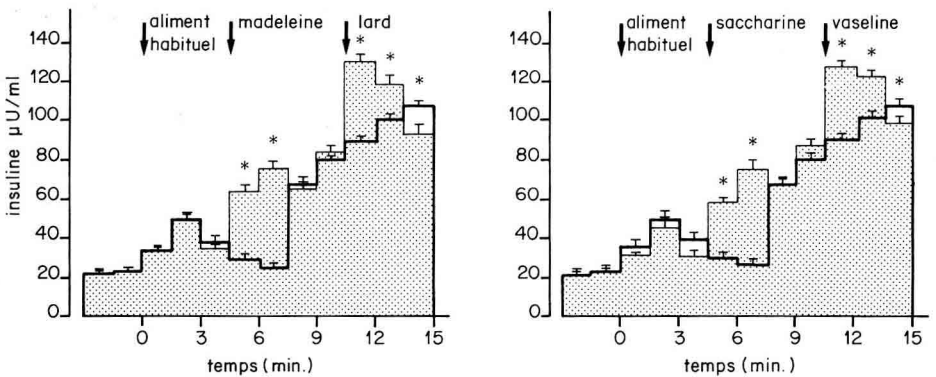


FIG. 3. — *Décours temporel de l'insulinémie des rats au cours du test II.* Aux fins de comparaison, les résultats du test I sont indiqués en traits pleins. * indique les valeurs significativement différentes $p < 0,01$.

FIG. 4. — *Décours temporel de l'insulinémie des rats au cours du test III.* Aux fins de comparaison les résultats du test I sont indiqués en traits pleins. * indique les valeurs significativement différentes $p < 0,01$.

Aux fins de comparaison et sachant que ce n'est qu'un mauvais reflet de la quantité d'insuline réellement sécrétée, il est possible d'apprécier la quantité d'insuline mesurée pendant les 15 min suivant l'ingestion du premier aliment. Cette « surface » insuline est de $679 \pm 16 \mu\text{U/ml}$ pour le test I, $782 \pm 16 \mu\text{U/ml}$ (+ 15 %) pour le test II et $792 \pm 8 \mu\text{U/ml}$ (+ 16 %) pour le test III.

Discussion.

La constance inter-tests du niveau basal d'insulinémie permet d'affirmer que dans les conditions expérimentales choisies l'état métabolique des animaux est bien défini. Ce fait important rend valables les comparaisons entre les tests pratiqués.

Les résultats obtenus montrent qu'une sécrétion réflexe d'insuline peut être mise en jeu plusieurs fois au cours du même épisode alimentaire.

Au cours d'un repas, les stimulations sensorielles dues à la présentation et à l'ingestion d'un nouvel aliment même non calorique, sont à l'origine d'un pic de sécrétion d'insuline qui s'ajoute à la sécrétion postprandiale produite par le premier aliment.

Dans les conditions expérimentales utilisées et pour les 15 min où l'insulinémie est mesurée, il est possible d'affirmer que la quantité d'insuline sécrétée est plus grande lorsque l'ingestion de la même quantité du même aliment est suivie de la présentation et de l'ingestion d'un autre aliment fût-il non calorique.

Dans l'intervalle de temps considéré, aucune différence significative n'a été trouvée entre les valeurs de l'insulinémie au cours du test II et du test III. Les différences de contenu calorique interviendraient vraisemblablement dans une phase plus tardive de l'absorption.

Le libre accès à plusieurs aliments très palatables peut induire hyperphagie et obésité chez l'animal normal (Sclafani et Springer, 1976 ; Kanarek et Hirsch, 1977 ; Rolls et Rowe, 1977). Cependant, les régimes « cafétéria » habituellement proposés comportent des aliments dont la densité calorique et la composition sont très différentes. L'animal, choisissant librement, ingère en fait un régime hyperlipidique. Pour pallier cet inconvénient, un régime composé d'aliments de même densité calorique et de même composition, différant seulement par la texture et le goût, a été récemment mis au point (Louis-Sylvestre *et al.*, sous presse). Le libre accès à ce régime entraîne en 10 jours une prise de poids supérieure de 7 % à la prise de poids des rats — contrôles laissés sur régime monotone pendant le même temps. Les facteurs variété et palatabilité peuvent donc à eux seuls entraîner hyperphagie et obésité.

Déjà en 1960, Le Magnen avait montré que des rats, habitués à prendre leur nourriture quotidienne en un repas unique monotone de 2 heures, habitués également à quatre variantes différemment odorisées du même aliment, prennent plus de nourriture lorsque les quatre variantes sont présentées successivement au cours du même repas.

L'étude de la séquence alimentaire de rats nourris au « régime cafétéria », a montré que ces animaux font de grands repas composés d'aliments successivement ingérés (Rodgers et Blundell, 1980). Ceci suggère que ces animaux rassa-

siés par un aliment peuvent continuer leur repas avec un nouvel aliment. Cette spécificité sensorielle du rassasiement a été bien démontrée chez l'homme (Cabanac, 1971 ; Rolls *et al.*, 1981) et chez le singe (Rolls *et al.*, 1976). Chez ce dernier, il a été de plus montré que des neurones de l'aire hypothalamique latérale sont activés par des stimulations sensorielles (gustatives, olfactives, visuelles) lorsqu'un aliment est présenté à l'animal non rassasié (Rolls *et al.*, 1976). Cette activation cesse lorsque survient le rassasiement par cet aliment, mais reprend à la présentation d'un nouvel aliment.

Au niveau de l'aire hypothalamique latérale convergent les signaux internes, reflet du manque de disponibilité en métabolites, et les signaux sensoriels dûs à l'aliment. Ces deux sortes de signaux, intégrés, sont à l'origine de la commande du programme moteur qui conduit le comportement.

Plusieurs hypothèses sont vraisemblables quant à l'impact des afférences sensorielles liées à l'ingestion d'un nouvel aliment au cours du repas. Celles-ci pourraient agir au niveau cérébral uniquement, en induisant un nouvel épisode comportemental par activation neuronale. Elles pourraient aussi, par le biais de phases céphaliques mises en jeu répétitivement, agir sur les signaux hormonaux et métaboliques.

8^e Réunion du groupe Développement I.N.R.A.,
Tours, 12-13 mai 1982.

Références

- CABANAC M., 1971. Physiological role of pleasure. *Science*, **173**, 1103-1107.
- KANAREK R. H., HIRSCH E., 1977. Dietary induced overeating in experimental animals. *Fed. Proc.*, **36**, 154-158.
- LE MAGNEN J., 1960. Effet d'une pluralité de stimuli alimentaires sur le déterminisme quantitatif de l'ingestion. *Arch. Sci. physiol.*, **14**, 411-419.
- LOUIS-SYLVESTRE J., LE MAGNEN J., 1980a. A fall in blood glucose level precedes meal onset in free-feeding rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **4** (suppl. 1), 13-16.
- LOUIS-SYLVESTRE J., LE MAGNEN J., 1980b. Palatability and preabsorptive insulin release. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **4** (suppl. 1), 43-46.
- LOUIS-SYLVESTRE J., GIACHETTI I., LE MAGNEN J., 1983. Dietary versus sensory factors in cafeteria induced obesity (sous presse).
- POWLEY T., 1977. The ventromedial hypothalamic syndrome, satiety and a cephalic phase hypothesis. *Psychol. Rev.*, **84**, 89-126.
- RODGERS P. J., BLUNDELL J. E., 1980. Investigation of food selection and meal parameters during the development of dietary induced obesity. *Appetite*, **1**, 85-88.
- ROLLS B. J., ROWE E. A., 1977. Dietary obesity permanent changes in body weight. *J. Physiol. (London)*, **272**, 2 P.
- ROLLS B. J., ROWE E. A., ROLLS E. T., KINGSTON B., MEGSON A., GUNARY R., 1981. Variety in a meal enhances food intake in man. *Physiol. Behav.*, **26**, 215-221.
- ROLLS E. T., BURTON M. J., MORA F., 1976. Hypothalamic neuronal responses associated with the sight of food. *Brain Res.*, **111**, 53-66.
- SCLAFANI A., SPRINGER D., 1976. Dietary obesity in adult rats : similarities to hypothalamic and human obesity syndromes. *Physiol. Behav.*, **17**, 461-471.