

Influence de la teneur en protéines de l'alimentation sur le contrôle de la prise alimentaire et la régulation du poids

Joséphine Gehring, Claire C. Gaudichon, Patrick C Even

▶ **To cite this version:**

Joséphine Gehring, Claire C. Gaudichon, Patrick C Even. Influence de la teneur en protéines de l'alimentation sur le contrôle de la prise alimentaire et la régulation du poids. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 2020, 55 (5), pp.223-232. 10.1016/j.cnd.2020.08.001 . hal-03061561

HAL Id: hal-03061561

https://agroparistech.hal.science/hal-03061561

Submitted on 15 Dec 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Influence de la teneur en protéines de l'alimentation sur le contrôle de la prise alimentaire et la régulation du poids

Titre court: « Contrôle de la prise alimentaire par la teneur en protéines de l'alimentation »

Titre anglais: "Food intake control and body weight regulation by dietary protein"

Auteurs : Joséphine Gehring, Claire Gaudichon, Patrick C. Even

Université Paris-Saclay, AgroParisTech, INRAE. UMR PNCA, 75005, Paris, France

Correspondance : Joséphine Gehring, Université Paris-Saclay, AgroParisTech, INRAE, UMR PNCA, 75005, Paris, France. +33 (0)1 44 08 79 42. josephine.gehring@agroparistech.fr

Conflits d'intérêts : aucun

Points Essentiels

- En conditions de libre choix, les modèles animaux, principalement des rats, choisissent des niveaux d'apport en protéines bien supérieurs à ce qui est nécessaire pour maintenir le pool de protéines corporelles.
- Les mécanismes de contrôle de l'ingestion protéique sont en partie indépendants de ceux contrôlant l'ingestion énergétique. Cela peut conduire à des conflits et induire une prise calorique excessive quand la teneur en protéine de l'alimentation est trop faible.
- Il a été suggéré que les rats cherchent à établir un rapport protéines / glucides élevé (0,6-0,8) dans leur alimentation car ce rapport induirait des avantages métaboliques.
- L'hypothèse de l'effet levier des protéines suggère que, lorsque l'apport protéique se situe juste en-dessous des besoins, les mécanismes contrôlant cet apport sont suffisamment forts pour induire une augmentation de l'apport alimentaire et une prise de poids.

Résumé

Le besoin en protéines est en général défini comme la quantité nécessaire pour le maintien du pool de protéines corporelles, or dans des conditions de libre choix, les modèles animaux ingèrent souvent plus de protéines que nécessaire pour l'équilibre azoté (10%-15%). Ce comportement semble refléter la recherche d'un rapport protéines/glucides élevé (0,6-0,8), induisant des bénéfices métaboliques. Cela indique qu'en plus de l'homéostasie des protéines, les protéines alimentaires sont impliquées dans l'homéostasie énergétique. Les mécanismes contrôlant l'apport protéique et énergétique sont en partie indépendants et dans des conditions spécifiques, il peut y avoir un conflit entre les deux. La densité des protéines dans l'alimentation humaine a diminué d'environ 2% depuis les années 1970 et, selon l'hypothèse de l'effet de levier des protéines, cette diminution pourrait être responsable de l'augmentation de l'apport énergétique et de la prévalence de l'obésité observées aujourd'hui.

Mots-clés:

Acide aminé; Consommation alimentaire; Métabolisme énergétique; Poids corporel; Régimes faibles en protéines; Régimes en libre choix; Effet levier des protéines; Qualité des protéines

Summary

The protein requirement is generally defined as the amount necessary to maintain the body's protein pool. However, under free choice conditions, animal models often ingest more protein than required for nitrogen balance (10%-15%). This behavior possibly reflects the search for a high protein-to-carbohydrate ratio (0.6-0.8), inducing metabolic benefits. This indicates that in addition to protein homeostasis, dietary proteins are also involved in energy homeostasis. The mechanisms controlling protein and energy intake are partly independent and in specific conditions, there may be a conflict between the two. Protein density in the human diet has decreased ~2% since the 1970s and, according to the protein leverage hypothesis, this decrease may be responsible for the increase in energy intake and prevalence of obesity observed today.

Keywords:

Amino acid; Food intake; Energy metabolism; Body weight; Low protein diets; Dietary self-selection; Protein leverage hypothesis; Protein quality

Introduction

Les besoins en nutriments sont déterminés principalement par l'*impetus* pour le dépôt protéique chez le rat en croissance, le maintien du pool protéique corporel chez l'adulte, et le partitionnement des nutriments entre accrétion protéique, réserves adipeuses et production d'énergie (1). L'objet de cette revue est, à partir des données de la littérature acquises sur les modèles animaux, principalement le modèle rat, d'évaluer si des diminutions mêmes limitées de la quantité et de la qualité de l'apport protéique peuvent perturber la régulation énergétique, et en particulier augmenter la consommation alimentaire et la prise de poids. Enfin, nous discuterons de l'hypothèse de l'effet levier des protéines (2), ou « protein leverage hypothesis », qui propose que la satisfaction de l'apport en protéine est suffisamment importante pour impacter significativement la régulation énergétique et qu'en conséquence, une diminution, même faible, du niveau d'apport protéique peut induire une hyperphagie significative et à terme conduire au surpoids.

Les protéines dans les mécanismes de contrôle de la prise alimentaire

L'élégance et le succès de l'hypothèse glucostatique de Mayer (3) a focalisé l'attention des recherches sur le rôle joué par les glucides et accessoirement les lipides (4) dans le contrôle de la prise alimentaire, ceci malgré les observations précoces de Mellinkof & al. (5) que les taux circulants d'acides aminés exerçaient un effet significatif sur la prise alimentaire. L'attention particulière portée aux rôles joués par les glucides et les lipides est liée aux changements importants de notre alimentation, en particulier au cours de la deuxième moitié du 20ème siècle. Ces transitions ont particulièrement affecté la quantité et la qualité des glucides et lipides de notre alimentation en même temps qu'augmentait la prévalence d'obésité. Les chercheurs ont ainsi activement travaillé à décrire avec précision les mécanismes impliqués dans la perception de la quantité et de la qualité des glucides et lipides ingérés. Dans le même temps, la possibilité que des changements de l'apport protéique, en quantité ou qualité, aient pu contribuer au développement de l'obésité a été largement ignorée, et ceci assez logiquement du fait que les acides aminés n'apportent en moyenne que 10-20% de l'apport énergétique, et que ce pourcentage est resté stable au cours du temps (FAOSTAT database. 2002 [WWW document]. URL http://faostat.fao.org/faostat/collections). De plus, les protéines ne sont pas considérées comme une source de réserve énergétique proprement dites, même si les protéines corporelles des différents tissus sont rapidement mobilisées au cours du jeûne et capables d'assurer la

production de glucose pendant plusieurs jours sans qu'il n'y ait d'altération majeure des fonctions physiologiques.

Malgré tout, depuis les années 1960, de nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes de reconnaissance par l'organisme de la quantité et de la qualité de l'apport protéique (6 , 7 , 8), pour la plupart sans prise en compte des interactions avec les lipides et glucides. Le but de ces études était de déterminer pour l'homme les besoins minimaux en protéines et leurs variations éventuelles en fonction de différentes situations physiologiques, physiopathologiques et environnementales. Dans les modèles animaux, il a été très tôt mis en évidence que les acides aminés dérivés de la digestion des protéines envoyaient au cerveau une signalisation spécifique sur des sites seulement en partie différenciés des sites de reconnaissance de l'apport en glucides et lipides, et pouvaient éventuellement interférer entre eux (9). Enfin, certaines études comportementales ont suggéré la présence d'interactions significatives entre les mécanismes de contrôle de la prise alimentaire par les glucides et les protéines conduisant certains auteurs, dont nous, à suggérer que les animaux optimisaient dans leur alimentation un rapport protéine/glucide (PG) plutôt qu'un rapport protéine/énergie (PE) (10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15).

L'évolution progressive de la compréhension des mécanismes de contrôle de la prise alimentaire a abouti à la reconnaissance d'un contrôle spécifique du niveau d'ingestion des protéines, mais qui interagissait significativement avec le contrôle des niveaux d'ingestion énergétique. Cette séparation-interaction peut aboutir à des conflits dans certaines situations nutritionnelles, où les régulations de l'apport protéique et énergétique ne sont plus compatibles. La question s'est alors posée de savoir quel mécanisme prévaut sur l'autre en cas de conflit, ou plus pragmatiquement comment s'établit le compromis entre la satisfaction des apports protéiques et celle des apports énergétiques.

Les protéines dans l'homéostasie protéique et énergétique

Pour apporter les acides aminés indispensables au renouvellement et à la croissance du pool des protéines corporelles, il faut un apport minimal de protéines, se traduisant par une recommandation de 0.83 g/kg/jour pour la population générale, correspondant dans la plupart des cas à un ratio PE de 10-15%.

A terme, quasiment tous les acides aminés apportés par l'alimentation sont oxydés, soit en période postprandiale (environ 20 % des acides aminés ingérés sont oxydés directement), soit au terme des processus de protéosynthèse et d'oxydation des acides aminés. Après être

désaminés dans le foie, les squelettes carbonés rentrent dans les voies cataboliques où ils sont oxydés soit directement soit indirectement via la gluconéogenèse (16), et participent à la production d'énergie au même titre que les glucides et les lipides.

Le niveau d'ingestion protéique spontané est élevé, régulé et adapté aux contraintes environnementales et physiologiques : apport des expériences de libre choix

Le rôle des protéines dans le métabolisme énergétique est d'autant plus important que le niveau d'ingestion protéique spontanée est élevé et défendu. En effet, de très nombreuses études ont analysé la prise alimentaire spontanée du rat en conditions de libre choix, c'est-à-dire quand il peut sélectionner son niveau d'apport protéique indépendamment de l'apport en glucides et en lipides. La plupart de ces études ont rapporté des apports en protéines supérieurs à ceux nécessaires pour maintenir l'équilibre azoté (17 , 18 , 19 , 20). Dans une étude rapportée en 1974 (18), Musten & al. ont observé que les rats en conditions de libre choix ingéraient en moyenne 30% de leurs apports énergétiques sous forme de protéines, alors que 10-15% sont suffisants pour assurer l'équilibre azoté. Ce niveau d'ingestion est préservé si la source protéique est diluée par un élément non nutritif (18, 21) ou est augmenté si les besoins en protéines sont augmentés par des besoins physiologiques tels que la lactation pour assurer la synthèse du lait (22 , 23). Quand les besoins relatifs en protéines sont diminués, parce que les besoins énergétiques sont augmentés mais pas ceux des protéines, les rats maintiennent constant leur niveau d'apport protéique et augmentent spécifiquement leur niveau d'apport glucidique et lipidique. C'est le cas en particulier au cours de la réalimentation après une période de restriction alimentaire (24), ou lorsque les animaux sont logés dans une ambiance froide augmentant le coût de la thermorégulation, processus qui, chez les rongeurs, dépend principalement de l'oxydation des glucides et des lipides dans le tissu adipeux brun (18, 25). La réponse à l'exercice est plus complexe. Les études chez le rat montrent que selon le type d'exercice et son intensité, ils peuvent orienter leur choix vers l'augmentation de l'ingestion des glucides ou des lipides, (26), mais dans presque toutes les situations, la part des protéines est préservée ou légèrement augmentée alors que les acides aminés sont très peu utilisés comme substrats énergétique au cours de l'effort musculaire. Cette réponse est probablement liée au fait que les effets métaboliques induits en période post-exercice, peuvent modifier les besoins en protéines d'avantage que l'exercice lui-même (27 , 28 , 29).

L'influence de la variation des autres macronutriments par rapport aux protéines a très tôt été mise en évidence dans les expériences de libre choix. En effet, il a été montré que le ratio PE sélectionné par les rats était généralement plus faible lorsque l'apport en lipides était élevé (30).

En 1981 et 1982, des études ont rapporté que lorsque la teneur en lipides du régime sans protéines était augmentée, le rapport PE sélectionné diminuait chez les souris maigres et obèses (en moyenne de 30 à 35% jusqu'à 15 à 20 %) (31 , 32) . Notre groupe a également rapporté que des rats Wistar mâles ayant le choix entre un régime de protéines pures et un régime sans protéines riche en glucides, ou un régime sans protéines riche en graisses, sélectionnaient respectivement un ratio PE de 40% (20)ou de seulement 28% (33). En 1979, Kratz et Levitsky ont rapporté que lorsque du saccharose était offert à des rats en libre choix, ils en consommaient immédiatement en grande quantité, et le ratio PE était transitoirement diminué de 37% à 28%, mais rapidement restauré car les rats diminuaient de manière sélective l'apport du régime sans protéines contenant le saccharose (34). En parallèle, les rats nourris avec un régime composite ne pouvaient pas réduire la consommation des glucides et des lipides indépendamment de celle des protéines, et ont maintenu un apport élevé du régime composite pour maintenir l'apport en protéines. En condition de libre choix, la possibilité de séparer le contrôle de l'apport énergétique et protéique limitait la surconsommation des calories et la prise de poids lorsque la palatabilité du régime était augmentée par le saccharose.

Les variations des besoins en protéines en fonction de l'âge montrent que les jeunes rats en croissance ne sélectionnent pas une teneur en protéines plus élevée que les rats adultes. La tendance la plus générale observée est plutôt une préférence pour les régimes plus gras juste après le sevrage, puis une augmentation de la préférence pour les protéines qui atteint un maximum à la puberté et se maintient ensuite, ou ne décroit que lentement (19 , 35 , 36). Chez le rat âgé, il est observé à la fois une perte de masse maigre et une diminution spontanée de l'ingestion des protéines (19 , 36) qui serait liée à une altération des mécanismes de contrôle de la prise alimentaire (37 , 38).

Finalement, dans les modèles d'obésité chez le rat, les premières études ont suggéré qu'un appétit spécifique pour les protéines motiverait l'hyperphagie car la synthèse des protéines était moins efficace (39). Des études ultérieures ont cependant mis en évidence qu'en condition de libre choix, les rats obèses sélectionnaient un ratio PE moins élevé que les animaux sains. Cependant, comme ils avaient une prise alimentaire totale très supérieure, en absolu, les quantités de protéines ingérées étaient équivalentes à celles mesurées sur les rats sains (40). Les mesures faites sur la synthèse protéique convergent pour indiquer qu'il n'y a en fait pas de défaut de synthèse protéique dans la plupart des modèles animaux d'obésité (8, 41).

L'apport d'énergie par les protéines

Pour essayer de comprendre pourquoi les animaux ingéraient des quantités de protéines apparemment très supérieures aux besoins, plusieurs chercheurs ont fait l'hypothèse qu'une teneur élevée en protéines dans le régime pourrait être motivée par la recherche d'un ratio PG optimal. En faveur de cette hypothèse, nous observons en effet que les animaux nourris avec un régime gras consomment généralement moins de protéines que les rats avec un régime riche en glucides (32), et plusieurs études ont montré que ce faisant, les rats tendaient effectivement à maintenir un ratio PG relativement constant (31 , 33). La majorité des études rapportent des ratios PE dans une fenêtre 25-35% et des ratios PG dans une fenêtre 0,6-0,8, y compris dans des modèles d'obésité (42).

Ainsi, nous pouvons nous demander pourquoi ce ratio PG est défendu à une valeur si élevée sachant que, dans l'alimentation humaine comme dans les régimes établis pour les rats de laboratoire le ratio PG est plutôt de l'ordre de 0,2-0,3. L'une des hypothèses est qu'un ratio PG élevé serait un moyen de réduire la dépendance du métabolisme vis-à-vis de l'insuline, et à terme de réduire l'incidence de facteurs de comorbidité tels que l'insulino-résistance et l'obésité (43). En effet, dans les conditions où la teneur du régime en glucides est élevée (ratio PG faible), l'organisme doit s'adapter pour consommer et/ou stocker une grande quantité de glucose, un processus qui dépend beaucoup de l'insuline. Quand l'apport en glucides est réduit en particulier au profit des protéines (ratio PG élevé), la production de glucose est davantage assurée par le catabolisme des acides aminés alimentaires et leur conversion en glucose via la néoglucogenèse. Ce mode de production du glucose peut comporter des avantages métaboliques tels qu'un meilleur contrôle de la glycémie (44 , 45). En 2003, Layman & al. (12) ont montré chez l'homme qu'un ratio PG de 1 dans l'alimentation conduisait, lors d'un régime de restriction calorique, à une perte de poids et de masse grasse plus importante, et une plus grande diminution des triglycérides plasmatiques comme du ratio triglycéride/cholestérol HDL. Le même type de régime étudié chez le rat en 2011 (14) a mis en évidence des résultats comparables et une amélioration de la réponse insulinique à l'ingestion d'un repas. Dans cette même étude, l'analyse de l'expression des gènes Akt et P70-S6 Kinase 1 dans le muscle et le tissu adipeux a mis en évidence selon les auteurs une augmentation de la sensibilité à l'insuline dans le muscle et une diminution de la captation du glucose par le tissu adipeux. Enfin, chez le rat il a aussi été mis en évidence qu'un régime très riche en protéines (PE=50% ; PG=1,2) pendant 6 mois réduisait la prise alimentaire et le gain de poids (46).

Plusieurs études ont cherché un mécanisme de contrôle central du ratio PG, en particulier à travers l'évolution des concentrations sanguines en tryptophane et de leurs conséquences sur la synthèse de sérotonine au niveau central. Cependant à ce jour, aucune évidence d'une telle relation n'a pu être apportée (47 , 48 , 49).

L'influence du niveau d'apport protéique sur la régulation du poids et de la composition corporelle

L'augmentation de la teneur en protéines de l'alimentation ne modifie que marginalement l'équilibre énergétique

En réponse à l'ingestion d'un régime riche en protéines, la composante protéique du contrôle de la prise alimentaire semble réduite, et la prise alimentaire est principalement contrôlée par la composante énergétique du régime (8, 50). Dans le modèle rat, une augmentation de la teneur en protéines du régime alimentaire ne semble avoir que des effets modérés sur l'apport alimentaire, mais ces effets peuvent durer plusieurs mois (46, 51). Il a également été observé que le rat ajuste rapidement et avec précision son apport alimentaire en réponse à la dilution des protéines alimentaires pour maintenir son niveau d'apport en protéines, mais il ne réagit que lentement et de manière incomplète à une augmentation de la concentration en protéines (52). Notre laboratoire a conduit de nombreuses études sur les réponses aux régimes riches en protéine sur modèles animaux. La réponse à ces régimes indique qu'il y a une adaptation rapide des voies métaboliques dans le foie permettant la désamination des acides aminés et la production de squelettes carbonés, ainsi que des mécanismes d'élimination par les reins de l'urée résultant du catabolisme hépatique des acides aminés (16, 51 , 53). Ces processus adaptatifs permettent de gérer une teneur en protéines très élevée dans le régime, jusqu'à 50% et même au-delà chez le rat (54), et d'assurer normalement la régulation de l'équilibre énergétique.

Chez les sujets en surpoids, il a été proposé qu'un régime hypocalorique riche en protéines était plus efficace qu'un régime non enrichi, en particulier en réduisant la faim, en limitant la perte de masse maigre, et en limitant la reprise de poids lors de la réalimentation (55). Cependant, des études chez l'animal et chez l'Homme ne confirment pas cette hypothèse. Chez des rats rendus obèses puis soumis à une restriction calorique de 40%, la perte de poids était identique lorsque le régime était normo-protéique ou hyperprotéique (56). Chez des sujets obèses en restriction énergétique modérée (environ 1600 kcal/jour), une supplémentation de 30g de protéines quotidiennes n'a pas permis de contrecarrer la perte de masse maigre qui a représenté

environ 20% de la perte de poids total (57). Après une chirurgie bariatrique, des sujets recevant une supplémentation protéique de 10 à 15 g/jour pendant 6 mois ont perdu plus de poids et de masse grasse que les sujets témoins qui ont reçu un supplément isocalorique, mais la perte de masse maigre a été similaire dans les deux groupes (58). Dans une étude de Sacks menée pendant deux ans chez des sujets obèses suivant un régime de perte de poids, avec des groupes différant par la composition en macronutriments, les sujets ont perdu et regagné autant de poids et de graisse avec des régimes riches en protéines (59). Ces résultats suggèrent que c'est l'intensité de la restriction qui prévaut sur la composition et la teneur en protéines de l'alimentation.

En situation ad libitum, les régimes riches en protéines peuvent être efficaces pour prévenir la prise de poids en réduisant la sensation de faim. L'une des hypothèses les plus fréquemment proposées est qu'un régime riche en protéines fournit de grandes quantités d'acides aminés circulants et stockés temporairement qui peuvent être catabolisés par gluconéogenèse hépatique (53 , 60 , 61). Selon cette hypothèse, les taux de glucose sanguin chez les rats après une nuit de jeûne sont généralement légèrement plus élevés chez ceux nourris avec un régime riche en protéines que chez ceux nourris avec un régime protéiné normal (14 , 62). Cependant, cette hypothèse a été avancée (63) et contredite par les mêmes auteurs (64). Nous avons également montré qu'après un repas, la participation des protéines alimentaires à la gluconéogenèse est très faible (65). Dans un contexte de restriction énergétique, un régime riche en protéines pourrait préserver partiellement l'homéostasie protéique et éviter d'ajouter un bilan protéique négatif au bilan énergétique négatif. Cependant, des études de supplémentation chez l'homme montrent qu'un apport supplémentaire en protéines ne contrecarre pas complètement cet effet. Comme décrit par Dulloo & al. (66), lors d'une réalimentation totale ou partielle, un régime riche en protéines peut également empêcher qu'une trop grande partie de l'énergie soit dirigée vers la reconstitution des réserves lipidiques.

La baisse de la teneur en protéines a des effets immédiats et forts sur la composition corporelle

Quand le niveau d'ingestion protéique descend en dessous des quantités nécessaires pour assurer le renouvellement des protéines corporelles, nous observons des effets majeurs sur le contrôle de la prise alimentaire et la composition corporelle. Chez le jeune rat, la croissance reste très constante pour des apports en protéines supérieurs à 20%, mais décroît rapidement lorsque la teneur en protéines du régime alimentaire diminue (67 , 68). Chez le rat adulte, Du & al. (69) ont montré une diminution significative du gain en protéines par rapport à l'apport en

protéines dès que le ratio PE tombe en dessous de 12,5%. Cela se produit conjointement avec une augmentation de l'accumulation de graisse corporelle par rapport à celle des protéines, conduisant à une augmentation progressive de la teneur en graisse corporelle. Ce résultat a été observé dans beaucoup d'autres études, et dans notre laboratoire, nous avons récemment rapporté des résultats similaires sur le modèle de la souris (70). Nous avons également observé que les régimes faibles en protéines augmentaient le niveau d'activité chez la souris, un phénomène déjà rapporté chez le rat (71), et augmentaient le coût énergétique de l'activité. Combinés, ces deux phénomènes induisent des augmentations importantes de la dépense énergétique totale qui arrivent presque à compenser l'hyperphagie et à limiter le gain de masse grasse. D'autres études ont aussi mis en évidence des augmentations de la dépense énergétique liée à une augmentation de la thermogenèse alimentaire soutenue par une activation de l'activité du tissu adipeux brun (72 , 73 , 74 , 75).

Chez le rat, l'augmentation de la prise alimentaire n'est observée que sur une fenêtre de restriction protéique assez étroite immédiatement en dessous des teneurs requises pour maintenir le bilan azoté, c'est-à-dire autour de 8-12% de protéines dans le régime (9, 69 , 76). Certains auteurs ont suggéré que les animaux sacrifieraient la régulation énergétique et augmenteraient l'apport énergétique pour assurer l'homéostasie des protéines, et que cette réponse serait maximisée lorsque le niveau d'apport en protéines est juste en dessous des besoins (18, 77), c'est-à-dire dans des conditions où une augmentation de l'apport en protéines peut restaurer avec succès l'équilibre azoté.

L'influence de la qualité des protéines

La qualité d'une protéine peut être définie comme sa capacité à fournir suffisamment d'acides aminés indispensables, non-synthétisés par l'organisme, pour assurer le renouvellement du pool des protéines corporelles. En général, les protéines d'origine animale (œuf, lait, viande, poisson) sont les mieux équilibrées en acides aminés. Les protéines d'origine végétale ont pour la plupart des teneurs insuffisantes en certains acides aminés indispensables, en premier lieu la lysine dans les céréales et les oléagineux, plus marginalement la méthionine dans les légumineuses, qui les rend moins efficaces métaboliquement. Les teneurs en protéines des végétaux sont aussi généralement plus faibles que dans les protéines d'origine animale. Ainsi, même en combinant l'ingestion de céréales et de légumineuses par exemple, une déficience relative en lysine persiste couramment. En réponse, quand il en a l'opportunité, et si la carence n'est pas trop aiguë, on peut s'attendre à ce que l'animal ingère plus de protéines végétales pour assurer un apport

suffisant en acides aminés limitants. Nous avons pu vérifier cette hypothèse sur modèle souris (70) où nous avons observé que les réponses métaboliques et comportementales à la restriction protéique étaient plus fortes avec la protéine de soja (carence en méthionine) qu'avec la caséine (78). Il a aussi été observé que les rats en libre choix avec une protéine d'origine végétale sélectionnaient un ratio PE plus élevé pour maintenir une prise de poids proche de celle des rats nourris avec une protéine non déficiente en acides aminés essentiels (79 , 80 , 81). Par exemple, Musten & al. ont montré que les rats en conditions de libre choix ingéraient en moyenne 40% de leurs apports énergétiques sous forme de protéine de blé (gluten), déficiente en lysine, contre 30% avec la caséine (18). Quelques années plus tard, Kishi & al. (82) ont rapporté des résultats similaires et ont calculé que dans leur étude ainsi que celle de Musten & al., l'augmentation de l'apport en protéines induite par les faibles valeurs nutritionnelles des protéines végétales correspondait à celle requise pour préserver l'apport d'acides aminés essentiels.

L'effet levier des protéines, mythe ou réalité ?

L'hypothèse de l'effet levier des protéines suggère qu'une baisse de la teneur en protéine dans l'alimentation a le potentiel d'induire une augmentation de la consommation alimentaire, et éventuellement une augmentation significative du gain de poids et de masse grasse. Elle a été théorisée par Simpson et Raubenheimer en 2005 (2), sur la base de nombreuses données expérimentales sur les modèles d'insectes et de rongeurs (83), et récemment réactualisée (84). De plus, le concept n'est pas complètement nouveau puisqu'en 1981, Emmans (85) avait proposé que pour comprendre les mécanismes de contrôle de l'apport alimentaire, il valait mieux considérer que, plutôt que de manger pour obtenir de l'énergie, les individus mangent pour optimiser l'apport de leur ressource alimentaire la plus limitante. En 1993, Webster (1) défendait déjà l'idée que les mécanismes contrôlant l'apport en protéines pourraient devenir prédominants.

Dans le mode de raisonnement de Simpson et Raubenheimer, c'est parce que les protéines ne représentent qu'une faible partie de l'apport énergétique (~15%) que de petites variations du niveau protéique de l'alimentation sont susceptibles d'avoir des effets importants sur le contrôle de la prise alimentaire et la régulation énergétique. Les auteurs décrivent comment, entre 1970 et 2010, l'augmentation de la disponibilité d'aliments palatables et bon marché riches en graisses et en sucres a réduit la teneur en protéines des aliments de 14% à 12,5% aux États-Unis. Selon leur modèle, si le niveau de l'apport en protéines est régulé avec précision, une diminution de 14% à 12,5% de la teneur en protéines nécessite d'augmenter l'apport alimentaire de 14% pour

maintenir un niveau constant de l'apport en protéines (2, 84) (Voir Figure 1). Cela implique nécessairement une augmentation du poids si des mécanismes de compensation, comme l'activité physique, ne sont pas mis en place. D'après les auteurs, un tel risque est amplifié car le régime occidental ultra-transformé est énergétiquement dense et les humains ont une tendance ancestrale à rechercher des aliments gras et sucrés très palatables (86). Les expériences menées chez l'Homme par les auteurs de cette hypothèse (87 , 88 , 89), et par d'autres équipes (90 , 91), tendent à confirmer que l'effet levier des protéines agit sur le contrôle de la prise alimentaire (évolution du point noir vers le point gris sur la Figure 1). Cependant, d'autres études rapportent des résultats plus mitigés (92 , 93) dans lequel il apparaît que le contrôle de l'apport alimentaire par les protéines peut être assez fortement contraint par les mécanismes contrôlant l'apport énergétique (évolution du point noir vers le point blanc sur la Figure 1). D'autres études ont mis en évidence que le niveau d'ingestion protéique est très constant dans différents groupes sociaux et que dans ces groupes, la teneur en protéines dans le régime était inversement corrélée à l'énergie ingérée (94), suggérant ainsi que l'apport énergétique est augmenté pour maintenir l'apport en protéines constant. Le fait que l'alimentation ait évolué vers des aliments ultra-transformés semble donc favoriser une baisse du niveau d'ingestion protéique et une augmentation de la prise alimentaire et de l'obésité (95). Enfin, les auteurs de l'hypothèse ont aussi analysé un grand nombre d'études chez l'Homme et mis en évidence qu'une réinterprétation de ces études révèle un effet levier des protéines très prononcé (84, 96).

Malgré l'engouement pour cette hypothèse et l'accumulation de résultats en sa faveur, dont des études très récentes (97 , 98), il n'y a cependant pas pour le moment de démonstration formelle de relation de cause à effet entre l'augmentation de la prévalence d'obésité et la baisse de la teneur en protéines du régime. De nombreux effets confondants, tels que la teneur en sucre et en matières grasses, la palatabilité, la densité énergétique, la teneur en vitamines et minéraux, le rapport n-6/n-3 dans les graisses et les niveaux d'activité physique, sont également susceptibles de jouer un rôle sur la prévalence réelle de l'obésité. Dans un article publié en 2019, Hall (91) a montré que même un effet levier des protéines très dominant ne pouvait expliquer que 2/3 du gain de poids observé aux USA depuis 1970, ce qui confirme que d'autres paramètres sont certainement impliqués. En effet, comme discuté ci-dessus, les expériences visant à limiter le niveau de l'apport en protéines dans les modèles animaux n'ont jamais induit d'augmentation significative des niveaux d'adiposité car une diminution de la teneur en protéines alimentaires semble augmenter la dépense énergétique, ce qui tend à compenser l'augmentation de l'apport alimentaire (78). Des mesures de dépense énergétique chez l'Homme doivent être entreprises

pour vérifier si ce type d'adaptation se produit aussi. Malgré ces limites, l'hypothèse d'un effet levier des protéines doit être sérieusement envisagée dans un contexte où, pour des raisons de développement durable et d'agriculture raisonnée tout à fait défendables, les politiques nutritionnelles proposent une réduction de l'apport protéique et un remplacement partiel des protéines d'origine animale par celles d'origine végétale.

Conclusion

Les acides aminés apportés par les protéines alimentaires participent de façon effective au contrôle de la prise alimentaire, tout d'abord via une signalisation spécifique qui permet à l'organisme d'estimer la quantité et l'équilibre des acides aminés apportés par l'alimentation. La réponse principale à ce type de signal est d'orienter le comportement de l'individu vers la recherche d'aliments plus riches en protéines ou contenant le ou les acides aminés limitant afin de rééquilibrer ses apports. Les acides aminés agissent ensuite en tant que substrats énergétiques, au même titre que les glucides et les lipides et assurent une adéquation des niveaux d'apport avec les niveaux de dépense énergétique.

Les évidences expérimentales suggèrent que les conflits entre les mécanismes qui contrôlent les niveaux d'apport protéique et les niveaux d'apport énergétique se résolvent plutôt en faveur des mécanismes de régulation énergétique. L'excès d'apport protéique ne pose pas vraiment de problème de régulation, car les acides aminés sont rapidement intégrés dans les voies cataboliques et utilisés comme substrats énergétiques en lieu et place des glucides et des lipides dont les teneurs dans l'aliment sont nécessairement réduites. Dans une certaine mesure, il semble même que chez le rat, un niveau d'apport élevé (30-50%) puisse avoir des effets plutôt favorables sur le poids et la masse grasse, probablement parce qu'un ratio PG élevé permet une régulation énergétique moins dépendante de l'insuline.

Une baisse du niveau d'apport protéique en deçà des besoins de l'équilibre azoté crée rapidement des problèmes de maintien de la masse maigre. Aucune expérience n'a permis de mettre en évidence une augmentation de la prise alimentaire suffisante pour compenser de façon significative le déficit d'apport en acides aminés. Cependant, il semble qu'il existe une fenêtre étroite, située à la limite inférieure des besoins protéiques (proche des conditions actuelles d'alimentation dans les sociétés occidentalisées), dans laquelle des augmentations limitées mais continues de la prise alimentaire peuvent être observées pour corriger, au moins partiellement, le déficit d'ingestion en acides aminés.

Sachant que le développement de l'obésité se fait par l'addition quotidienne de très petites erreurs entre les entrées et les sorties d'énergie, même si l'effet levier des protéines est limité par les mécanismes de la régulation énergétique, il pourrait induire une faible augmentation de la prise alimentaire qui à moyen terme induirait des variations de poids importantes. Si cette hypothèse se confirmait, elle devrait être prise en compte dans l'évaluation des effets de la transition alimentaire vers une diminution de la consommation de protéines. Bien que la majorité des résultats expérimentaux rapportés dans cette revue aient été obtenus sur des rongeurs de laboratoire qui, du fait de leur taille réduite, de leur métabolisme élevé et de leur croissance continue, ont probablement des besoins en protéines et des mécanismes de régulation qui peuvent différer à la marge de ceux qui prévalent chez l'homme, les données expérimentales et épidémiologiques les plus récentes chez l'homme vont largement dans le sens des résultats expérimentaux obtenus sur ces modèles.

Bibliographies

1. Webster AJ. Energy partitioning, tissue growth and appetite control. Proc Nutr Soc. 1993;52(1):69-76. Epub 1993/02/01.

2. Simpson SJ, Raubenheimer D. Obesity: the protein leverage hypothesis. Obes Rev. 2005;6(2):133-42. Epub 2005/04/20.

3. Mayer J. Regulation of energy intake and the body weight: the glucostatic theory and the lipostatic hypothesis. Ann N Y Acad Sci. 1955;63(1):15-43. Epub 1955/07/15.

4. Le Magnen J, Devos M, Gaudilliere JP, Louis-Sylvestre J, Tallon S. Role of a lipostatic mechanism in regulation by feeding of energy balance in rats. J Comp Physiol Psychol. 1973;84(1):1-23. Epub 1973/07/01.

5. Mellinkoff SM, Frankland M, Boyle D, Greipel M. Relationship between serum amino acid concentration and fluctuations in appetite. J Appl Physiol. 1956;8(5):535-8. Epub 1956/03/01.

6. Morrison CD, Reed SD, Henagan TM. Homeostatic regulation of protein intake: in search of a mechanism. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2012;302(8):R917-28. Epub 2012/02/10.

7. Morrison CD, Xi X, White CL, Ye J, Martin RJ. Amino acids inhibit Agrp gene expression via an mTOR-dependent mechanism. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2007;293(1):E165-71. Epub 2007/03/22.

8. Davidenko O, Darcel N, Fromentin G, Tome D. Control of protein and energy intake - brain mechanisms. Eur J Clin Nutr. 2013;67(5):455-61. Epub 2013/05/03.

9. White BD, He B, Dean RG, Martin RJ. Low protein diets increase neuropeptide Y gene expression in the basomedial hypothalamus of rats. J Nutr. 1994;124(8):1152-60. Epub 1994/08/01.

10. Theall CL, Wurtman JJ, Wurtman RJ. Self-selection and regulation of protein: carbohydrate ratio in foods adult rats eat. J Nutr. 1984;114(4):711-8. 8: Jackson AA. Human protein requirement: po...[PMID: 11177217]Related Articles, Links.

11. Kim SH, Mauron J, Gleason R, Wurtman R. Selection of carbohydrate to protein ratio and correlations with weight gain and body fat in rats allowed three dietary choices. Int J Vitam Nutr Res. 1991;61(2):166-79. Epub 1991/01/01.

12. Layman DK, Boileau RA, Erickson DJ, Painter JE, Shiue H, Sather C, et al. A reduced ratio of dietary carbohydrate to protein improves body composition and blood lipid profiles during weight loss in adult women. J Nutr. 2003;133(2):411-7.

13. Klaus S. Increasing the protein:carbohydrate ratio in a high-fat diet delays the development of adiposity and improves glucose homeostasis in mice. J Nutr. 2005;135(8):1854-8.

14. Devkota S, Layman DK. Increased ratio of dietary carbohydrate to protein shifts the focus of metabolic signaling from skeletal muscle to adipose. Nutrition & metabolism. 2011;8(1):13.

15. Chalvon-Demersay T, Even PC, Chaumontet C, Piedcoq J, Viollet B, Gaudichon C, et al. Modifying the Dietary Carbohydrate-to-Protein Ratio Alters the Postprandial Macronutrient Oxidation Pattern in Liver of AMPK-Deficient Mice. The Journal of nutrition. 2017;147(9):1669-76.

16. Stepien M, Azzout-Marniche D, Even PC, Khodorova N, Fromentin G, Tome D, et al. Adaptation to a high protein diet progressively increases the postprandial accumulation of carbon skeletons from dietary amino acids in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016:ajpregu 00040 2016. Epub 2016/09/02.

17. Pol G, den Hartog C. The dependence on protein quality of the protein to calorie ratio in a freely selected diet and the usefulness of giving protein and calories separately in protein evaluation experiments. Br J Nutr. 1966;20(4):649-61. Epub 1966/01/01.

18. Musten B, Peace D, Anderson GH. Food intake regulation in the weanling rat: self-selection of protein and energy. J Nutr. 1974;104(5):563-72. Epub 1974/05/01.

19. Leibowitz SF, Lucas DJ, Leibowitz KL, Jhanwar YS. Developmental patterns of macronutrient intake in female and male rats from weaning to maturity. Physiol Behav. 1991;50(6):1167-74. Epub 1991/12/01.

20. Makarios-Lahham L, Roseau SM, Fromentin G, Tome D, Even PC. Rats free to select between pure protein and a fat-carbohydrate mix ingest high-protein mixed meals during the dark period and protein meals during the light period. J Nutr. 2004;134(3):618-24.

21. Rozin P. Are carbohydrate and protein intakes separately regulated. J Comp Physiol Psychol. 1968;65(1):23-9. Epub 1968/02/01.

22. Leshner AI, Siegel HI, Collier G. Dietary self-selection by pregnant and lactating rats. Physiol Behav. 1972;8(1):151-4. Epub 1972/01/01.

23. Cohen LR, Woodside BC. Self-selection of protein during pregnancy and lactation in rats. Appetite. 1989;12(2):119-36. Epub 1989/04/01.

24. Schutz HG, Pilgrim FJ. Changes in the self-selection pattern for purified dietary components by rats after starvation. J Comp Physiol Psychol. 1954;47(6):444-9. Epub 1954/12/01.

25. Leshner AI, Collier GH, Squibb RL. Dietary self-selection at cold temperatures. Physiol Behav. 1971;6(1):1-3. Epub 1971/01/01.

26. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. J Appl Physiol. 1994;76(6):2253-61.

27. Tagliaferro AR, Dobbin S, Curi R, Leighton B, Meeker LD, Newsholme EA. Effects of diet and exercise on the in vivo rates of the triglyceride-fatty acid cycle in adipose tissue and muscle of the rat. Int J Obes. 1990;14(11):957-71. Epub 1990/11/01.

28. Weltman A, Weltman JY, Schurrer R, Evans WS, Veldhuis JD, Rogol AD. Endurance training amplifies the pulsatile release of growth hormone: effects of training intensity. J Appl Physiol (1985). 1992;72(6):2188-96. Epub 1992/06/01.

29. Hood DA, Terjung RL. Amino acid metabolism during exercise and following endurance training. Sports Med. 1990;9(1):23-35. Epub 1990/01/01.

30. Richter CP, Holt LE, Barelare B. Nutritional requirements for normal growth and reproduction in rats studied by the self-selection method. American Journal of Physiology. 1938;122(3):734-44.

31. Chee KM, Romsos DR, Bergen WG. Effect of dietary fat on protein intake regulation in young obese and lean mice. J Nutr. 1981;111(4):668-77. Epub 1981/04/01.

32. Romsos DR, Chee KM, Bergen WG. Protein intake regulation in adult obese (ob/ob) and lean mice: effects of nonprotein energy source and of supplemental tryptophan. J Nutr. 1982;112(3):505-13. Epub 1982/03/01.

33. Azzout-Marniche D, Chalvon-Demersay T, Pimentel G, Chaumontet C, Nadkarni NA, Piedcoq J, et al. Obesity-prone high-fat-fed rats reduce caloric intake and adiposity and gain more fat-free mass when allowed to self-select protein from carbohydrate:fat intake. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016;310(11):R1169-76. Epub 2016/04/01.

34. Kratz CM, Levitsky DA. Dietary obesity: differential effects with self-selection and composite diet feeding techniques. Physiol Behav. 1979;22(2):245-9. Epub 1979/02/01.

35. McArthur RA, Blundell JE. Effects of age and feeding regimen on protein and carbohydrate self-selection. Appetite. 1982;3(2):153-62. Epub 1982/06/01.

36. Jean C, Fromentin G, Tome D, Larue-Achagiotis C. Wistar rats allowed to self-select macronutrients from weaning to maturity choose a high-protein, high-lipid diet. Physiol Behav. 2002;76(1):65-73.

37. Boghossian S, Alliot J. A moderate swimming exercise regularly performed throughout the life induces age and sex-related modifications in adaptive macronutrients choice. Mech Ageing Dev. 2000;120(1-3):95-109. Epub 2000/11/23.

38. Boghossian S, Veyrat-Durebex C, Alliot J. Age-related changes in adaptive macronutrient intake in swimming male and female Lou rats. Physiol Behav. 2000;69(3):231-8. Epub 2000/06/28.

39. Radcliffe JD, Webster AJ. Regulation of food intake during growth in fatty and lean female Zucker rats given diets of different protein content. Br J Nutr. 1976;36(3):457-69.

40. Anderson GH, Leprohon C, Chambers JW, Coscina DV. Intact regulation of protein intake during the development of hypothalamic or genetic obesity in rats. Physiol Behav. 1979;23(4):751-5. Epub 1979/10/01.

41. Chee KM, Romsos DR, Bergen WG, Leveille GA. Protein intake regulation and nitrogen retention in young obese and lean mice. J Nutr. 1981;111(1):58-67. Epub 1981/01/01.

42. Mayer J, Dickie MM, Bates MW, Vitale JJ. Free selection of nutrients by hereditarily obese mice. Science. 1951;113(2948):745-6. Epub 1951/06/29.

43. Parker B, Noakes M, Luscombe N, Clifton P. Effect of a high-protein, high-monounsaturated fat weight loss diet on glycemic control and lipid levels in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2002;25(3):425-30. Epub 2002/03/05.

44. Farnsworth E, Luscombe ND, Noakes M, Wittert G, Argyiou E, Clifton PM. Effect of a high-protein, energy-restricted diet on body composition, glycemic control, and lipid concentrations in overweight and obese hyperinsulinemic men and women. Am J Clin Nutr. 2003;78(1):31-9. Epub 2003/06/21.

45. Blouet C, Mariotti F, Azzout-Marniche D, Bos C, Mathe V, Tome D, et al. The reduced energy intake of rats fed a high-protein low-carbohydrate diet explains the lower fat deposition, but macronutrient substitution accounts for the improved glycemic control. J Nutr. 2006;136(7):1849-54.

46. Lacroix M, Gaudichon C, Martin A, Morens C, Mathe V, Tome D, et al. A long-term high-protein diet markedly reduces adipose tissue without major side effects in Wistar male rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2004;287(4):R934-42.

47. Ashley DV, Coscina DV, Anderson GH. Selective decrease in protein intake following brain serotonin depletion. Life Sci. 1979;24(11):973-84. Epub 1979/03/12.

48. Thibault L, Mok E, Nagai K, Wong CY. Serotonin infusion in the SCN reduces casein ingestion in rats. Physiol Behav. 1999;68(1-2):37-45. Epub 2000/01/08.

49. Peters JC, Harper AE. Acute effects of dietary protein on food intake, tissue amino acids, and brain serotonin. Am J Physiol. 1987;252(5 Pt 2):R902-14.

50. Faipoux R, Tome D, Gougis S, Darcel N, Fromentin G. Proteins activate satiety-related neuronal pathways in the brainstem and hypothalamus of rats. J Nutr. 2008;138(6):1172-8.

51. Jean C, Rome S, Mathe V, Huneau JF, Aattouri N, Fromentin G, et al. Metabolic evidence for adaptation to a high protein diet in rats. J Nutr. 2001;131(1):91-8.

52. Booth DA. Food intake compensation for increase or decrease in the protein content of the diet. Behav Biol. 1974;12(1):31-40. Epub 1974/09/01.

53. Azzout B, Chanez M, Bois-Joyeux B, Peret J. Gluconeogenesis from dihydroxyacetone in rat hepatocytes during the shift from a low protein, high carbohydrate to a high protein, carbohydrate-free diet. J Nutr. 1984;114(11):2167-78. Epub 1984/11/01.

54. L'Heureux-Bouron D, Tome D, Bensaid A, Morens C, Gaudichon C, Fromentin G. A very high 70%-protein diet does not induce conditioned taste aversion in rats. J Nutr. 2004;134(6):1512-5. Epub 2004/06/03.

55. Westerterp-Plantenga MS. Protein intake and energy balance. Regul Pept. 2008;149(1-3):67-9.

56. Chevalier L, Bos C, Azzout-Marniche D, Fromentin G, Mosoni L, Hafnaoui N, et al. Energy restriction only slightly influences protein metabolism in obese rats, whatever the level of protein and its source in the diet. International journal of obesity (2005). 2013;37(2):263-71. Epub 2012/02/22.

57. Adechian S, Balage M, Remond D, Migne C, Quignard-Boulange A, Marset-Baglieri A, et al. Protein feeding pattern, casein feeding, or milk-soluble protein feeding did not change the evolution of body composition during a short-term weight loss program. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2012;303(8):E973-82. Epub 2012/08/17.

58. Schollenberger AE, Karschin J, Meile T, Kuper MA, Konigsrainer A, Bischoff SC. Impact of protein supplementation after bariatric surgery: A randomized controlled double-blind pilot study. Nutrition. 2016;32(2):186-92. Epub 2015/12/23.

59. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. N Engl J Med. 2009;360(9):859-73. Epub 2009/02/28.

60. Peret J, Chanez M, Cota J, Macaire I. Effects of quantity and quality of dietary protein and variation in certain enzyme activities on glucose metabolism in the rat. J Nutr. 1975;105(12):1525-34. Epub 1975/12/01.

61. Azzout-Marniche D, Gaudichon C, Blouet C, Bos C, Mathe V, Huneau JF, et al. Liver glyconeogenesis: a pathway to cope with postprandial amino acid excess in high-protein fed rats? Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2007;292(4):R1400-7.

62. Rossetti L, Rothman DL, DeFronzo RA, Shulman GI. Effect of dietary protein on in vivo insulin action and liver glycogen repletion. Am J Physiol. 1989;257(2 Pt 1):E212-9. Epub 1989/08/01.

63. Veldhorst MA, Westerterp-Plantenga MS, Westerterp KR. Gluconeogenesis and energy expenditure after a high-protein, carbohydrate-free diet. Am J Clin Nutr. 2009;90(3):519-26. Epub 2009/07/31.

64. Veldhorst MA, Westerterp KR, Westerterp-Plantenga MS. Gluconeogenesis and protein-induced satiety. Br J Nutr. 2012;107(4):595-600. Epub 2011/07/20.

65. Fromentin C, Tome D, Nau F, Flet L, Luengo C, Azzout-Marniche D, et al. Dietary proteins contribute little to glucose production, even under optimal gluconeogenic conditions in healthy humans. Diabetes. 2013;62(5):1435-42. Epub 2013/01/01.

66. Dulloo AG, Girardier L. Adaptive changes in energy expenditure during refeeding following low-calorie intake: evidence for a specific metabolic component favoring fat storage. Am J Clin Nutr. 1990;52(3):415-20.

67. Hegsted DM, Neff R. Efficiency of protein utilization in young rats at various levels of intake. J Nutr. 1970;100(10):1173-9. Epub 1970/10/01.

68. Hartsook EW, Hershberger TV, Nee JC. Effects of dietary protein content and ratio of fat to carbohydrate calories on energy metabolism and body composition of growing rats. J Nutr. 1973;103(2):167-78. Epub 1973/02/01.

69. Du F, Higginbotham DA, White BD. Food Intake, Energy Balance and Serum Leptin Concentrations in Rats Fed Low-Protein Diets. J Nutr. 2000;130(3):514-21.

70. Blais A, Chaumontet C, Azzout-Marniche D, Piedcoq J, Fromentin G, Gaudichon C, et al. Low-protein diet-induced hyperphagia and adiposity are modulated through interactions involving thermoregulation, motor activity, and protein quality in mice. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2018;314(2):E139-E51. Epub 2017/11/16.

71. Beaton JR, Feleki V, Stevenson JA. Activity and Patterns of Rats Fed a Low-Protein Diet and the Effects of Subsequent Food Deprivation. Can J Physiol Pharmacol. 1964;42:705-18. Epub 1964/11/01.

72. Zhao XQ, Jorgensen H, Gabert VM, Eggum BO. Energy metabolism and protein balance in growing rats housed in 18 degree C or 28 degree C environments and fed different levels of dietary protein. J Nutr. 1996;126(8):2036-43. Epub 1996/08/01.

73. Swick RW, Gribskov CL. The effect of dietary protein levels on diet-induced thermogenesis in the rat. J Nutr. 1983;113(11):2289-94.

74. Rothwell NJ, Stock MJ. Influence of carbohydrate and fat intake on diet-induced thermogenesis and brown fat activity in rats fed low protein diets. J Nutr. 1987;117(10):1721-6. Epub 1987/10/01.

75. Even PC, Bertin E, Gangnerau MN, Roseau S, Tome D, Portha B. Energy restriction with protein restriction increases basal metabolism and meal-induced thermogenesis in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2003;284(3):R751-9.

76. Specter SE, Hamilton JS, Stern JS, Horwitz BA. Chronic protein restriction does not alter energetic efficiency or brown adipose tissue thermogenic capacity in genetically obese (fa/fa) Zucker rats. J Nutr. 1995;125(8):2183-93. Epub 1995/08/01.

77. White BD, Porter MH, Martin RJ. Protein selection, food intake, and body composition in response to the amount of dietary protein. Physiol Behav. 2000;69(4-5):383-9. Epub 2000/07/29.

78. Chaumontet C, Azzout-Marniche D, Blais A, Piedcoq J, Tome D, Gaudichon C, et al. Low protein and methionine, high starch diets increase energy intake and expenditure, increase FGF21, decrease IGF-1, and has little effect on adiposity in mice. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2019. Epub 2019/02/09.

79. Hrupka BJ, Lin Y, Gietzen DW, Rogers QR. Lysine deficiency alters diet selection without depressing food intake in rats. J Nutr. 1999;129(2):424-30. Epub 1999/02/20.

80. Cieslak DG, Benevenga NJ. The effect of amino acid excess on utilization by the rat of the limiting amino acid--lysine. J Nutr. 1984;114(10):1863-70. Epub 1984/10/01.

81. Tanphaichitr V, Zaklama MS, Broquist HP. Dietary lysine and carnitine: relation to growth and fatty livers in rats. J Nutr. 1976;106(1):111-7. Epub 1976/01/01.

82. Kishi K, Rikimaru K, Matsumoto Y, Shizuka F, Inoue G. Constancy of net protein intake in rats on self-selection regimen with proteins of various qualities. The Japanese journal of physiology. 1982;32(6):959-70. Epub 1982/01/01.

83. Raubenheimer D, Simpson SJ. Integrative models of nutrient balancing: application to insects and vertebrates. Nutr Res Rev. 1997;10(1):151-79. Epub 1997/01/01.

84. Raubenheimer D, Simpson SJ. Protein Leverage: Theoretical Foundations and Ten Points of Clarification. Obesity (Silver Spring, Md. 2019;27(8):1225-38. Epub 2019/07/25.

85. Emmans GC. A model of the growth and feed intake of ad libitum fed animals, particularly poultry. In: Hillyer GM, Whittemore CT, Gunn RG, editors. Computers in animal production: Br. Soc. Anim. Prod. Occas.; 1981. p. 103-10.

86. Cordain L, Miller JB, Eaton SB, Mann N, Holt SH, Speth JD. Plant-animal subsistence ratios and macronutrient energy estimations in worldwide hunter-gatherer diets. Am J Clin Nutr. 2000;71(3):682-92.

87. Simpson SJ, Batley R, Raubenheimer D. Geometric analysis of macronutrient intake in humans: the power of protein? Appetite. 2003;41(2):123-40. Epub 2003/10/11.

88. Sorensen A, Mayntz D, Raubenheimer D, Simpson SJ. Protein-leverage in mice: the geometry of macronutrient balancing and consequences for fat deposition. Obesity (Silver Spring, Md. 2008;16(3):566-71.

89. Gosby AK, Conigrave AD, Lau NS, Iglesias MA, Hall RM, Jebb SA, et al. Testing protein leverage in lean humans: a randomised controlled experimental study. PloS one. 2011;6(10):e25929. Epub 2011/10/25.

90. Saner C, Tassoni D, Harcourt BE, Kao KT, Alexander EJ, McCallum Z, et al. Evidence for Protein Leverage in Children and Adolescents with Obesity. Obesity (Silver Spring, Md. 2020;28(4):822-9. Epub 2020/03/08.

91. Hall KD. The Potential Role of Protein Leverage in the US Obesity Epidemic. Obesity (Silver Spring, Md. 2019;27(8):1222-4. Epub 2019/05/17.

92. Martens EA, Lemmens SG, Westerterp-Plantenga MS. Protein leverage affects energy intake of high-protein diets in humans. Am J Clin Nutr. 2013;97(1):86-93. Epub 2012/12/12.

93. Martens EA, Tan SY, Dunlop MV, Mattes RD, Westerterp-Plantenga MS. Protein leverage effects of beef protein on energy intake in humans. Am J Clin Nutr. 2014;99(6):1397-406. Epub 2014/04/25.

94. Bekelman TA, Santamaria-Ulloa C, Dufour DL, Marin-Arias L, Dengo AL. Using the protein leverage hypothesis to understand socioeconomic variation in obesity. Am J Hum Biol. 2017;29(3). Epub 2017/01/26.

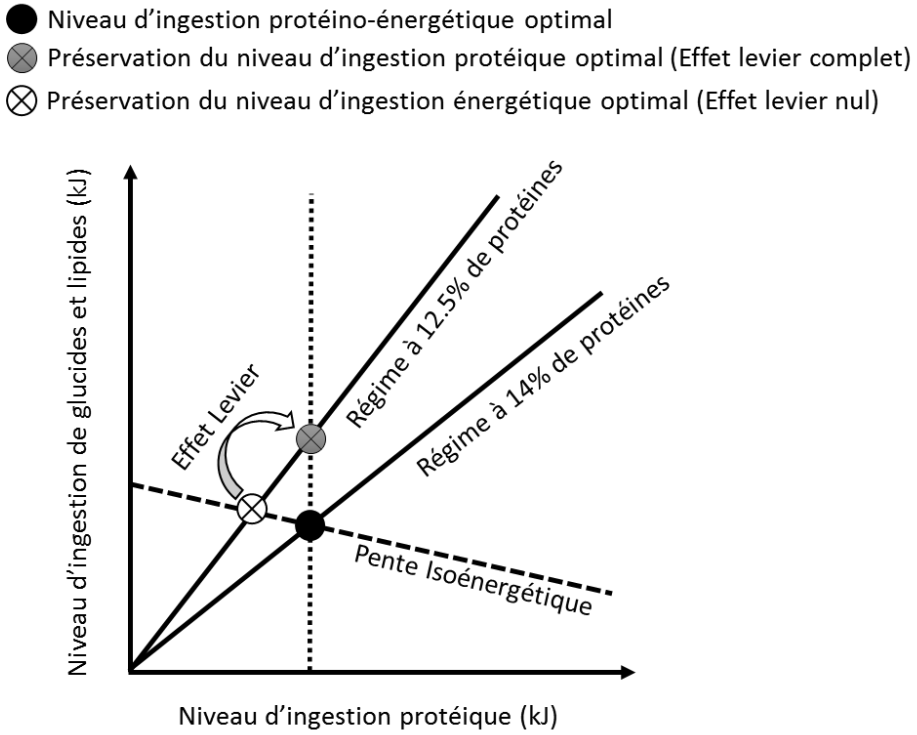
95. Martinez Steele E, Raubenheimer D, Simpson SJ, Baraldi LG, Monteiro CA. Ultra-processed foods, protein leverage and energy intake in the USA. Public health nutrition. 2018;21(1):114-24. Epub 2017/10/17.

96. Gosby AK, Conigrave AD, Raubenheimer D, Simpson SJ. Protein leverage and energy intake. Obes Rev. 2014;15(3):183-91. Epub 2014/03/05.

97. Simpson SJ, Raubenheimer D. The power of protein. Am J Clin Nutr. 2020;112(1):6-7. Epub 2020/04/28.

98. Lieberman HR, Fulgoni VL, Agarwal S, Pasiakos SM, Berryman CE. Protein intake is more stable than carbohydrate or fat intake across various US demographic groups and international populations. Am J Clin Nutr. 2020;112(1):180-6. Epub 2020/04/17.

Figure 1. Représentation du concept de "Protein leverage"



La figure dérivée du model proposé par Simpson et Raubenheimer représente le niveau d'ingestion des protéines vs le niveau d'ingestion des glucides et des lipides selon la teneur en protéine du régime, soit dans cet exemple 14% vs 12.5% (nb: les échelles ne sont pas respectées pour plus de visibilité du mécanisme). Si on considère comme optimum chez l'homme un niveau de protéique de 14% dans l'alimentation, les niveaux d'ingestion protéique, glucidiques et lipidiques qui s'établissent sur ce régime sont optimum (Point noir). Si le niveau d'ingestion protéique est défendu au dépend du niveau d'ingestion des glucides et des lipides, la baisse de la teneur en protéine de l'alimentation de 14% à 12.5% va obliger à consommer d'avantage de glucides et de lipides (~+14%) pour maintenir le niveau d'apport protéique optimal (évolution du point noir vers le point gris). Si au contraire, c'est la régulation énergétique qui prédomine, la prise de glucides lipides et protéines va glisser le long de la pente iso-énergétique, la prise alimentaire totale va rester constante et le niveau d'ingestion protéique va baisser en proportion de la baisse de la teneur en protéine dans l'alimentation (évolution de la prise alimentaire du point noir au point blanc).