HAL open science

Sarcopénie et protéines alimentaires: Lesquelles ? Comment ? Seules ?

Dominique Dardevet, Laurent Mosoni, Marie-Agnès Peyron, Isabelle Papet, Isabelle Savary-Auzeloux, Didier Remond

To cite this version:

Dominique Dardevet, Laurent Mosoni, Marie-Agnès Peyron, Isabelle Papet, Isabelle Savary-Auzeloux, et al.. Sarcopénie et protéines alimentaires: Lesquelles ? Comment ? Seules ?. Innovations Agronomiques, 2013, 33, pp.25-36. 10.17180/07f9-z034 . hal-04526749

HAL Id: hal-04526749

https://hal.inrae.fr/hal-04526749v1

Submitted on 29 Mar 2024

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.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Sarcopénie et protéines alimentaires: Lesquelles ? Comment ? Seules ?

Dardevet D [1]., Mosoni L. [1], Peyron M.A. [1], Papet I. [1], Savary-Auzeloux I. [1], Rémond D. [1]

[1] INRA, UMR 1019 Unité de Nutrition Humaine, 63122 Saint Genès Champanelle, France

Correspondance : dominique.dardevet@clermont.inra.fr

Résumé

Avec l'âge, une diminution progressive de la masse musculaire est observée (sarcopénie). Celle-ci a bien sûr des conséquences sur la mobilité et l'autonomie des personnes âgées mais génère également un état de fragilité vis-à-vis des agressions environnementales (maladie, stress..). Cette perte de masse musculaire résulte de la diminution de l'activité physique mais aussi de la perte de l'effet anabolique du repas expliquée par la perte de sensibilité du tissu musculaire à l'effet des acides aminés alimentaires. Plusieurs stratégies nutritionnelles sont aujourd'hui possibles et sont basées sur la modification quantitative et qualitative des apports protéiques de la personne âgée. Parmi celles-ci figurent le repas de charge protéique, les protéines à digestion rapide, les protéines riches en leucine et la modulation du stress oxydant de l'inflammation à bas bruit qui se développe au cours du vieillissement. Dans ce contexte, différentes protéines laitières, du fait de leur propriété qualitative (en acides aminés) et/ou de leur propriété physico chimiques (solubles ou non) ont été testés au cours du vieillissement.

Mots-clés: Muscle, vieillissement, leucine, anabolisme post prandial, effet repas,

Abstract: Sarcopenia and dietary proteins: How ? When ? Alone ?

Skeletal muscle loss is observed in several physiopathological situations. Strategies to prevent, slow down or to increase recovery of muscle have already been tested. Besides exercise, nutrition and more particularly protein nutrition based on increased amino acid, leucine or the quality of protein intake have generated positive acute post prandial effect on muscle protein anabolism. However, on the long term, these nutritional strategies have often failed in improving muscle mass even if given for long periods of time in both human and rodent models. Muscle mass loss situations have been often correlated to a resistance of muscle protein anabolism to food intake which may be explained by an increase of the anabolic threshold toward the stimulatory effect of aminoacids. In this manuscript, we will emphasize how this anabolic resistance may affect the intensity and the duration of the muscle anabolic response at the post prandial state and how it may explain the negative results obtained on the long term in the prevention of muscle mass. Sarcopenia, the muscle mass loss observed during aging, has been chosen to illustrate this concept but it may be kept in mind that it could be extended to any other catabolic states or recovery situations.

Keywords: Muscle, aging, leucine, postprandial anabolism, nutrition

Introduction

L'avancée dans l'âge se caractérise par un déclin de la masse et de la force du tissu musculaire entraînant une augmentation de la fatigabilité de ce tissu chez la personne âgée (Figure 1).

Ce phénomène, appelé sarcopénie, réduit l'activité physique et génère un état de faiblesse généralisé aussi bien chez l'homme que la femme. La fragilité du quadriceps prédispose à la diminution des déplacements, aux chutes et au risque de fractures, notamment celle du col du fémur. De plus, la

sarcopénie augmente la susceptibilité aux maladies ou pathologies puisque que le muscle squelettique est le principal réservoir des protéines corporelles, donc d'acides aminés, qui peuvent être non seulement utilisés comme substrats énergétiques mais aussi pour la synthèse des protéines de la phase aiguë (protéines de défense) par le foie dans de telles situations. La capacité des personnes âgées à lutter et récupérer d'un stress ou une maladie est donc altérée. La prise en compte de tous ces facteurs montre que la sarcopénie réduit l'autonomie et la qualité de vie des populations croissantes de personnes âgées dans les pays développés. Elucider les mécanismes qui conduisent à la perte de masse musculaire est donc de première importance, pour pouvoir développer des stratégies permettant de la limiter. Il a été estimé qu'aux Etats-Unis, 20 à 30 milliards de dollars étaient dépensés en coût de santé pour des problèmes associés à la sarcopénie.

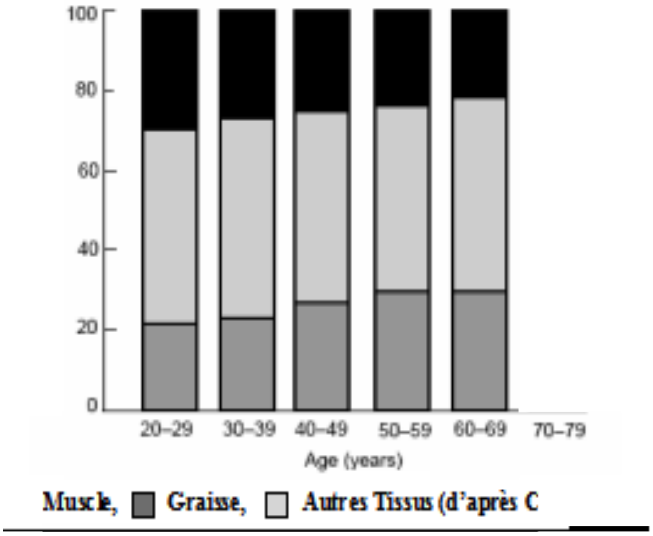

Figure 1 : Évolution de la composition corporelle chez l'Homme au cours de l'âge.

La masse musculaire et sa fonctionnalité dépendent directement du contenu en protéines du muscle mais aussi de la qualité de ces protéines. Celles-ci sont sous la dépendance du métabolisme protéique. A partir des acides aminés libres, il y a synthèse des protéines musculaires (protéosynthèse) et celles-ci sont dégradées en acides aminés par les différents systèmes protéolytiques (protéolyse). C'est un métabolisme dynamique où protéosynthèse et protéolyse sont continuellement actives et doivent en permanence s'adapter de manière à maintenir in fine la masse et la fonction musculaire. La quantité de protéines d'un tissu dépend donc directement de la balance (*i.e* bilan) de ces deux voies métaboliques.

La sarcopénie observée avec l'âge est donc la conséquence d'une diminution de la synthèse et/ou d'une augmentation de la dégradation des protéines tissulaires associées en réponse à son environnement. Parmi les adaptations journalières auxquelles le métabolisme protéique doit faire face, figure la prise alimentaire et l'arrivée des nutriments que l'organisme doit stocker lors des périodes de jeûne.

1. Défaut d'adaptation du métabolisme protéique à la prise alimentaire avec l'âge

Le métabolisme protéique est modifié par la prise alimentaire. En effet, les protéines corporelles sont stockées durant la phase post-prandiale puis perdues au cours de la période post-absorptive. La masse musculaire varie donc au cours de la journée. Cependant pour maintenir constante la masse maigre au cours du temps, les pertes de protéines musculaires doivent être compensées par un gain identique de protéines durant la phase post-prandiale (Figure 2).

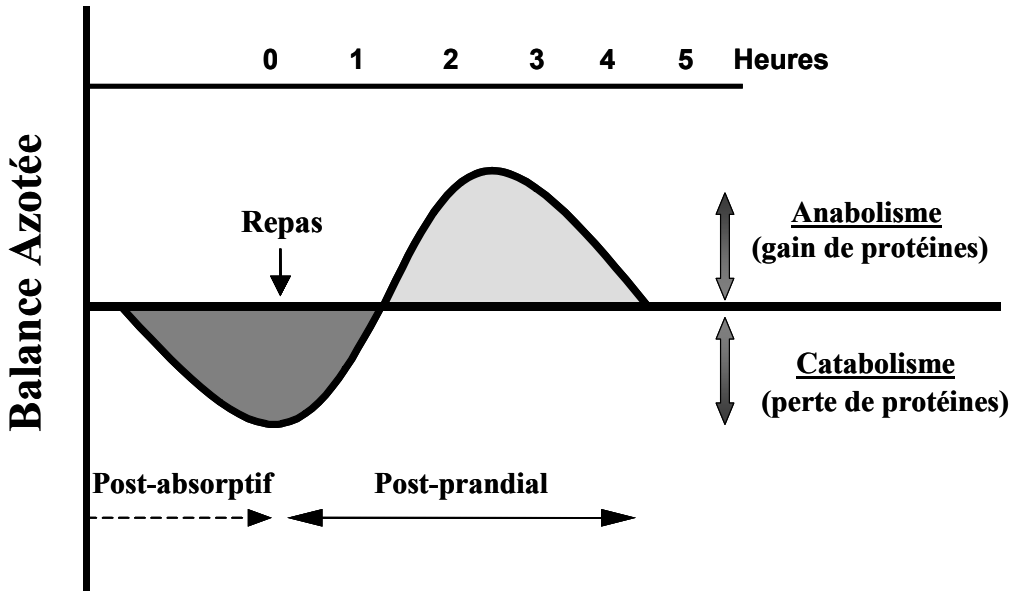

Figure 2 : Modification de la balance azotée entre les phases post-absorptives et post prandiales.

Chez l'Homme adulte, la prise alimentaire est associée à une augmentation de la synthèse des protéines corporelles et à une diminution de leur dégradation (Boirie *et al*., 1996 ; Arnal *et al.*, 2000).

Ces modifications sont induites par une augmentation des concentrations à la fois d'hormones et de nutriments. Plusieurs études montrent que ce sont les acides aminés qui jouent le rôle le plus important dans le stockage des protéines corporelles pendant la phase post-prandiale. En effet, avec un régime sans protéines (*i.e* sans acides aminés), aucune stimulation de la synthèse des protéines n'est observée chez l'Homme ou l'animal malgré une augmentation significative de l'insulinémie. Ceci suggère que c'est bien l'augmentation des acides aminés plutôt que celle de l'insuline qui conditionne la stimulation de la protéosynthèse au cours de la prise alimentaire. Avec l'âge, il y a des modifications de la réponse du métabolisme protéique pendant la période de transition de l'état post-absorptif à l'état post-prandial. La prise alimentaire inhibe moins la dégradation des protéines corporelles chez la personne âgée et ceci quel que soit le sexe (Boirie *et al*., 1996 ; Arnal *et al.*, 2000). Nous avons montré que la synthèse des protéines musculaires devient difficilement stimulable par le repas chez le rat âgé **et ceci malgré un apport protéique considéré comme normal.**

Ce phénomène appelé **« résistance anabolique au repas »** ne permet plus de compenser les pertes de protéines musculaires à jeun et progressivement, la masse musculaire va diminuer. Nous émettons l'hypothèse qu'il existe au niveau musculaire un « seuil anabolique » minimal qui doit être atteint par les facteurs anaboliques (acides aminés) afin que ceux-ci puissent stimuler la synthèse des protéines musculaires après la prise alimentaire (Figure 3). Ce seuil anabolique conditionnerait non seulement l'intensité de la réponse anabolique mais aussi la durée de cette réponse au décours de la période post prandiale (Figure 3A).

Au cours du vieillissement, ce « seuil anabolique » deviendrait plus élevé (Figure 3B) et ne permettrait donc pas aux acides aminés alimentaires de déclencher un signal anabolique optimal nécessaire à l'anabolisme musculaire (Dardevet *et al*., 2012).

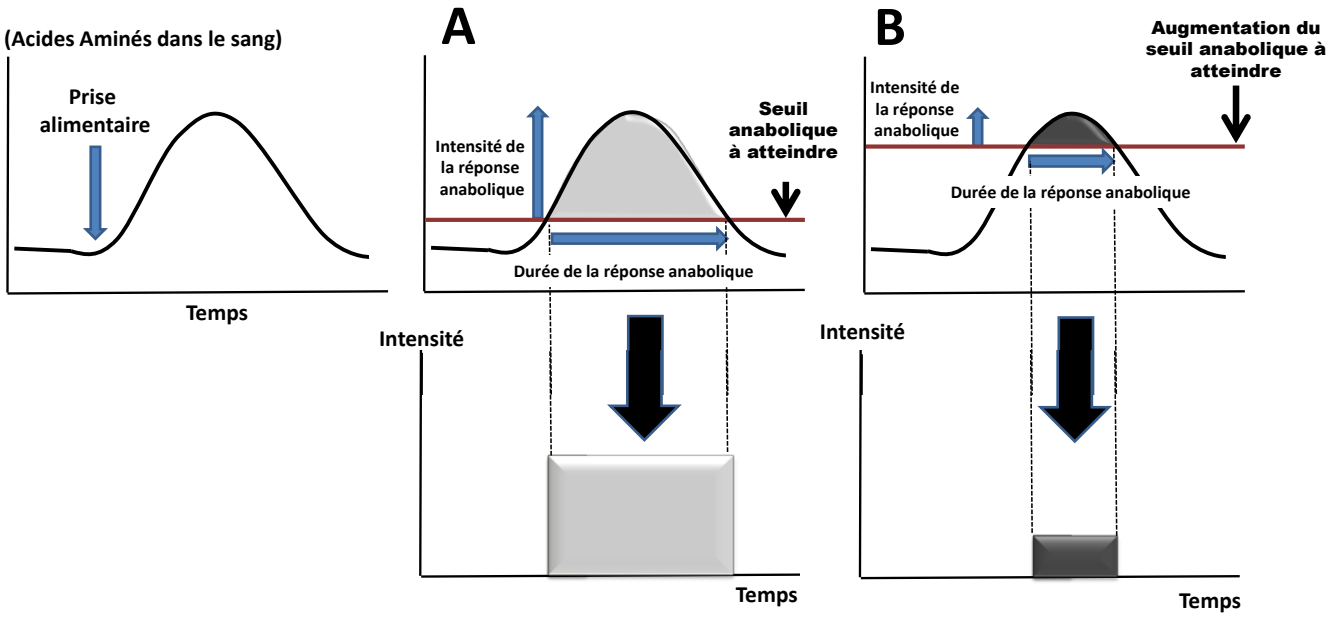

Figure 3 : Conséquences de l'élévation du seuil anabolique musculaire sur l'intensité et la durée de la réponseanabolique postprandiale. A : Situation normale. B : Situation ou le seuil anabolique est augmenté. Dardevet *et al*. Scientific World Journal, 2012.

2. Origine de la résistance anabolique au repas au cours du vieillissement

Récemment, Katsanos *et al*. (2005) ont montré que la prise de 7g en une seule fois d'acides aminés essentiels ne permettait pas de stimuler la synthèse des protéines musculaires chez la personne âgée alors qu'une prise de 15g provoquait une augmentation significative de la protéosynthèse identique à celle obtenue avec le bolus de 7 g chez l'adulte. Cette observation permet donc de montrer qu'une perte de sensibilité de la protéosynthèse aux acides aminés se développe bien au cours du vieillissement. Parmi les acides aminés, les acides aminés à chaîne ramifiée et en particulier la leucine, jouent un rôle important dans la stimulation de la synthèse des protéines musculaires (Dardevet *et al*., 2000). En effet cet acide aminé, en plus d'être un substrat, est également un « *acide aminé signal* » puisqu'il stimule spécifiquement des facteurs et kinases intracellulaires impliqués dans des voies de signalisation contrôlant la traduction des protéines.

Nous avons pu montrer que la protéosynthèse du muscle devenait résistante à l'effet stimulateur de la leucine chez le rat âgé dans les concentrations en leucine normalement retrouvées au cours de l'état post-prandial (Dardevet *et al*., 2000). Cette résistance est expliquée par un défaut de réponse de la voie de signalisation mTOR dépendante et en particulier de la p70 S6 kinase (S6K1) (Dardevet *et al*., 2000) (Figure 4).

Plus récemment, nous avons pu montrer que cette résistance à la leucine se développait également sur la protéolyse musculaire au cours du vieillissement chez le rat (Combaret *et al*., 2005 ; Dardevet *et al*., 2005). Cette observation permet d'expliquer la perte de l'effet repas sur l'inhibition de la protéolyse musculaire que nous avons mise en évidence chez le rat âgé (Arnal *et al.,* 2002 ; Combaret *et al*. 2005). Au cours du vieillissement, il se développe donc une résistance du métabolisme protéique musculaire (protéosynthèse et protéolyse) aux acides aminés et en particulier à la leucine.

Cette altération permet d'expliquer en partie la perte de l'effet repas au cours de l'âge et son implication sur le développement de la sarcopénie.

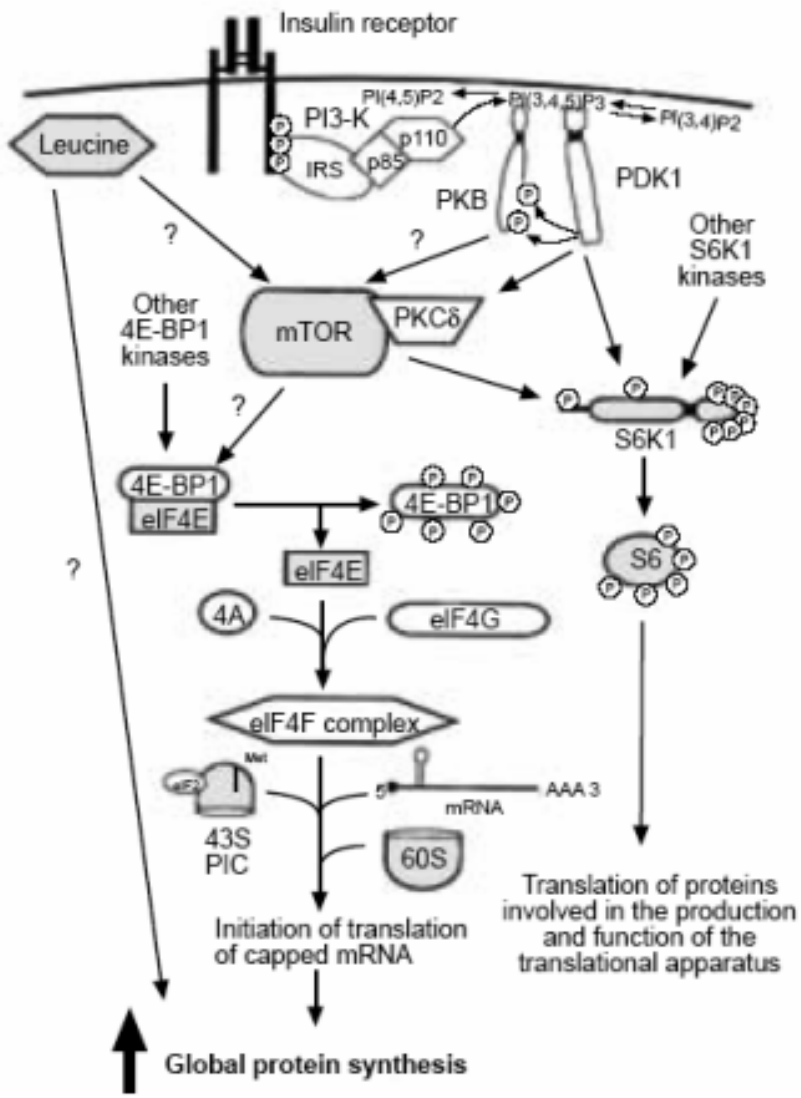

Figure 4 : Voies de signalisation intracellulaire régulées par l'insuline et la leucine pour stimuler la synthèse des protéines.

IRS, Insulin receptor substrate ; **PI3-K**, Phosphatidylinositol 3' kinase ; **PKB**, Protéine kinase B ; **PDK**, phosphoinostide dependent protein kinase ; **mTOR**, mammalian target of rapamycin ; **PKC**, Protéine Kinase C ; **S6K1**, Protéine Kinase de 70KDa ; **S6**, Protéine ribosomale 6 ; **eIF4E**, Facteur d'initiation de la protéosynthèse 4^E ; **4^E-BP1**, protéine fixant le facteur d'initiation 4^E (D'après Anthony, 2011)

3. Protéines alimentaires : Comment ? Lesquelles?

La biodisponibilité en acides aminés alimentaires semble jouer un rôle important dans la régulation du métabolisme protéique musculaire de la personne âgée. En effet, à concentration post-prandiale identique, chez le sujet âgé les acides aminés n'ont plus l'effet régulateur sur la protéosynthèse ou la protéolyse musculaire qu'ils ont chez le sujet jeune.

Un moyen de pallier cette altération est donc d'augmenter la quantité d'acides aminés apportée au muscle squelettique au moment de la prise alimentaire (Figure 5)

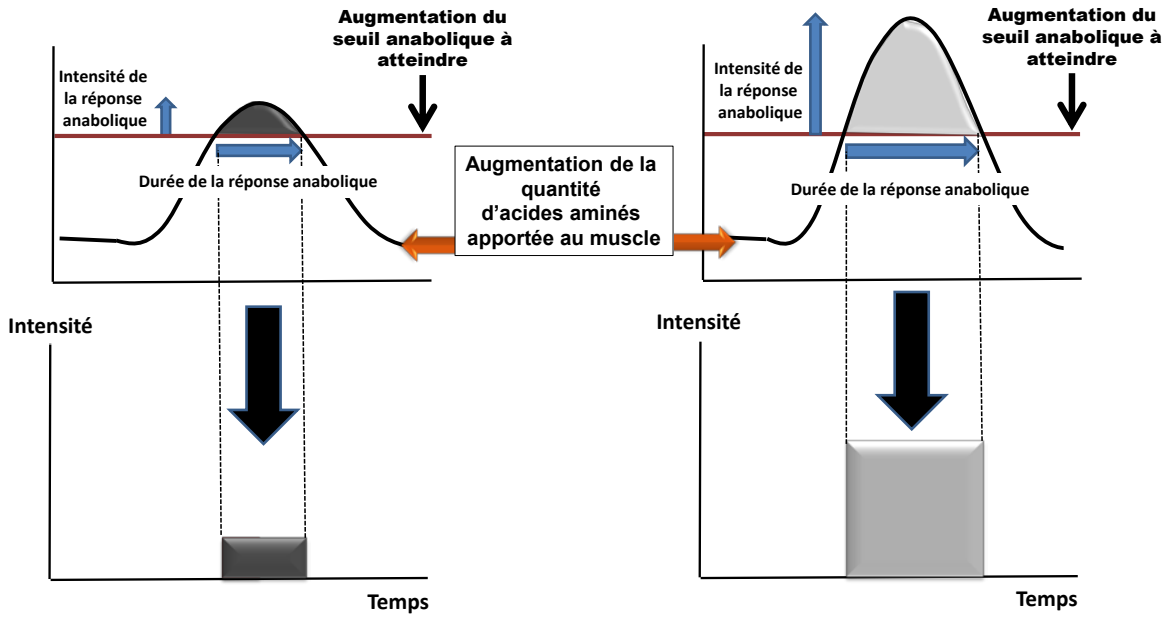

Figure 5 : Augmenter la quantité d'acides aminés disponible pour le muscle pour pallier à l'augmentation du « seuil anabolique » et restaurer une réponse anabolique musculaire post prandiale. Dardevet *et al.,* Scientific World Journal, 2012.

3.1 Chrononutrition protéique

Concentrer l'apport protéique sur un ou deux repas provoque une arrivée abrupte et importante des acides aminés dans le sang. Ainsi, il a été montré que le gain de masse maigre était significativement supérieur chez des femmes âgées consommant trois repas par jour mais avec le repas de midi apportant 80% des protéines journalières (régime de charge) par rapport à des femmes consommant quatre repas isoprotéiques (régime étalé) par jour (Arnal *et al*., 1999). Ce type de régime a été également testé chez des personnes âgées dénutries et a montré son efficacité (Bouillanne *et al*., 2012).

3.2 Protéines à digestion rapide

La vitesse d'absorption des acides aminés alimentaires, et leur effet sur la régulation du métabolisme protéique, dépendent aussi de la forme moléculaire de la protéine ingérée (protéine native ou protéine hydrolysée). Il existe également des différences notables en termes de vitesse de digestion entre les protéines alimentaires natives et on peut classer les protéines alimentaires en protéines à digestion rapide et protéine à digestion lente. Ces différences de digestion, qui induisent des niveaux différents de l'amino-acidémie post-prandiale pourraient également induire des modifications dans la réponse du métabolisme protéique, en particulier chez le sujet âgé. Ainsi, ces deux types de protéines ont été testés pour pallier la perte de sensibilité du muscle squelettique aux acides aminés au cours du vieillissement. Chez le volontaire âgé sain, les protéines à digestion rapide stimulent la synthèse protéique après le repas alors que les protéines à digestion lente restent quasiment sans effet (Boirie et al., 1997).

3.3 Composition en acides aminés des protéines alimentaires : rôle de la leucine

Les protéines alimentaires à digestion rapide pourraient donc être à la base d'une stratégie nutritionnelle adaptée à la personne âgée pour réduire ou ralentir le développement de la sarcopénie. Cependant, une étude montre que toutes les protéines à digestion rapide ne sont pas efficaces (Rieu *et al*., 2007). Les différentes protéines testées différaient dans leur composition en acides aminés. Il semblerait donc que ce soit la cinétique d'apparition de certains acides aminés et non la vitesse de digestion globale qui confère aux protéines dites « rapides » leur effet stimulateur sur la synthèse des protéines musculaires chez l'individu âgé. Il a été fait l'hypothèse qu'une augmentation importante de la leucinémie au moment du repas pourrait contrecarrer la diminution de sensibilité du muscle squelettique et améliorer la régulation du métabolisme protéique post-prandial des individus âgés. Des supplémentations du repas en leucine libre ont été testées chez l'homme et l'animal âgés et ont montré un effet positif de telles supplémentations sur la synthèse des protéines musculaires après la prise du repas (Rieu *et al.,* 2007 ; Rieu *et al*., 2006 ; Katsanos *et al.,* 2006).

4. Limites de ces stratégies nutritionnelles

4.1 Matrices alimentaires

Les protéines alimentaires ne sont que très rarement consommées sous forme purifiée et sont donc incluses dans des matrices alimentaires plus ou moins complexes. Il est important de s'intéresser à la caractérisation de la vitesse de digestion des protéines pour des matrices alimentaires solides comme cela est le cas pour la plupart des aliments. Une étude réalisée chez des personnes âgées a permis de montrer que les protéines de la viande (modèle d'aliment à matrice solide et ferme), qui ont une composition en acides aminés idéale pour le muscle, se comportent comme des protéines rapides. Cependant, chez ces personnes, une baisse importante de l'efficacité masticatoire peut ralentir l'apparition des acides aminés dans le sang, et diminuer leur utilisation pour la synthèse des protéines (Rémond *et al*., 2007). L'aversion pour la viande souvent constatée chez la personne âgée est un autre facteur limitant des quantités ingérées.

Ces travaux ont permis de mettre en évidence une corrélation entre le degré de déstructuration du bol alimentaire avant déglutition et l'utilisation des acides aminés pour la synthèse protéique corporelle. De ce fait, avoir une source protéique rapide dans une matrice liquide (comme les protéines du lactosérum) pourrait permettre de s'affranchir partiellement des problèmes d'efficacité masticatoire du consommateur âgé. Cependant, des modifications microscopiques de la qualité nutritionnelle des protéines laitières (oxydation, chauffage, gélification, glycation, agrégats, adduits..) sont aussi à prendre en compte car elles peuvent altérer la digestion de ces protéines et les rendre plus « lentes » et donc réduire leur potentiel bénéfique chez la personne âgée indépendamment de leur activité masticatoire. Ceci a été démontré récemment par Barbé *et al*. (2012) ; le simple fait de gélifier des protéines de lait divise par 2 voire 2.5 le pic d'acides aminés postprandial et ralentit fortement les protéines laitières ce qui pourrait les rendre inefficaces chez la personne âgée.

4.2 Supplémentation en leucine libre

Bien que tous les résultats s'accordent sur le fait qu'une supplémentation en leucine libre sur une base protéique est bien efficace pour restimuler la synthèse des protéines musculaire après le repas chez la personne âgée, les quelques études de supplémentation réalisées chez le rat ou l'homme restent négatives quant à l'amélioration de la masse musculaire (Vianna *et al.,* 2011 ; Zeanandin *et al.,* 2012 ; Verhoeven *et al*., 2009 ; Magne *et al*., 2012).

Ce paradoxe pourrait être expliqué par une désynchronisation post prandiale entre l'arrivée de la leucine et des autres acides aminés alimentaires. En effet, la leucine libre est absorbée immédiatement suite à son ingestion alors que les autres acides aminés sont libérés plus tard après la vidange gastrique et la digestion protéolytique dans l'intestin. Cette « non-synchronisation » entre la stimulation des voies de signalisation leucine dépendantes (mTOR) et la disponibilité tardive des acides aminés comme substrats pourrait expliquer que l'anabolisme protéique n'a été stimulé que pendant une très courte période au cours de la période post-prandiale et par conséquence ne pourrait se traduire par une importante accumulation de protéines musculaires (Figure 6). Chez l'adulte comme le seuil anabolique est plus bas, ce phénomène de désynchronisation reste donc plus marginal.

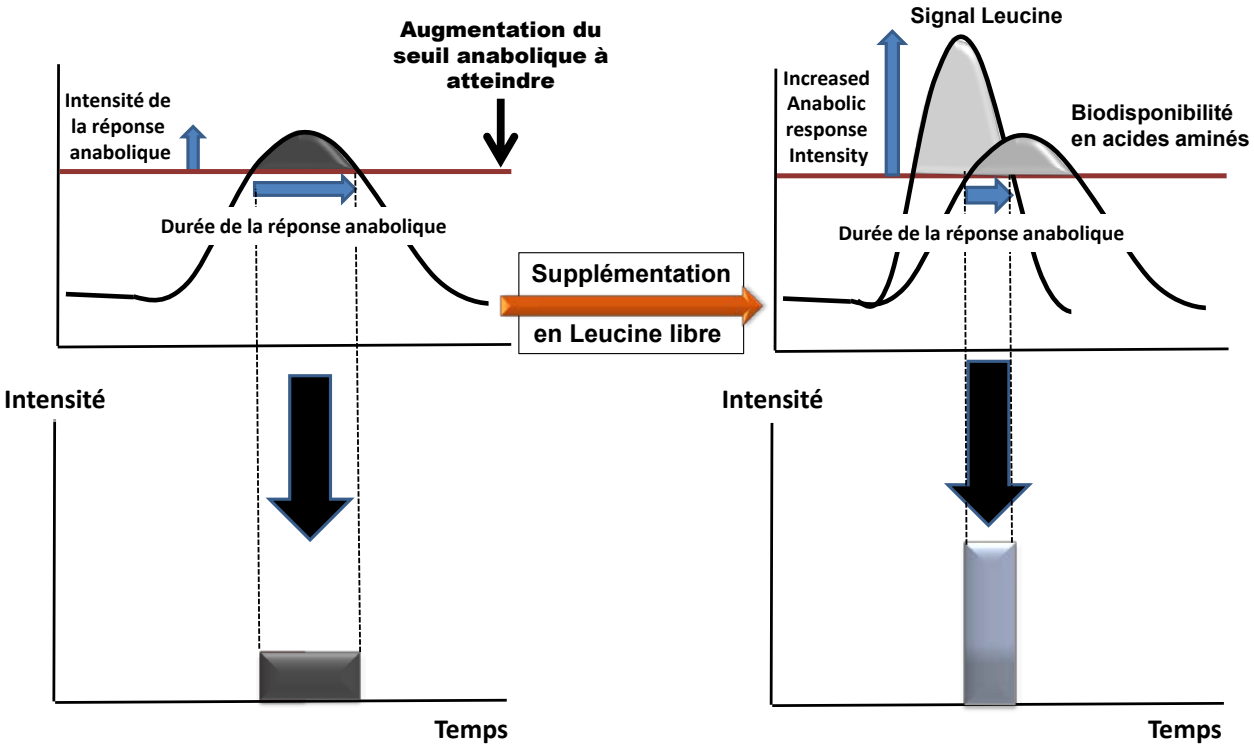

Figure 6 : Impact de l'augmentation du seuil anabolique sur la désynchronisation de l'arrivée de la leucine et des autres acides aminés au muscle et sa répercution sur la durée de l'anabolisme musculaire post prandial. Dardevet *et al*., Scientific World Journal, 2012

5. Effet à long terme des protéines riches en leucine : Seules ?

L'efficacité à long terme des protéines du lactosérum seules reste cependant aussi à démontrer, d'autant plus qu'une étude montrerait que les protéines du lactosérum seraient bien efficaces pour restaurer la synthèse des protéines musculaires mais trop « rapides » pour maintenir cette stimulation pendant toute la période postprandiale (Lacroix *et al*., 2007).

Alors, comment faire pour optimiser l'effet des protéines riches en leucine ?

Une stratégie complémentaire visant à inverser l'augmentation du « seuil anabolique » pourrait permettre d'optimiser et d'allonger la stimulation anabolique pendant la période post-prandiale. Cela nécessite la connaissance des facteurs impliqués et responsables de l'augmentation de ce « seuil anabolique ». Les causes peuvent être multiples et spécifiques pour chaque état catabolique. Cependant, la plupart de ces situations ont en commun une augmentation de l'état inflammatoire.

En ce qui concerne le vieillissement , les niveaux de marqueurs de l'inflammation, comme l'interleukine -6 (IL6) et la protéine C réactive (CRP), augmentent légèrement, et ces niveaux plus élevés sont corrélés avec l'incapacité et la mortalité chez l'homme (Harris *et al*., 1999 ; Bautmans *et al*., 2005). Même si l'augmentation est modérée, des niveaux plus élevés de cytokines et de CRP augmentent le risque de perte de la force musculaire (Schaap *et al*., 2006) et sont en corrélation avec la masse musculaire plus faible chez les personnes âgées en bonne santé (Visser *et al*., 2002). Nous avons récemment montré que le développement d'une inflammation de bas grade influençait négativement les effets anabolisants de la prise alimentaire sur le métabolisme des protéines musculaires et que la prévention pharmacologique de cet état inflammatoire a réussi à préserver la masse musculaire chez le rat (Balage *et al*., 2010 ; Rieu *et al*., 2009). Une re-sensibilisation de la synthèse des protéines musculaires aux acides aminés pourrait être également réalisée avec d'autres nutriments tels que les antioxydants (pour protéger l'altération des protéines) (Marzani *et al*., 2008 ; Mosoni *et al*., 2010), mais il n'est pas encore connu si ces supplémentations peuvent être efficaces dans la préservation de la masse musculaire. Fait intéressant, Smith *et al*. (2011) ont testé la supplémentation en acides gras n-3 polyinsaturés pour augmenter la sensibilité du métabolisme des protéines musculaires à des facteurs anabolisants (acides aminés et insuline) en ciblant la fluidité de la membrane cellulaire chez des volontaires âgés. Même s'ils ont obtenu une re-sensibilisation de la voie de signalisation de mTOR avec les acides gras n-3, on ne sait pas si la diminution du «seuil anabolique » a été assez suffisamment importante pour se traduire en accrétion protéique prandiale et préserver ainsi la masse musculaire à long terme.

Conclusions et perspectives

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution progressive de la masse musculaire appelée sarcopénie qui limite l'autonomie des personnes âgées et les fragilise également contre les agressions extérieures. Ceci a pour effet de prolonger les périodes de convalescence, d'augmenter les coûts d'hospitalisation et d'augmenter la dépendance des individus vieillissants. Un des mécanismes responsable de cette fonte musculaire est la perte d'efficacité de la prise alimentaire qui ne permet plus de pallier les pertes post-absorptives de muscle. Cette altération est expliquée par une diminution de la sensibilité du muscle squelettique aux acides aminés. Cependant, si l'apport en acides aminés est augmenté, notamment si la cinétique d'apparition des acides aminés alimentaires est renforcée, cette altération peut être corrigée. Des stratégies nutritionnelles sont donc possibles pour limiter et ralentir la sarcopénie :

1. Maintenir l'apport protéique chez la personne âgée,
2. Modifier la répartition de cet apport au court de la journée,
3. Favoriser l'ingestion des protéines à digestion rapide. Parmi celles-ci figurent les protéines solubles du lait
4. Augmenter l'apport en certains acides aminés comme la leucine.
5. Optimiser la matrice alimentaire dans laquelle les protéines sont ingérées.
6. Optimisation de l'effet anabolique des protéines alimentaires avec la supplémentation d'autres nutriments.

Perspectives pour la recherche:

La relevance de la combinaison de plusieurs nutriments associés à la supplémentation en protéines des sujets âgés reste encore à démontrer quant à l'amélioration de la masse musculaire. De plus, il est aujourd'hui bien admis que la fonctionnalité musculaire (force, puissance ou fatigabilité) est aussi importante que la masse musculaire elle-même. De ce fait, même si l'impact de certaines stratégies nutritionnelles reste négatif sur le volume musculaire, ceci ne présage pas d'une non-efficacité sur les

performances musculaires. Aujourd'hui très peu d'études se sont intéressées à ce volet fonctionnalité. De plus, la sarcopénie associée au vieillissement peut également résulter de la perte de la capacité des individus à pouvoir récupérer la masse musculaire perdue aux cours de maladies, d'alitement ou de périodes de mal- ou sous-nutrition. Les stratégies nutritionnelles mentionnées ci-dessus devraient également être testées dans ce genre de situations à la fois en termes d'efficacité de récupération de la masse musculaire mais aussi en terme de récupération de fonctionnalité. (Magne *et al*., 2011, 2012, 2013 ; Martin *et al*., 2013 ; Savary-Auzeloux *et al*., 2013).

Références bibliographiques:

Arnal M.A., Mosoni L., Boirie Y., Gachon P., Genest M., Bayle G., Grizard J., Arnal M., Antoine J.M., Beaufrère B., Patureau-Mirand P., 2000. Protein turnover modifications induced by the protein feeding pattern still persist after the end of the diets. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 278, E902-E909.

Arnal M.A., Mosoni L., Boirie Y., Houlier M.L., Morin L., Verdier E., Ritz P., Antoine J.M., Prugnaud J, Beaufrère B., Patureau-Mirand P., 1999. Protein pulse feeding improves protein retention in elderly women. American Journal of Clinical Nutrition 69, 1202-1208.

Arnal M.A., Mosoni L., Boirie Y., Houlier M.L., Morin L., Verdier E., Ritz P., Antoine J.M., Prugnaud J., Beaufrère B., Patureau-Mirand P., 2000. Protein feeding pattern does not affect protein retention in young women. Journal of Nutrition 130, 1700-1704

Arnal M.A., Mosoni L., Dardevet D., Ribeyre M.C., Bayle G., Prugnaud J., Patureau-Mirand P., 2002. Pulse protein feeding pattern restores stimulation of muscle protein synthesis during the feeding period in old rats. Journal of Nutrition 132, 1002-1008.

Balage M., Averous J., Remond D., Bos C., Pujos-Guillot E., Papet I., Mosoni L., Combaret L., Dardevet D., 2010. Presence of low-grade inflammation impaired postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats. Journal of Nutritional Biochemistry 21, 325-331.

Barbé F., Ménard O., Le Gouar Y., Buffière C., Famelart M.H., Laroche B., Le Feunteun S., Dupont D., Rémond D., 2013.The heat treatment and the gelation are strong determinants of the kinetics of milk proteins digestion and of the peripheral availability of amino acids. Food Chem 15;136(3-4), 1203-1212.

Bautmans I., Njemini R., Lambert M., Demanet C., Mets T., 2005. Circulating acute phase mediators and skeletal muscle performance in hospitalized geriatric patients. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 60, 361-367.

Boirie Y., Dangin M., Gachon P., Vasson M.P., Maubois J.L., Beaufrère B., 1997. Slow and fast dietary proteins differently modulate postprandial protein accretion. Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA 94, 14930-14935.

Boirie Y., Gachon P., Beaufrère B., 1997. Splanchnic and whole-body leucine kinetics in young and elderly men. American Journal of Clinical Nutrition 65, 489-495.

Boirie Y., Gachon P., Corny S., Fauquant J., Maubois J.L., Beaufrère B., 1996. Acute postprandial changes in leucine metabolism as assessed with an intrinsicallylabeled milk protein. American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism 271, E1083-E1091.

Bouillanne O., Curis E., Hamon-Vilcot B., Nicolis I., Chrétien P., Schauer N., Vincent J.P., Cynober L., Aussel C., 2013. Impact of protein pulse feeding on lean mass in malnourished and at-risk hospitalized elderly patients: a randomized controlled trial. Clin Nutr 32, 2, 186-192

Combaret L., Dardevet D., Rieu I., Pouch M.N., Bechet D., Taillandier D., Grizard J., Attaix D., 2005. Aleucine-supplemented diet restores the defective postprandial inhibition of proteasome-dependent proteolysis in aged rat skeletal muscle. Journal of Physiology-London 569, 489-499.

Dangin M., Guillet C., Garcia-Rodenas C., Gachon P., Bouteloup-Demange C., Reiffers-Magnani K., Fauquant J., Ballevre O., Beaufrere B., 2003. The rate of protein digestion affects protein gain differently during aging in humans. Journal of Physiology, London 549, 635-644.

Dardevet D., Rémond D., Peyron M.A., Papet I., Savary-Auzeloux I., Mosoni L., 2012. Muscle wasting and Resistance of Muscle Anabolism: The “Anabolic Threshold Concept” for Adapted Nutritional Strategies during Sarcopenia. Special Issue “Skeletal Muscle Physiology” – The Scientific World Journal Volume 2012, Article ID 269531

Dardevet D., Sornet C., Balage M., Grizard J.,2000. Stimulation of in vitro rat muscle protein synthesis by leucine decreases with age. Journal of Nutrition 130, 2630-2635.

Dardevet D., Sornet C., Bayle G., Prugnaud J., Pouyet C., Grizard J., 2002. Postprandial stimulation of muscle protein synthesis in old rats can be restored by a leucine-supplemented meal. Journal of Nutrition 132, 95-100.

Harris T.B., Ferrucci L., Tracy R.P. et al., 1999.Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. Am J Med 106, 506-512.

Katsanos C.S., Kobayashi H., Sheffield-Moore M., Aarsland A., Wolfe R.R., 2005. Aging is associated with diminished accretion of muscle proteins after the ingestion of a small bolus of essential amino acids. American Journal of Clinical Nutrition 82, 1065-1073.

Lacroix M., Bos C., Léonil J., Airinei G., Luengo C., Daré S., Benamouzig R., Fouillet H., Fauquant J., Tomé D., Gaudichon C., 2006. Compared with casein or total milk protein, digestion of milk soluble proteins is too rapid to sustain the anabolic postprandial amino acid requirement. Am J Clin Nutr. 84, 5, 1070-1079

Magne H., Savary-Auzeloux I., Vazeille E., Claustre A., Listrat A., Santé-Lhoutellier V., Gatellier P., Attaix D., Dardevet D., Combaret, L., 2011. Lack of muscle recovery after immobilization in old rats does not result from a defect in normalization of the ubiquitin-proteasome and the caspase-dependent apoptotic pathways J. Physiology-London 589, 3, 511–524

Magne H., Savary-Auzeloux I., Migné C., Peyron M.A., Combaret L., Rémond D., Dardevet D., 2012. Contrarily to whey and high protein diets, dietary free leucine supplementation cannot reverse the lack of recovery of muscle mass after prolonged immobilization during ageing. Journal of Physiology-London, 590, 8, 2035–2049

Magne H., Savary-Auzeloux I., Migné C., Peyron M.A., Combaret L., Mosoni L., Rémond D., Dardevet D., 2013. During ageing, unilateral casting induced a generalized muscle mass loss during rehabilitation prevented by a whey or a high protein diet but not a free leucine. PlosOne, 27, 8, 8, e70130. doi: 10.1371/journal.pone.0070130.2013

Martin V., Ratel S.,Siracusa J.,Leruyet P.,Savary-Auzeloux I.,Combaret L., Guillet C., Dardevet D., 2013. Leucine-rich proteins are more efficient than casein in the recovery of muscle functional properties following a casting induced muscle atrophy. PlosOne19, 8, 9, e75408 doi: 10.1371/journal.pone.0075408

Marzani B., Balage M., Venien A., Astruc T., Papet I., Dardevet D., Mosoni L., 2008. Antioxidant supplementation restores defective leucine stimulation of protein synthesis in skeletal muscle from old rats. Journal of Nutrition 138, 2205-2211.

Mosoni L., Balage M., Vazeille E., Combaret L., Morand C., Zagol-Ikapitte I., Boutaud O., Marzani B., Papet I., Dardevet D., 2010. Antioxidant supplementation had positive effects in old rat muscle, but through better oxidative status in other organs. Nutrition 26, 1157-1162.

Mosoni L., Houlier M. L., PatureauMirand P., Bayle G., Grizard J., 1993. Effect of amino acids alone or with insulin on muscle and liver protein synthesis in adult and old rats. American Journal of Physiology 264, E614-E620.

Remond D., Machebeuf M., Yven C., Buffiere C., Mioche L., Mosoni L., Patureau Mirand P., 2007. Postprandial whole-body protein metabolism after a meat meal is influenced by chewing efficiency in elderly subjects. American Journal of Clinical Nutrition 85, 1286-1292.

Rieu I., Sornet C., Grizard J., Dardevet D., 2004. Glucocorticoid excess induces a prolonged leucine resistance on muscle protein synthesis in old rats. ExpGerontol 39, 1315-1321.

Rieu I., Balage M., Sornet C., Debras E., Ripes S., Rochon-Bonhomme C., Pouyet C., Grizard J., Dardevet D., 2007. Increased availability of leucine with leucine-rich whey proteins improves postprandial muscle protein synthesis in aging rats. Nutrition 23, 323-331.

Rieu I., Balage M., Sornet C., Giraudet C., Pujos E., Grizard J., Mosoni L., Dardevet D., 2006. Leucine

supplementation improves muscle protein synthesis in elderly men independently of hyperaminoacidaemia. Journal of Physiology-London 575, 305-315.

Rieu I., Magne H., Savary-Auzeloux I., Averous J., Bos C., Peyron M.A., Combaret L., Dardevet D., 2009. Reduction of low grade inflammation restores blunting of postprandial muscle anabolism and limits sarcopenia in old rats. Journal of Physiology 587, 5483-5492.

Rieu I., Sornet C., Bayle G., Prugnaud J., Pouyet C., Balage M., Papet I., Grizard J., Dardevet D., 2003. Leucine-supplemented meal feeding for ten days beneficially affects postprandial muscle protein synthesis in old rats. Journal of Nutrition 133, 1198-1205

Savary-Auzeloux I., Magne H., Migné C., Oberli M., Breuilé D., Faure M., Vidal K., Perrot P., Combaret L., Rémond D., Dardevet D., 2013. A sequential dietary supplementation in leucine and antioxidants accelerates muscle mass recovery after immobilization in adult rats. PlosOne, 2013 (in press),

Schaap L.A., Pluijm S.M.F., Deeg D.J.H., Visser M., 2006. Inflammatory markers and loss of muscle mass (Sarcopenia) and strength. Am J Med,119, U82-U90.

Smith G.I., Atherton P., Reeds D.N. *et al*., 2011. Dietary omega-3 fatty acid supplementation increases the rate of muscle protein synthesis in older adults: a randomized controlled trial. Am J ClinNutr 93, 402-412.

Verhoeven S., Vanschoonbeek K., Verdijk L.B., 2009. Long-term leucine supplementation does not increase muscle mass or strength in healthy elderly men.Am J Clin Nutr 89, 1468–1475.

Vianna D., Resende G.F., Torres-Leal F.L., Pantaleão L.C., Donato J.Jr, Tirapegui J., 2012. Long-term leucine supplementation reduces fat mass gain without changing body protein status of aging rats. Nutrition 28, 2, 182-189

Visser M., Pahor M., Taaffe D.R. et al., 2002.Relationship of interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha with muscle mass and muscle strength in elderly men and women: The health ABC study. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 57, M326-M332.

Zéanandin G., Balage M., Schneider S.M., Dupont J, Mothe-Satney I., Dardevet D., 2012. Long-term leucine-enriched diet increases adipose tissue mass without affecting skeletal muscle mass and overall insulin sensitivity in old rats. Age 34, 2, 371-387