

# **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](mailto: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.

1 **Résumé**

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

13 **Mots-clés:**

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

16

17 **Summary**

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

27

28 **Keywords:**

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

31

## 32 **Introduction**

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

## 45 **Les protéines dans les mécanismes de contrôle de la prise alimentaire**

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

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

65 Malgré tout, depuis les années 1960, de nombreuses études se sont intéressées aux mécanismes  
66 de reconnaissance par l'organisme de la quantité et de la qualité de l'apport protéique (6 , 7 ,  
67 8), pour la plupart sans prise en compte des interactions avec les lipides et glucides. Le but de  
68 ces études était de déterminer pour l'homme les besoins minimaux en protéines et leurs  
69 variations éventuelles en fonction de différentes situations physiologiques,  
70 physiopathologiques et environnementales. Dans les modèles animaux, il a été très tôt mis en  
71 évidence que les acides aminés dérivés de la digestion des protéines envoyaient au cerveau une  
72 signalisation spécifique sur des sites seulement en partie différenciés des sites de  
73 reconnaissance de l'apport en glucides et lipides, et pouvaient éventuellement interférer entre  
74 eux (9). Enfin, certaines études comportementales ont suggéré la présence d'interactions  
75 significatives entre les mécanismes de contrôle de la prise alimentaire par les glucides et les  
76 protéines conduisant certains auteurs, dont nous, à suggérer que les animaux optimisaient dans  
77 leur alimentation un rapport protéine/glucide (PG) plutôt qu'un rapport protéine/énergie (PE)  
78 (10 , 11 , 12 , 13 , 14 , 15).

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

## 87 **Les protéines dans l'homéostasie protéique et énergétique**

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

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

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

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

100 Le rôle des protéines dans le métabolisme énergétique est d'autant plus important que le niveau  
101 d'ingestion protéique spontanée est élevé et défendu. En effet, de très nombreuses études ont  
102 analysé la prise alimentaire spontanée du rat en conditions de libre choix, c'est-à-dire quand il  
103 peut sélectionner son niveau d'apport protéique indépendamment de l'apport en glucides et en  
104 lipides. La plupart de ces études ont rapporté des apports en protéines supérieurs à ceux  
105 nécessaires pour maintenir l'équilibre azoté (17 , 18 , 19 , 20). Dans une étude rapportée en  
106 1974 (18), Musten & al. ont observé que les rats en conditions de libre choix ingéraient en  
107 moyenne 30% de leurs apports énergétiques sous forme de protéines, alors que 10-15% sont  
108 suffisants pour assurer l'équilibre azoté. Ce niveau d'ingestion est préservé si la source  
109 protéique est diluée par un élément non nutritif (18, 21 ) ou est augmenté si les besoins en  
110 protéines sont augmentés par des besoins physiologiques tels que la lactation pour assurer la  
111 synthèse du lait (22 , 23). Quand les besoins relatifs en protéines sont diminués, parce que les  
112 besoins énergétiques sont augmentés mais pas ceux des protéines, les rats maintiennent constant  
113 leur niveau d'apport protéique et augmentent spécifiquement leur niveau d'apport glucidique  
114 et lipidique. C'est le cas en particulier au cours de la réalimentation après une période de  
115 restriction alimentaire (24), ou lorsque les animaux sont logés dans une ambiance froide  
116 augmentant le coût de la thermorégulation, processus qui, chez les rongeurs, dépend  
117 principalement de l'oxydation des glucides et des lipides dans le tissu adipeux brun (18, 25 ).  
118 La réponse à l'exercice est plus complexe. Les études chez le rat montrent que selon le type  
119 d'exercice et son intensité, ils peuvent orienter leur choix vers l'augmentation de l'ingestion  
120 des glucides ou des lipides, (26), mais dans presque toutes les situations, la part des protéines  
121 est préservée ou légèrement augmentée alors que les acides aminés sont très peu utilisés comme  
122 substrats énergétique au cours de l'effort musculaire. Cette réponse est probablement liée au  
123 fait que les effets métaboliques induits en période post-exercice, peuvent modifier les besoins  
124 en protéines d'avantage que l'exercice lui-même (27 , 28 , 29).

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

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

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

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

159 *L'apport d'énergie par les protéines*

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

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

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

## 195 **L'influence du niveau d'apport protéique sur la régulation du poids et de la** 196 **composition corporelle**

### 197 *L'augmentation de la teneur en protéines de l'alimentation ne modifie que marginalement* 198 *l'équilibre énergétique*

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

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

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

232 En situation ad libitum, les régimes riches en protéines peuvent être efficaces pour prévenir la  
233 prise de poids en réduisant la sensation de faim. L'une des hypothèses les plus fréquemment  
234 proposées est qu'un régime riche en protéines fournit de grandes quantités d'acides aminés  
235 circulants et stockés temporairement qui peuvent être catabolisés par gluconéogenèse hépatique  
236 (53 , 60 , 61). Selon cette hypothèse, les taux de glucose sanguin chez les rats après une nuit de  
237 jeûne sont généralement légèrement plus élevés chez ceux nourris avec un régime riche en  
238 protéines que chez ceux nourris avec un régime protéiné normal (14 , 62). Cependant, cette  
239 hypothèse a été avancée (63) et contredite par les mêmes auteurs (64). Nous avons également  
240 montré qu'après un repas, la participation des protéines alimentaires à la gluconéogenèse est  
241 très faible (65). Dans un contexte de restriction énergétique, un régime riche en protéines  
242 pourrait préserver partiellement l'homéostasie protéique et éviter d'ajouter un bilan protéique  
243 négatif au bilan énergétique négatif. Cependant, des études de supplémentation chez l'homme  
244 montrent qu'un apport supplémentaire en protéines ne contrecarre pas complètement cet effet.  
245 Comme décrit par Dulloo & al. (66), lors d'une réalimentation totale ou partielle, un régime  
246 riche en protéines peut également empêcher qu'une trop grande partie de l'énergie soit dirigée  
247 vers la reconstitution des réserves lipidiques.

### 248 *La baisse de la teneur en protéines a des effets immédiats et forts sur la composition* 249 *corporelle*

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

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

268 Chez le rat, l'augmentation de la prise alimentaire n'est observée que sur une fenêtre de  
269 restriction protéique assez étroite immédiatement en dessous des teneurs requises pour  
270 maintenir le bilan azoté, c'est-à-dire autour de 8-12% de protéines dans le régime (9, 69 , 76 ).  
271 Certains auteurs ont suggéré que les animaux sacrifieraient la régulation énergétique et  
272 augmenteraient l'apport énergétique pour assurer l'homéostasie des protéines, et que cette  
273 réponse serait maximisée lorsque le niveau d'apport en protéines est juste en dessous des besoins  
274 (18, 77 ), c'est-à-dire dans des conditions où une augmentation de l'apport en protéines peut  
275 restaurer avec succès l'équilibre azoté.

## 276 **L'influence de la qualité des protéines**

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

288 suffisant en acides aminés limitants. Nous avons pu vérifier cette hypothèse sur modèle souris  
289 (70) où nous avons observé que les réponses métaboliques et comportementales à la restriction  
290 protéique étaient plus fortes avec la protéine de soja (carence en méthionine) qu'avec la caséine  
291 (78). Il a aussi été observé que les rats en libre choix avec une protéine d'origine végétale  
292 sélectionnaient un ratio PE plus élevé pour maintenir une prise de poids proche de celle des rats  
293 nourris avec une protéine non déficiente en acides aminés essentiels (79 , 80 , 81). Par exemple,  
294 Musten & al. ont montré que les rats en conditions de libre choix ingéraient en moyenne 40%  
295 de leurs apports énergétiques sous forme de protéine de blé (gluten), déficiente en lysine, contre  
296 30% avec la caséine (18). Quelques années plus tard, Kishi & al. (82) ont rapporté des résultats  
297 similaires et ont calculé que dans leur étude ainsi que celle de Musten & al., l'augmentation de  
298 l'apport en protéines induite par les faibles valeurs nutritionnelles des protéines végétales  
299 correspondait à celle requise pour préserver l'apport d'acides aminés essentiels.

### 300 **L'effet levier des protéines, mythe ou réalité ?**

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

312 Dans le mode de raisonnement de Simpson et Raubenheimer, c'est parce que les protéines ne  
313 représentent qu'une faible partie de l'apport énergétique (~15%) que de petites variations du  
314 niveau protéique de l'alimentation sont susceptibles d'avoir des effets importants sur le contrôle  
315 de la prise alimentaire et la régulation énergétique. Les auteurs décrivent comment, entre 1970  
316 et 2010, l'augmentation de la disponibilité d'aliments palatables et bon marché riches en graisses  
317 et en sucres a réduit la teneur en protéines des aliments de 14% à 12,5% aux États-Unis. Selon  
318 leur modèle, si le niveau de l'apport en protéines est régulé avec précision, une diminution de  
319 14% à 12,5% de la teneur en protéines nécessite d'augmenter l'apport alimentaire de 14% pour

320 maintenir un niveau constant de l'apport en protéines (2, 84 ) (Voir Figure 1). Cela implique  
321 nécessairement une augmentation du poids si des mécanismes de compensation, comme  
322 l'activité physique, ne sont pas mis en place. D'après les auteurs, un tel risque est amplifié car  
323 le régime occidental ultra-transformé est énergétiquement dense et les humains ont une  
324 tendance ancestrale à rechercher des aliments gras et sucrés très palatables (86). Les expériences  
325 menées chez l'Homme par les auteurs de cette hypothèse (87 , 88 , 89), et par d'autres équipes  
326 (90 , 91), tendent à confirmer que l'effet levier des protéines agit sur le contrôle de la prise  
327 alimentaire (évolution du point noir vers le point gris sur la Figure 1). Cependant, d'autres  
328 études rapportent des résultats plus mitigés (92 , 93) dans lequel il apparaît que le contrôle de  
329 l'apport alimentaire par les protéines peut être assez fortement contraint par les mécanismes  
330 contrôlant l'apport énergétique (évolution du point noir vers le point blanc sur la Figure 1).  
331 D'autres études ont mis en évidence que le niveau d'ingestion protéique est très constant dans  
332 différents groupes sociaux et que dans ces groupes, la teneur en protéines dans le régime était  
333 inversement corrélée à l'énergie ingérée (94), suggérant ainsi que l'apport énergétique est  
334 augmenté pour maintenir l'apport en protéines constant. Le fait que l'alimentation ait évolué  
335 vers des aliments ultra-transformés semble donc favoriser une baisse du niveau d'ingestion  
336 protéique et une augmentation de la prise alimentaire et de l'obésité (95). Enfin, les auteurs de  
337 l'hypothèse ont aussi analysé un grand nombre d'études chez l'Homme et mis en évidence  
338 qu'une réinterprétation de ces études révèle un effet levier des protéines très prononcé (84, 96 ).  
339 Malgré l'engouement pour cette hypothèse et l'accumulation de résultats en sa faveur, dont des  
340 études très récentes (97 , 98), il n'y a cependant pas pour le moment de démonstration formelle  
341 de relation de cause à effet entre l'augmentation de la prévalence d'obésité et la baisse de la  
342 teneur en protéines du régime. De nombreux effets confondants, tels que la teneur en sucre et  
343 en matières grasses, la palatabilité, la densité énergétique, la teneur en vitamines et minéraux,  
344 le rapport n-6/n-3 dans les graisses et les niveaux d'activité physique, sont également  
345 susceptibles de jouer un rôle sur la prévalence réelle de l'obésité. Dans un article publié en 2019,  
346 Hall (91) a montré que même un effet levier des protéines très dominant ne pouvait expliquer  
347 que 2/3 du gain de poids observé aux USA depuis 1970, ce qui confirme que d'autres paramètres  
348 sont certainement impliqués. En effet, comme discuté ci-dessus, les expériences visant à limiter  
349 le niveau de l'apport en protéines dans les modèles animaux n'ont jamais induit d'augmentation  
350 significative des niveaux d'adiposité car une diminution de la teneur en protéines alimentaires  
351 semble augmenter la dépense énergétique, ce qui tend à compenser l'augmentation de l'apport  
352 alimentaire (78). Des mesures de dépense énergétique chez l'Homme doivent être entreprises

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

## 358 **Conclusion**

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

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

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

384 Sachant que le développement de l'obésité se fait par l'addition quotidienne de très petites  
385 erreurs entre les entrées et les sorties d'énergie, même si l'effet levier des protéines est limité  
386 par les mécanismes de la régulation énergétique, il pourrait induire une faible augmentation de  
387 la prise alimentaire qui à moyen terme induirait des variations de poids importantes. Si cette  
388 hypothèse se confirmait, elle devrait être prise en compte dans l'évaluation des effets de la  
389 transition alimentaire vers une diminution de la consommation de protéines. Bien que la  
390 majorité des résultats expérimentaux rapportés dans cette revue aient été obtenus sur des  
391 rongeurs de laboratoire qui, du fait de leur taille réduite, de leur métabolisme élevé et de leur  
392 croissance continue, ont probablement des besoins en protéines et des mécanismes de régulation  
393 qui peuvent différer à la marge de ceux qui prévalent chez l'homme, les données expérimentales  
394 et épidémiologiques les plus récentes chez l'homme vont largement dans le sens des résultats  
395 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.

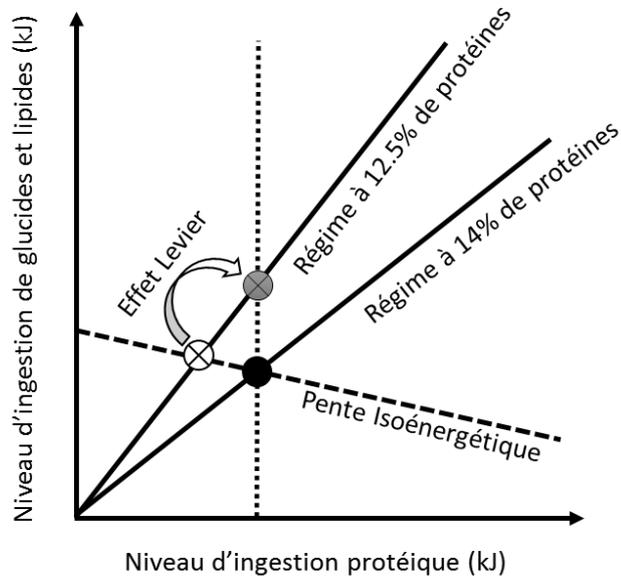
56. Chevalier L, Bos C, Azzout-Marniche D, Fromentin G, Mosoni L, Hafnaoui N, et al. Energy restriction only slightly influences protein metabolism in obese rats, whatever the level of protein and its source in the diet. *International journal of obesity* (2005). 2013;37(2):263-71. Epub 2012/02/22.
57. Adechian S, Balage M, Remond D, Migne C, Quignard-Boulange A, Marseet-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 gluconeogenesis: 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, Whittmore 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"

- Niveau d'ingestion protéino-énergétique optimal
- ⊗ Préservation du niveau d'ingestion protéique optimal (Effet levier complet)
- ⊗ Préservation du niveau d'ingestion énergétique optimal (Effet levier nul)



La figure dérivée du modèle 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).