

**Efficacité des
Régimes d'Épargne Protidique
(Very Low Calorie Diet)**

Revue de la bibliographie



Avril 2010

Préambule

Objectif du rapport

Cette recherche bibliographique a pour objectif de faire le point sur l'efficacité des VLCD sur :

- la perte poids,
- le maintien du poids perdu, et les méthodes permettant d'atteindre cet objectif,
- les améliorations constatées suite au suivi d'une VLCD sur les facteurs de risques liés au surpoids et à l'obésité,

à partir des publications scientifiques récentes parues depuis 2005.

Mode opératoire de la recherche

La recherche a été réalisée à l'aide des moteurs de recherche Medline, INIST et Science Direct, à partir des mots clés suivants sur la période de 2005 à 2010 :

- « Very Low Calorie Diets »,
- « Very Low Energy diet »,
- « High protein diet ».

Sur 100 articles identifiés par les moteurs de recherche,

- 68 articles ont été sélectionnés,
- 23 articles ont été exclus car ils ne cadraient pas avec le sujet (études chez l'enfant, régimes riches en protéines mais modérément hypocaloriques ou riches en graisses, étude sur des snacks hyperprotéinés et sur des repas protéinés, effet satiétogène des protéines,...),
- 4 articles n'ont pas pu être obtenus.

Finalement, 41 articles ont été conservés dont 3 articles sont des revues (Baker S. et al., 2009 ; Turk M.W. et al., 2009 ; Tsai A.G. et al., 2006) avec des références antérieures à 2005, et 1 article est un cas clinique très anecdotique (Sumithran P. et al., 2008).

Il est important de noter que parmi les articles conservés, la VLCD n'est pas toujours le principal sujet d'étude mais parfois seulement un outil d'amaigrissement utilisé par les chercheurs pour obtenir 5 à 10 % de perte de poids dans l'optique d'autres recherches (étude des hormones, métabolismes, marqueurs d'inflammation, LDL, protéines du muscle squelettique,...). Leurs données ne sont donc pas toujours complètes.

Résumé des principales données

L'efficacité des Régimes d'Épargne Protidique (ou VLCD en anglais, pour Very Low Calorie Diet) en termes de perte de poids (perte de masse grasse et maintien de masse maigre) et d'amélioration des co-morbidités est confirmée dans une quarantaine d'études publiées entre 2005 et 2010. Après 8 semaines, les VLCD (600-800 kcal / jour) conduisent à une perte de poids de 11.4 % caractérisée par une épargne de la masse maigre et une perte accrue de la masse grasse (- 12 %). Ces régimes prouvent ainsi leur supériorité face aux simples conseils nutritionnels ou d'exercices physiques, face aux régimes hypocaloriques ainsi que vis-à-vis des traitements pharmacologiques.

Au-delà de leurs effets connus sur la glycémie et l'insulinémie, ils présentent l'avantage de réduire la pression artérielle et d'améliorer le profil lipidique des sujets (diminution des triglycérides, du cholestérol total et du LDL-cholestérol) lorsque la perte de poids atteint 10 %. Des études plus spécifiques montrent aussi qu'ils rétablissent la fonction cardiaque et diminuent l'incidence du syndrome métabolique. Leur intérêt dans le cadre du traitement des apnées du sommeil est aussi de plus en plus étudié. Une perte de 5 kg et une réduction de 5 cm de tour de taille sont associées à une réduction de 2 à 2.5 événements d'apnées hypopnées par heure. Par ailleurs, les VLCD améliorent la stéatose hépatique non alcoolique des sujets obèses en réduisant l'infiltration graisseuse du foie et par conséquent son volume, corrigeant ainsi les dosages des enzymes hépatiques.

Le maintien de l'ensemble de ces effets sur le long terme a été contesté dans plusieurs études antérieures à 2005. Des études récentes sont parvenues à déterminer les raisons du regain de poids observé et à proposer des stratégies efficaces à mettre en place dès l'arrêt de la VLCD. Parmi celles-ci, la réintroduction progressive de l'alimentation sur une période de 6 semaines et l'association d'un régime modérément hypocalorique (1800 kcal / jour) à un apport élevé en protéines (18 à 30 % de l'apport énergétique soit une supplémentation de 30 à 50 g de protéines / jour) conduisent aux résultats les plus intéressants.

Un autre sujet longtemps débattu est celui de l'innocuité des REP. Les études récentes rapportent qu'aucun effet secondaire sérieux n'a été observé au cours des VLCD les plus longues (12 semaines). Quant à leur effet sur le rein, une étude publiée par l'Association Américaine de Diététique en Avril 2010 montre que la fonction rénale n'est pas modifiée par la consommation d'un régime riche en protéines (35 % de protéines soit 124 g / j) pendant 1 an chez les sujets dont la fonction rénale est normale. Le rapport de l'AFSSA sur les protéines (2007) concluait également que les effets délétères sur le rein ne concernent que les sujets à risque, notamment les sujets âgés vis-à-vis de la filtration glomérulaire.

Sommaire

I-	Introduction	1
II-	Efficacité des VLCD sur la perte de poids	2
a.	La perte de poids au cours des VLCD.....	2
b.	Les VLCD comparées à d'autres stratégies d'amaigrissement.....	6
i.	VLCD 450 kcal / jour versus VLCD 800 kcal / jour.....	6
ii.	VLCD 600 kcal / jour versus jeûne total ou régime hypocalorique 1240 kcal / jour	6
iii.	VLCD versus régime hypocalorique seul ou avec Orlistat ou Sibutramine.....	7
iv.	« VLCD et suivi nutritionnel » versus « conseils nutritionnels et d'activité physique ».....	8
v.	VLCD versus « exercices seuls » ou « exercices + VLCD »	8
III-	La modification des co-morbidités après les VLCD	10
a.	Réduction de la glycémie	10
b.	Réduction des facteurs de risques cardiovasculaires	11
c.	Diminution des apnées du sommeil.....	13
d.	Réduction de la stéatose.....	14
IV-	Les stratégies de maintien de poids après les VLCD	15
a.	VLCD seule.....	15
b.	VLCD suivie d'une supplémentation protéinée	16
c.	VLCD suivie d'activité physique	18
d.	VLCD suivie d'un traitement pharmacologique.....	18
e.	VLCD suivie d'un programme de réapprentissage alimentaire.	22
V-	Innocuité des VLCD.....	23
VI-	Conclusion.....	24
VII-	Références bibliographiques.....	25
VIII-	Liste des abréviations	29

I- Introduction

Les Very Low Calorie Diet (VLCD) ou Régimes d'Épargne Protidique (REP) à très basse teneur calorique, caractérisés par des apports caloriques quotidiens compris entre 400 et 800 kcal / jour, des apports protéiques compris entre 0.8 et 1.5 g de protéines / kg de poids corporel, et des apports limités en glucides, sont connus depuis les années 1990. Ils ont été proposés aux patients obèses pour lesquels les régimes hypocaloriques traditionnels donnaient des résultats décevants.

De nombreuses études ont été publiées sur l'efficacité de ces VLCD dès le début de leur utilisation. Elles ont montré que les VLCD induisaient, chez le sujet obèse, une perte de poids plus rapide et plus importante que les régimes standards tout en préservant leur masse maigre, grâce aux apports protéiques quotidiens élevés et aux apports glucidiques limités, permettant l'induction de la cétose.

Par la suite, les études se sont intéressées aux effets sur le maintien de la perte de poids à plus long terme. Si quelques publications ont rapporté des effets décevants à moyen et long terme, trois revues parues entre 1999 et 2001 ont révélé que les VLCD étaient associées à une meilleure maintenance de la perte de poids sur le long terme que les régimes conventionnels (Ayyad C. & Andersen T., 1999 ; Astrup A. & Rossner S., 2000 ; Anderson J.W. et al., 2001). Entre 2001 et 2010, une seule revue de synthèse est parue sur le sujet.

L'objectif de ce dossier est donc de faire un état des lieux des publications récentes sur l'utilisation des VLCD, sur leur efficacité en termes de perte de poids et d'amélioration des co-morbidités et sur leur innocuité. Le maintien de la perte de poids étant le point sensible de toutes les méthodes d'amaigrissement, ce dossier a également pour mission d'analyser les publications portant sur les différentes stratégies de maintien de poids testées après une VLCD. Seules les publications parues depuis l'année 2005 jusqu'à nos jours ont été prises en compte.

II- Efficacité des VLCD sur la perte de poids

a. La perte de poids au cours des VLCD

Vingt-cinq articles fournissent des informations concernant les apports caloriques des VLCD ou VLED (Very Low Energy Diet) utilisées, la durée du traitement et la perte de poids (en kg et en % de poids initial). Dix articles fournissent en plus de ces données une information sur la masse grasse et parfois sur la masse maigre perdues. Le tour de taille est plus facilement mentionné (18 articles). Les données de ces 25 articles sont résumées dans le tableau 1.

• *Perte de poids corporel*

Près de la moitié des études répertoriées utilise un apport calorique inférieur à 600 kcal / jour, sur une durée variable comprise entre 3 et 12 semaines, avec, dans la moitié des cas, une période supérieure à 8 semaines. Le pourcentage de perte de poids, par rapport au poids initial, varie de 8 à 21 % selon la durée du traitement. Il est en moyenne de 1.8 % par semaine.

→ Si nous considérons uniquement les VLCD apportant de 450 à 600 kcal / jour, et d'une durée de 8 semaines, le pourcentage de perte de poids est de 13.7 %.

Les autres études répertoriées (voir tableau 1) sont conduites avec des VLCD apportant 600 à 800 kcal / jour. Ces VLCD sont suivies en moyenne pendant 8 ou 12 semaines. Le pourcentage de perte de poids initiale obtenu varie de 8.8 à 16.5 %. Il est en moyenne de 1.19 % par semaine.

→ Si nous considérons uniquement les VLCD apportant entre 600 et 800 kcal / jour, et d'une durée de 8 semaines, le pourcentage de perte de poids initiale est de 11.4 %.

• *Perte de masse grasse et masse maigre*

Onze études fournissent des données sur les variations de composition corporelle au cours d'une VLCD (cf tableau 1). Les résultats sont très variables d'une étude à l'autre.

La perte de masse grasse est en moyenne de 17 % après 6 à 8 semaines de VLCD apportant moins de 600 kcal / j, et de 12 % après 8 à 12 semaines de VLCD apportant entre 600 et 800 kcal / jour. L'évolution des tissus adipeux viscéral et sous-cutané a été mesurée

dans une étude chez des sujets atteints d'obésité morbide (Colles S. et al., 2006). Celle-ci rapporte une réduction de 16.9 % du tissu adipeux viscéral et de 17.7 % du tissu adipeux sous-cutané (mesurés par IRM).

L'évolution de la masse maigre a été analysée dans le cadre d'une étude comparative. Celle-ci rapporte une perte de masse maigre plus importante lorsque la VLCD est de 450 kcal / jour (1.7 %) par rapport à une VLCD de 800 kcal / jour (0 %) (Lin W.Y. et al., 2009).

• **Réduction du tour de taille**

Dix huit études fournissent des données concernant le tour de taille (Heinonen M.V. et al., 2009 ; Lin W.Y. et al., 2009 ; Colles S.L. et al., 2006 ; Haugaard S.B. et al., 2009 ; Vogels N. et al., 2005 et 2007 ; Linna M.S. et al., 2007 ; Hursel R. et al., 2009 ; Claessens M. et al., 2009 ; Delbridge E. et al., 2009 ; Christiansen T. et al., 2009 ; Madsen E.L. et al., 2008 ; Richelsen B. et al., 2007 ; Johansson K. et al., 2009 ; Tuomilehto H.P. et al., 2009 ; Barnes M. et al., 2009 ; Erondou N. et al., 2007 ; Lejeune M.P. et al., 2005). Elles rapportent une réduction de 1 à 2 cm de tour de taille par semaine de VLCD.

• **Effet de l'histoire pondérale antérieure sur l'efficacité des VLCD**

Une étude se démarque des autres par l'analyse de l'histoire pondérale antérieure des sujets avant leur entrée dans un programme d'amaigrissement réalisé par une VLCD (Hart K.E. et al., 2005). Il semble, d'après les auteurs, que la perte de poids soit supérieure chez les sujets obèses n'ayant jamais eu de « yoyo » pondéral avant leur entrée dans l'étude par rapport à ceux qui en ont déjà connu. La perte de poids est de 21.1 kg chez les premiers contre 9.7 kg chez les seconds. Leur moindre implication dans le suivi du régime (quel qu'il soit) semble expliquer leur moindre perte de poids. Les auteurs suggèrent d'adapter le programme d'amaigrissement à ces patients et de leur apporter un suivi particulier aussi bien durant la phase de perte de poids que durant la phase de maintien. Ils proposent d'opter pour une approche graduelle et structurée comme c'est le cas dans le traitement des dépendances.

→ Une VLCD apportant entre 600 et 800 kcal / jour, d'une durée de 8 semaines permet une perte de poids moyenne de 11.4 %, une perte de masse grasse de 12 % et un maintien de la masse maigre. Une réduction de 1 à 2 cm de tour de taille par semaine est rapportée.

Une VLCD plus restrictive (moins de 600 kcal / jour) n'apporte pas de bénéfice supplémentaire sur la perte de poids.

Tableau 1 : Récapitulatif des 25 études avec données de perte de poids.

Etude	Nb sujets	IMC	Traitement	Perte poids moyenne \pm SD (kg)	% de changement de poids	Perte de masse grasse ou masse maigre (% ou kg)
Heinonen MV 2009	35	> 30	800 kcal / j Nutrilett, 8 sem	14.8 \pm 0.8	14.50 %	
Hong K 2005	304	> 30	500-800 kcal / j, 12 sem	21 à 23	9-10 %	- 1.5 à - 2 % de MG chez sujets sans SM et - 6 à - 7 % MG chez ceux avec SM
Lin WY 2009	132	> 30	450 ou 800 kcal / j Nestlé, 12 sem	8.4	9 %	- 20 % de MG 0 % de MM qd VLCD 800 et - 17.7 % de MG et -1.7 % de MM qd VLCD 450
Hart KE 2005	66	> 30	420 kcal / j Optifast, 8 sem	9.7 kg si yoyo pondéral antérieur et 21.1 kg sans yoyo pondéral antérieur		
Hammer S 2008	12 diab	> 30	450 kcal / j Modifast, 16 sem	IMC passe de 35.6 à 27.5		
Wu CH 2009	33	> 30	450 ou 800 kcal / j Modifast ou Optifast, 12 sem et 1200 kcal / j, 12 sem	14.1 \pm 1.2	15.10 %	- 7.8 % de MG
Siervo M 2010	6	> 30	600 kcal / j, 3 sem		8.6 \pm 1.1 %	
Colles SL 2009	32 morbides avant chir. gastrique	> 40	450 kcal / j Optifast, 12 sem	14.8 \pm 7.2	10.60 %	- 16.9 % du tissu adipeux viscéral et - 17.7 % du tissu adipeux sous-cutané
Haugaard SB 2009	9	> 30	600-800 kcal / j Nutrilett, 8 sem	9.7 \pm 1.6	9.37 %	- 14.06 % de MG et - 5 % MM
Moreno O 2006	67	> 40	458 kcal / j 4 sem ou 800 kcal / j, 12 sem Modifast	9.2 et 8.7	7.2 % et 6.8 %	
Vogels N 2007	103	> 30	500 kcal / j Modifast, 6 sem	7.2 \pm 3.1	8.16 %	- 14.3 % de MG et - 3 % MM
Linna MS 2007	68	> 30	500 kcal / j Nutrilett, 8 sem	14.5 \pm 4.2	14 %	- 28 % de MG
Hursel R 2009	80	> 30	500 kcal / j Modifast, 4 sem	7 \pm 1.6	8.2 \pm 2 %	

Etude	Nb sujets	IMC	Traitement	Perte poids moyenne \pm SD (kg)	% de changement de poids	Perte de masse grasse ou masse maigre (% ou kg)
Claessens M 2009	48	> 27	500 kcal / j Modifast, 6 sem	9.4 \pm 2.3	9.70 %	- 18078 % de MG et - 3.16 % de MM
Delbridge E 2009	141	> 27	500 kcal / j Optifast, 12 sem	16,5 \pm 0,5	14,70 %	- 12 kg MG et - 3,4 kg MM
Christiansen T 2009	54	> 30	600 kcal / j Nupo, 8 sem	12,3	11 %	
Madsen EL 2008	93	> 30	800 kcal / j Modifast, Nutrilett, 8 sem	14,3 \pm 4,5	13 %	
Richelsen B 2007	383	> 30	600-800 kcal / j Modifast, Nutrilett, 8 sem	14,3 \pm 2,0	13 %	
Jazet IM 2007	18 diab	> 30	450 kcal / j Modifast, 4 sem	11,7 \pm 0,7	10,47 %	
Johansson K 2009	30	> 30	550 kcal / j Cambridge Diet, 7 sem	18,7 \pm 4,1	16,50 %	- 7 % MG
Tuomilehto HP 2009	35	> 28	600-800 kcal / j Nutrilett, Modifast, Nutrifast, Naturdietet, 12 sem	10,7 \pm 6,5	10,60 %	
Barnes M 2009	12	> 30	600 kcal / j Optifast, 8 sem	12,3 \pm 9,6	12,9 \pm 7,7 %	
Mathus-Vliegen EMH 2005	189	> 30	480 kcal / j Modifast, 12 sem	15,2 \pm 4,0	14,5 \pm 3,2 %	
Gripeteg L 2010	123	> 30	500-800 kcal / j Modifast, Nutrilett, Cambridge diet, 12 sem	20	16,5 \pm 3,7 %	
Haugaard SB 2007	13	> 30	600-800 kcal / j , 8 sem	9,3 \pm 1,1 kg	8,8 \pm 1,1 %	5,9 \pm 0,9 kg

b. Les VLCD comparées à d'autres stratégies d'amaigrissement

Sept articles comparent l'emploi de VLCD à différentes méthodes de perte de poids (Moreno O. et al., 2006 ; Wu C.H. et al., 2009 ; Tuomilehto H.P. et al., 2009 ; Lin W.Y. et al., 2009 ; Siervo M. et al., 2010 ; Christiansen T. et al., 2009 et 2010). Six études sur sept concluent à la supériorité des VLCD. Une étude est en faveur du régime hypocalorique mais elle est réalisée dans des conditions très particulières.

i. VLCD 450 kcal / jour versus VLCD 800 kcal / jour

Comme rapporté précédemment, Lin W.Y. et ses collaborateurs (2009) montrent qu'après 12 semaines de VLCD, la perte de poids est sensiblement la même entre une VLCD apportant 450 kcal / jour (9.14 % du poids initial) et une VLCD apportant 800 kcal / jour (8.98 %) soit, respectivement, une perte de 8.37 kg contre 8.42 kg. Les différences de tour de taille (TT) et de tour de hanche (TH) ne sont pas significativement différentes (TT : - 8.87 % contre - 9.12 % et TH : -6.08 contre -6.51 %, respectivement). Cette étude ne note pas de différence significative de perte de masse grasse entre les deux VLCD (10.5 % contre 13.1 %, mais non significatif)

Moreno O. et son équipe (2006) comparent aussi ces deux VLCD et concluent qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux apports caloriques sur la perte de poids (7.2 % pour 450 kcal / jour versus 6.8 % pour 800 kcal / jour), la glycémie, la pression artérielle et l'index d'insulino-résistance. En revanche, les sujets sous VLCD apportant 450 kcal / jour montrent une chute plus élevée de leur cholestérol total (- 37.7 vs - 8.1 mg/jour) et de leur triglycéridémie (- 54.4 vs - 2.5 mg/dl). Cependant, ils présentent aussi plus d'effets secondaires (asthénie, arythmie cardiaque).

→ Il n'y a donc pas de bénéfice sur la perte pondérale à imposer une VLCD de 450 kcal / jour par rapport à une VLCD de 800 kcal / jour.

ii. VLCD 600 kcal / jour versus jeûne total ou régime hypocalorique 1240 kcal / jour

Servio M. et al (2010) ont comparé 6 jours de jeûne total à 11 jours de VLCD apportant 600 kcal / jour, et à 21 jours de régime hypocalorique apportant 1240 kcal / jour (LCD : Low Calorie Diet). Le but de ces travaux était l'étude de la redistribution des fluides corporels (eau

extracellulaire, masse grasse, eau intracellulaire) en fonction des méthodes d'amaigrissement employées. Après amaigrissement, les auteurs notent que la VLCD et le régime hypocalorique mobilisent plus de masse grasse et occasionnent moins de perte d'eau intracellulaire que le jeûne total. La perte de poids finale et la perte de masse grasse obtenues sont supérieures avec 21 jours de LCD (- 12.8 kg et - 11.5 kg, respectivement) par rapport à 10 jours de VLCD (- 9.4 kg et - 8.8 kg) et 6 jours de jeûne (- 4.7 kg et - 4.7 kg, respectivement).

Toutefois, la comparaison de ces méthodes est particulière puisque le régime hypocalorique (1240 kcal / jour) est deux fois plus long que la VLCD.

iii. VLCD versus régime hypocalorique seul ou avec Orlistat ou Sibutramine

Une étude compare 6 mois de VLCD (3 mois à 500 kcal / jour et 3 mois à 1200 kcal / jour) à 6 mois de régime hypocalorique (déficit de 500 kcal / jour) seul ou avec Orlistat 1 (120 mg, 3 fois/jour), ou Sibutramine 2 (10 ou 15 mg / jour) (Wu C.H. et al., 2009). Les changements de poids et d'IMC (Indice de Masse Corporelle) obtenus sont supérieurs dans le groupe VLCD :

- moins 14 kg (soit 15.1% du poids initial) et moins 5.3 points d'IMC sous VLCD,
- moins 10.6 kg (soit 11.5 %) avec le régime hypocalorique combiné à l'Orlistat,
- moins 8.7 kg (soit 11.1 %) avec le régime hypocalorique seul,
- moins 9.6 kg (soit 10.2 %) avec le régime hypocalorique combiné à la Sibutramine.

Les auteurs ont, par ailleurs, mesuré la qualité de vie des sujets à l'aide du questionnaire de qualité de vie SF-36. L'amélioration de la qualité de vie n'est pas liée à la méthode de perte de poids mais à l'amplitude de cette perte. C'est ainsi qu'une perte de poids supérieure ou égale à 15 % du poids initial permet une amélioration de 5 des 8 dimensions de la qualité de vie : la fonction physique, les limitations dues à l'état physique, la douleur physique, l'état de santé général perçu et les limitations dues à l'état affectif. La VLCD remporte les meilleurs scores au terme des 6 mois de régime et elle seule améliore significativement l'état affectif tandis qu'une perte de moins de 5 % du poids initial n'améliore aucune des dimensions de la qualité de vie. Notons, que l'emploi de ces médicaments n'est pas dépourvu d'effets secondaires (selles huileuses, douleurs abdominales,...).

→ La VLCD est donc plus efficace que les traitements pharmacologiques sur la perte de poids et l'amélioration de la qualité de vie ressentie après la perte de poids.

¹Orlistat est un inhibiteur de lipase qui diminue l'absorption des graisses alimentaires par l'intestin.

²Sibutramine est une molécule qui supprime l'appétit en inhibant la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine et de la dopamine.

iv. « VLCD et suivi nutritionnel » versus « conseils nutritionnels et d'activité physique »

Une étude compare une VLCD (avec conseils nutritionnels et exercices physiques) à de simples conseils nutritionnels accompagnés de recommandations en matière d'exercices physiques (Tuomilehto H.P. et al., 2009).

Pour le groupe sous VLCD, les consultations médicales sont fixées toutes les 2 semaines. Durant ces consultations, le patient sous VLCD est pesé puis interrogé sur les effets secondaires ressentis et sur son adhésion au programme. Le médecin lui donne des conseils alimentaires et de style de vie. Il lui recommande la pratique d'exercices physiques et l'aide à modifier ses comportements alimentaires si cela est nécessaire. Après la VLCD, le patient consulte un médecin une fois par mois pour recevoir des conseils concernant son alimentation et les activités physiques à pratiquer.

Dans le cas du groupe sans VLCD, 2 consultations médicales sont fixées l'une à 3 mois et l'autre à 1 an. Au cours de ces consultations, les sujets sont pesés, mais ne reçoivent aucun conseil personnalisé.

La perte de poids obtenue après 12 semaines de VLCD (600-800 kcal / jour) est de 10.7 kg (10.6 % du poids initial) alors qu'elle est de 2.4 kg seulement (2.6 %) dans le groupe avec conseils nutritionnels et exercices physiques.

La VLCD est donc plus efficace que de simples conseils nutritionnels et d'exercices physiques. Si ces derniers ont pu permettre aux sujets du groupe sans VLCD de perdre un peu de poids (2.4 kg), l'absence de suivi médical ne leur a pas permis de soutenir leurs efforts sur la durée. Au contraire, le suivi médical personnalisé et la régularité des consultations proposées aux sujets sous VLCD leur a fourni l'encadrement nécessaire à la mise en place de nouvelles pratiques alimentaires et de nouveaux comportements. Ces données avaient été déjà mises en évidence par M. Larocque dans des études antérieures à 2005.

v. VLCD versus « exercices seuls » ou « exercices + VLCD »

Deux études d'une même équipe comparent une VLCD seule à des séances d'exercices physiques ou à une VLCD accompagnée d'exercices physiques (Christiansen T. et al., 2009 et 2010). Douze semaines d'exercices seuls sont comparées à « 8 semaines de VLCD + 4 semaines de régime hypocalorique » ou à « 8 semaines de VLCD + 4 semaines de régime

hypocalorique + des exercices ». Les exercices consistent en 60-75 minutes d'exercices aérobie supervisés trois fois par semaine (vélo, step, jogging) correspondant à 500 - 600 kcal dépensées.

Après 12 semaines, les résultats sont meilleurs dans les groupes « VLCD » et « VLCD + exercices » comparés au suivi d'exercices seuls : les pertes de poids sont de 12.3 % dans les programmes « VLCD » et « VLCD + exercices » contre 3.5 % dans le programme « exercices seuls ». La réduction du tour de taille est de 11.5 cm à 12.3 cm dans les deux premiers contre 5.3 cm dans le programme « exercices seuls ». Enfin, la réduction de la masse grasse est meilleure dans les programmes intégrant la VLCD (- 24 à - 30 % contre - 16 % quand exercice seul). C'est la masse adipeuse viscérale qui est la plus marquée par cette réduction de masse grasse. Les sujets qui perdent au moins 10 % de leur poids initial parviennent à réduire leur masse adipeuse viscérale de 30 %. Aucune différence n'est notée entre les groupes VLCD et VLCD + exercices.

L'exercice n'apporte donc pas de bénéfice supplémentaire à la VLCD en terme de perte de poids ni en terme de perte de masse grasse. En réalité, les auteurs expliquent que les effets bénéfiques de l'exercice sur la composition corporelle et sur les paramètres métaboliques sont masqués par les effets plus puissants de la VLCD.

La pratique d'exercices physiques ne doit pas, pour autant, être supprimée d'un programme d'amaigrissement car elle a un rôle indiscutable dans l'amélioration du bien-être du patient et dans la réappropriation de son corps.

→ Les VLCD sont plus efficaces sur la perte de poids que les traitements pharmacologiques, les conseils nutritionnels, l'exercice physique ou les régimes hypocaloriques d'une durée équivalente.

III- La modification des co-morbidités après les VLCD

a. Réduction de la glycémie

• *Chez les diabétiques de type 2*

Les effets favorables des VLCD sur la glycémie des sujets diabétiques sont rapportés dans trois études (Jazet I.M. et al., 2007 et 2008 ; Hammer S. et al., 2008).

Jazet I.M. et al (2007) notent une légère diminution de la glycémie à jeun ($- 0.27$ g / L) et de l'HbA1c ($- 0.3$ %) chez 18 obèses dès 30 jours de VLCD alors que les antidiabétiques ont été stoppés. Ces deux paramètres se maintiennent durant les 18 mois de suivi et bien que la plupart des patients (14) ait repris des antidiabétiques, les doses sont inférieures à celles prises avant le régime, en particulier en ce qui concerne l'insuline.

Dans une deuxième étude, les mêmes auteurs rapportent une franche diminution de la glycémie de 2.25 ± 0.09 g / L à 1.4 ± 0.09 g / L lorsque les sujets (10) perdent la moitié de leur surpoids (22 kg). Leur insulinémie est aussi nettement améliorée (de 22.9 ± 2 à 14.4 ± 1.2 mU / L). La VLCD améliore l'hyperglycémie dès le deuxième jour via une diminution de la production endogène de glucose (par le foie). Une réduction modérée du poids (8 kg) améliore seulement la sensibilité du foie à l'insuline tandis qu'une réduction plus marquée (22 kg) améliore la sensibilité à l'insuline du foie, du tissu adipeux et du muscle squelettique ainsi que tous les aspects du métabolisme du glucose (Jazet I.M. et al., 2008).

Hammer S. et coll. (2008) rapportent, quant à eux, une nette amélioration de la glycémie à jeun qui passe de 2.05 ± 0.1 g / L à 1.2 ± 0.1 g / L après 16 semaines de VLCD alors que les antidiabétiques ont été stoppés. Les niveaux d'HbA1c passent quant à eux de 7.9 ± 0.4 % à 6.3 ± 0.3 %.

• *Chez les sujets obèses sans mention de diabète*

Plusieurs autres études (Moreno O. et al., 2006 ; Tuomilehto H.P. et al., 2009 ; Lin W.Y. et al., 2009 ; Barnes M. et al., 2009 ; Colles S.L. et al., 2006 ; Hong K. et al., 2005 ; Richelsen B. et al., 2007 ; Heinonen M.V. et al., 2009 ; Haugaard S.B. et al., 2009 ; Claessens M. et al., 2009 ; Hursel R. et al., 2009) ont dosé la glycémie et l'insulinémie des sujets obèses (sans renseignement sur le statut diabétique) avant et après amaigrissement. Elles rapportent toutes

une nette diminution de la glycémie à jeun (- 0.1 à - 0.3 g / L) et de l'insulinémie (de -4 à -6 mU / L). Ces diminutions sont observées après 4 semaines de VLCD comme après 12 semaines.

→ Les effets des VLCD sur la glycémie sont rapides, principalement en raison de la restriction calorique. Une perte de poids marquée contribue à améliorer la glycémie par une augmentation de la sensibilité du foie et des organes périphériques à l'insuline. Chez les diabétiques, la VLCD et la perte de poids qu'elle induit permet de réduire, voire de stopper les doses d'antidiabétiques.

b. Réduction des facteurs de risques cardiovasculaires

Les VLCD produisent de multiples effets bénéfiques sur les paramètres métaboliques des sujets obèses.

• Réduction de la pression artérielle

L'ensemble des études rapporte une diminution de la pression artérielle systolique et diastolique. Cette diminution est d'autant plus marquée que l'obésité est importante (IMC proche de 40 kg / m²) et que le sujet est hypertendu (pression artérielle supérieure à 150 / 90 mmHg) comme le montrent Jazet I.M. et al 2007 et Colles S.L. et al., 2006 dans leurs travaux. Le Cheminant J.D. et al (2007) ajoutent qu'une perte de poids supérieure à 10 % du poids initial est plus efficace sur la diminution de la pression artérielle qu'une perte de poids inférieure à 10 %. Chez leurs patients, la perte de 22 kg sur 6 mois a permis à la pression systolique de passer de 152 ± 13 à 134 ± 15 mmHg et à la pression diastolique de passer de 95 ± 5 à 85 ± 12 mmHg.

• Amélioration du profil lipidique

Onze études fournissent des données sur les triglycérides ou le cholestérol (Barnes M. et al, 2009 ; Tuomilehto H.P. et al., 2009 ; Colles S.L. et al, 2006; Jaset I.M. et al, 2007 ; Lin W.Y. et al., 2009 ; Hong K. et al., 2005 ; Hammer S. et al., 2008 ; Lejeune M.P. et al., 2005 ; Delbridge E. et al., 2009 ; Claessens M. et al., 2009 ; Hursel R. et al., 2009 ; Linna M.S. et al., 2007).

D'après celles-ci, les triglycérides diminuent en moyenne de 35 % après une perte de poids de 10 %. Le cholestérol total et le LDL-cholestérol diminuent de 0.5-1.5 mmol / L et de 0.1/0.9 mmol / L respectivement. Une étude rapporte qu'une perte de poids de plus de 14 % permet également une diminution de 22 % du niveau de LDL-oxydés, considérés comme les plus athérogènes (Linna M.S. et al., 2007). Les données concernant le HDL-cholestérol sont

beaucoup plus variables d'une étude à une autre. Cinq études sur sept rapportent une légère diminution du HDL-cholestérol après la perte de poids.

• **Amélioration de la fonction cardiaque**

Une réduction de l'IMC après une VLCD de 16 semaines (IMC de 35.6 à 27.5 kg / m²) améliore également la fonction myocardique via une réduction du contenu en triglycérides du myocarde et une amélioration de la fonction diastolique du cœur (Hammer S. et al. 2008). Les auteurs observent une diminution favorable de la masse du ventricule gauche, influencée par la perte de poids mais aussi par l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Ils notent aussi un ralentissement du rythme cardiaque. Les auteurs rapportent enfin une réduction générale du dépôt ectopique des triglycérides dans les tissus autres que le tissu adipeux.

• **Réduction du syndrome métabolique**

L'étude de Hong K. et al. (2005) montre qu'à l'issue d'une perte de 9 à 10 % du poids initial, 39 % des sujets qui présentaient un syndrome métabolique avant l'intervention ne présentaient plus les critères cliniques du syndrome métabolique en raison de l'amélioration de leur pression artérielle, de leur glycémie et de leur profil lipidique (cholestérol et triglycérides). Les sujets avec les IMC les plus élevés présentaient les pertes de poids les plus importantes et l'amélioration la plus importante des composantes de leur syndrome métabolique.

L'amélioration de ces paramètres métaboliques (pression artérielle, glycémie, HbA1c, cholestérol et triglycérides) se maintiendrait dans la durée (18 mois) même chez les sujets ayant repris la moitié du poids perdu d'après Jazet I.M. al. (2007). Ceci laisse supposer un maintien dans le temps de la réduction du risque cardiovasculaire chez les sujets ayant suivi une VLCD.

→ Les VLCD permettent une franche amélioration des facteurs de risque cardiovasculaire à condition d'une perte de poids d'au moins 10 % du poids initial. Une amélioration de la fonction cardiaque et la réduction du syndrome métabolique sont aussi rapportées.

c. Diminution des apnées du sommeil

Trois études ont utilisé des VLCD dans le cadre de traitement des apnées du sommeil (Barnes M. et al., 2009 ; Tuomilehto H.P. et al., 2009 ; Johansson K. et al., 2009).

La première, sur un petit échantillon de 12 sujets obèses (IMC de 36 kg / m²) avec index d'apnées hypopnées (A.H.) modéré de 24.6, ne parvient pas à montrer d'amélioration significative des apnées après une perte de 12.9 % du poids initial (Barnes M. et al., 2009). L'échantillon était trop petit pour montrer un effet.

Deux études sur des échantillons plus importants (62 à 63 sujets) rapportent une nette amélioration de l'index A.H. voire une disparition des apnées après un amaigrissement important (15 kg).

- Celle de Tuomilehto H.P. et al. (2009) porte sur des apnées légères (5 à 15 évènements / heure). Après 3 mois d'amaigrissement (- 10.6 % du poids initial), l'index A.H. des sujets diminue de moitié (de 5.3 à 10 évènements / heure) tandis que celui des sujets contrôle (sans régime) ne diminue que d'un évènement par heure. Après 1 an de suivi, l'index A.H. est de 6 évènements / heure chez ceux soumis à la VLCD contre 9.6 par heure dans le groupe non traité. L'apnée légère était guérie chez la plupart des sujets qui avaient perdu au moins 15 kg (88 %) et chez plus de la moitié des sujets qui avaient perdu entre 5 et 15 kg (62 %). Une perte de poids de 5 kg ou une réduction de 5 cm de tour de taille sont associées à une réduction de 2 à 2.5 évènements d'A.H. par heure.

- Celle de Johansson K. et al. (2009) porte sur des apnées modérées à sévères (37 évènements / heure). Après 9 semaines de régime (7 semaines de VLCD 600 kcal / jour et 2 semaines de réintroduction alimentaire), les sujets ont perdu 18.7 kg, 17.7 cm de tour de taille, 4.2 cm de circonférence de nuque et 8.5 % de graisse par rapport aux sujets du groupe contrôle qui ont pris 1.1 kg. L'index d'A.H. des sujets sous VLCD diminue de 25 évènements / heure tandis que celui des sujets non traités réduit de 2 évènements / heure. Finalement, 87 % des sujets sous VLCD voient leurs apnées s'améliorer (dont 19 % ont été guéris) contre 12 % des sujets du groupe contrôle.

→ Les VLCD permettent une réduction des apnées du sommeil voire leur disparition lorsque la perte de poids atteint 15 kg. Une perte de poids de 5 kg ou une réduction de 5 cm de tour de taille sont associées à une réduction de 2 à 2.5 évènements d'apnées hypopnées par heure.

d. Réduction de la stéatose

Deux études ont exploré l'effet de VLCD apportant entre 450 et 800 kcal / jour sur la stéatose hépatique non alcoolique (Colles S.L. et al., 2006 ; Lin W.Y. et al., 2009). Une troisième étude fait mention du contenu hépatique en triglycérides (Hammer S. et al., 2008).

Colles S.L. et al. (2006), rapportent une réduction de 19 % de la taille du foie proportionnelle à la réduction du poids corporel (- 10.6 %) après 12 semaines de VLCD apportant 680 kcal / jour chez des sujets sévèrement obèses (IMC > 40 kg / m²). Les auteurs rapportent que 80 % de la réduction de volume du foie a eu lieu au cours des 2 premières semaines de VLCD. Cette réduction est d'autant plus importante que le volume du foie du sujet est élevé au départ. Ils notent en effet une réduction de 27 % du volume chez ceux avec un volume de foie est supérieur à 3 L tandis que cette réduction est de 13.8 % chez ceux ayant un volume de foie inférieur à 2.99 L. Les dosages de la transaminase ALAT et de gamma GT sont par ailleurs significativement améliorés (32.8 U / L et 30 U / L après VLCD contre 40.6 U / L et 38 U / L au départ).

Lin W.Y. et al., (2009) rapportent une amélioration de la stéatose hépatique chez près de la moitié des patients traités 12 semaines par VLCD, quelque soit son apport calorique (450 ou 800 kcal / jour). 16.1 % des patients n'ont plus de stéatose hépatique après le régime et plus de 40 % passent d'une stéatose hépatique sévère à une stéatose hépatique légère.

Enfin, Hammer S. et al., (2008) rapportent dans leur étude une franche diminution du contenu hépatique en triglycérides (de 21.2 ± 4.2 % à 3.0 ± 0.9 %), associée à une amélioration du profil lipidique (triglycérides plasmatiques réduits de moitié et cholestérol total réduit de 16 %) et des transaminases hépatiques (ASAT et ALAT réduites de moitié) après 16 semaines de VLCD et une réduction de 8 points d'IMC (de 35.6 à 27.5 kg / m²).

→ Les VLCD améliorent la stéatose hépatique non alcoolique des sujets obèses, réduisent le volume du foie et améliorent les dosages des enzymes hépatiques.

IV- Les stratégies de maintien de poids après les VLCD

Le maintien de la perte de poids est le point sensible des programmes d'amaigrissement, toutes méthodes confondues. Les études récentes sont parvenues à déterminer les raisons du regain de poids. Elles apportent aussi des solutions pour maintenir la perte de poids.

a. VLCD seule

Marinilli Pinto A.M. et al (2008) rapportent un regain de poids supérieur avec les VLCD seuls par rapport à des programmes commerciaux (associant des produits diététiques et une méthode encadrée) et par rapport à une stratégie personnelle de perte de poids (d'après un livre, un magazine,...). A six mois, 21 % de ceux qui ont utilisé une VLCD ont maintenu une perte de poids d'au moins 2.3 kg comparé à 76 % de ceux qui ont suivi un programme commercial et 75 % de ceux qui ont perdu du poids par eux-mêmes. A 18 mois, les chiffres passent à 13 % pour la VLCD comparé à 46 % pour le programme commercial et 55 % pour l'approche personnelle. Pour les auteurs, il est possible que le choix de la méthode de perte de poids par le sujet reflète la confiance qu'il a dans sa capacité à perdre du poids par lui-même. Les sujets manquant de confiance opéreraient plus pour des programmes supervisés.

→ Les individus qui choisissent un traitement intensif comme la VLCD pourraient avoir moins confiance en leurs capacités à perdre du poids que ceux qui optent pour une stratégie personnelle de perte de poids.

L'étude de Vogels N. et Westerterp-Plantenga M.S., (2007) a tenté de comprendre ce qui pouvait différencier les sujets capables de maintenir leur perte de poids deux ans après une VLCD de ceux qui n'y arrivaient pas. Les facteurs de succès sont :

- un IMC et une masse grasse de départ élevés (la perte de poids en est d'autant plus motivante pour le sujet),
- une perte importante de masse grasse et une épargne de la masse maigre pendant la VLCD (ce qui rétablit le ratio masse grasse / masse maigre à la normale),
- une meilleure capacité à contrôler ses apports alimentaires (et à se restreindre) et à maintenir ce contrôle sur la durée.

La perte de poids maintenue chez les sujets ayant réussi était de 10 %.

→ Parmi les facteurs de succès de maintien de poids : la capacité à contrôler ses apports alimentaires sur la durée est importante.

b. VLCD suivie d'une supplémentation protéinée

Quatre études ont exploré l'effet d'une supplémentation du régime alimentaire en protéines sur le maintien de la perte de poids (Lejeune M.P. et al., 2005 ; Delbridge E.A. et al., 2009 ; Claessens M. et al., 2009 ; Hursel R. et al., 2009).

La première rapporte qu'un apport quotidien de 30 g de protéines au déjeuner ou dans l'après-midi pendant 6 mois (sachet de protéines pures aromatisées) limite le regain de poids après une VLCD (Lejeune M.P. et al., 2005). Après ces 6 mois, le pourcentage de poids repris est de 19.6 % chez ceux supplémentés contre 54.9 % chez ceux non supplémentés soit 0.8 kg de repris versus 3 kg de repris sur les 6.3 kg perdus pendant les 4 semaines de VLCD. De plus, la composition du poids repris est différente entre les deux groupes. Le poids repris par les sujets supplémentés correspond à de la masse maigre tandis que le poids repris par les sujets non supplémentés est constitué de 1.7 kg de masse grasse. De même, pendant la période de maintien, les sujets supplémentés ont continué de perdre 0.9 kg de masse grasse ainsi que 1.2 cm de tour de taille tandis que ceux non supplémentés ont pris 0.5 cm de tour de taille et 1.7 kg de masse grasse. Enfin, les sujets supplémentés ressentaient plus de satiété le matin avant le petit déjeuner que les autres. Les auteurs concluent que les sujets qui consomment 18 % de leurs apports énergétiques sous forme de protéines (soit 101.7 g de protéines /jour) reprennent moins de poids au cours des 6 mois de maintien que ceux qui n'en consomment que 15 % (82.7 g de protéines / jour).

La deuxième étude observe aussi un meilleur maintien de la perte de poids lorsque les patients suivent pendant 3 mois un régime modérément hypocalorique (1800 kcal / jour) à 35 % de protéines (apport de base + 2 suppléments de 25 g de protéines / jour) par rapport à un régime à 15 % de protéines (apport de base) (Claessens M et al., 2009). Durant cette période, les sujets supplémentés en protéines continuent de perdre du poids (1.08 kg constitué d'une perte de 1.96 kg de masse grasse et d'un gain de 0.88 kg de masse maigre) tandis que les autres en reprennent (1.2 kg constitué d'un gain de 0.24 kg de masse grasse et de 0.969 kg de masse maigre).

Une troisième étude sur du plus long terme n'observe pas de différence de maintien du poids après 1 an d'un régime hypocalorique (1600 kcal / jour) à 30 % de protéines versus 15 % de protéines (Delbridge E.A. et al., 2009). Tous les sujets parviennent à maintenir sur 1 an une perte de poids de 14.5 ± 1.2 kg sur les 16.5 kg perdus durant les 12 semaines de VLCD. Leur composition corporelle n'est pas différente selon le régime. Toutefois, l'étude est critiquable sur deux points :

1. l'apport en protéines des sujets sous 30 % de protéines se faisait sous forme alimentaire (viande) et apportait donc des graisses et des glucides ;
2. les sujets pour lesquels était prescrit un régime à 15 % de protéines consommaient en réalité 21.7 % de protéines (soit 110.2 g / jour versus 136 g / jour consommés par le groupe protéines).

Par ailleurs, les sujets étaient suivis médicalement tous les mois pendant 1 an. Il n'est donc pas étonnant que le maintien de la perte de poids ait été aussi bon dans les deux groupes.

Une dernière étude a testé un apport en thé vert et en caféine (capsules) et une supplémentation en protéines (poudre de caséine) ainsi que la combinaison des deux sur le maintien du poids (Hursel R. et al., 2009). La mixture de thé/caféine seule (270 mg d'epigallocatechine + 150 mg de caféine / jour) et la seule supplémentation en protéines (100-120 g de protéines totales/jour soit un régime à 20 % de protéines) permet le maintien de l'intégralité du poids perdu pendant la VLCD (7 kg) tandis que les sujets sous placebo ou sous régime à 10 % de protéines reprennent 3 kg. En revanche, aucun effet synergique n'est observé lorsque les deux sont combinés. Ils agiraient tous les deux via une épargne de la masse maigre mais ne pourraient pas fonctionner de façon synergique en raison de la formation de complexe protéine-catéchine dans le tractus digestif. La formation de ce complexe réduirait la biodisponibilité des catéchines, selon les auteurs. Notons que la mixture en thé vert et caféine seule se révèle surtout efficace chez les sujets dont les consommations habituelles en caféine sont peu élevées (<300mg/jour).

→ La combinaison d'un régime modérément hypocalorique (1800 kcal / jour) avec un apport élevé en protéines (18 à 30 % de l'apport énergétique soit une supplémentation de 30 à 50 g de protéines / jour) permet un meilleur maintien de la perte de poids avec une poursuite de la perte de masse grasse et une meilleure épargne de la masse maigre.

c. VLCD suivie d'activité physique

Deux études ont exploré le rôle de l'activité physique après une VLCD sur le maintien de la perte de poids.

Dans la première, il s'agit de marche ou d'entraînement de résistance supervisé réalisé 45 minutes 3 fois par semaine pendant 6 mois (Linna M.S. et al., 2007). Après un et deux ans sans suivi, aucune différence de maintien poids n'est observée entre ceux qui avaient une activité physique et ceux qui n'en avaient pas.

Dans la seconde étude, le regain de poids durant la phase de maintien n'est pas moindre lorsque le sujet a une activité physique plus élevée. Après 1 an de suivi, le regain de poids est de 4 kg (sur 6 kg perdus pendant la VLCD) chez ceux avec une activité physique plus élevée tandis qu'il est de 3 à 5 kg (sur 8 kg perdus pendant la VLCD) chez les sujets sans activité (Vogels N. et al., 2005). Toutefois, ces données sont toutes relatives car l'activité physique prescrite n'était pas mesurée mais rapportée par les patients à l'aide d'un questionnaire spécifique (Auto-questionnaire de Baecke sur l'activité physique au travail, pendant les loisirs et pour une activité sportive). De plus, l'augmentation de l'activité physique restait marginale puisque le score augmentait peu (variation du score < à 1 sur un total de 8.5), ce qui explique, selon les auteurs, pourquoi aucun effet n'était observé sur le maintien du poids.

→ D'après deux études récentes, le regain de poids n'est pas diminué par la pratique d'une activité physique. Toutefois dans ces études, l'activité physique est faiblement augmentée et elle n'est pas mesurée mais est rapportée par les sujets via un questionnaire.

d. VLCD suivie d'un traitement pharmacologique

Huit études de maintien de poids après VLCD utilisent des traitements pharmacologiques : Orlistat, Sibutramine et antagoniste du neuropeptide Y NPY (hormone de la faim) (cf Tableau 2). Six études ont testé l'Orlistat (Le Cheminant J.D. et al., 2005 ; Richelsen B. et al., 2007 ; Svendsen M. et al., 2008 ; Madsen E.L. et al., 2008 ; Hugaard S.B. et al., 2009 ; Heinonen M.V. et al., 2009).

- Une étude comparant l'Orlistat à des substituts de repas (Le Cheminant J.D. et al., 2005) et une étude comparant l'Orlistat à un placebo (Heinonen M.V. et al., 2009). Elles ne montrent aucun avantage de l'Orlistat en terme de regain de poids à la fin du suivi.
- Trois études de suivi sur 3 ans réalisées par la même équipe (Richelsen B .et al., 2007 ; Svendsen M. et al., 2008 ; Madsen E.L. et al., 2008) et une étude de suivi sur 6 mois mais sur 9 sujets seulement (Haugaard S.B. et al., 2009). Les auteurs observent une moindre reprise de poids chez les patients sous Orlistat par rapport au placebo : 2.4 à 3.9 kg de différence après 3 ans de suivi et 6 kg de différence après seulement 6 mois de suivi.
- Une étude a testé la Sibutramine. Elle observe après 18 mois de suivi un maintien de la perte de poids obtenue avec la VLCD, supérieur avec la Sibutramine par rapport au placebo (- 10.3 % de perte de poids initiale contre 7.9 %). Notons qu'un déficit de 600 kcal / jour était associé à la Sibutramine comme au placebo (Mathus-Vliegen E.M.H. et al., 2005).
- Une étude ayant testé un antagoniste du neuropeptide NPY montre que si le regain de poids est moindre avec l'antagoniste MK-0557 (1.5 kg au lieu de 3.1 kg avec le placebo), la magnitude de l'effet est trop petite pour avoir un effet clinique (Erondou N. et al., 2007). Les auteurs concluent que cet antagoniste ne présente pas d'intérêt.

→ L'Orlistat apporte un bénéfice de 2 à 4 kg de regain de poids en moins à 3 ans (contre placebo) tandis que la Sibutramine apporte un bénéfice de 2.6 kg de regain de poids en moins à 18 mois (contre placebo). Ces bénéfices sont à relativiser au regard des effets secondaires de l'Orlistat (selles huileuses, douleurs abdominales, diarrhées), le médicament à base de Sibutramine ayant été interdit par l'Afssaps en janvier 2010 (Communiqué de presse de l'Afssaps du 21 Janvier 2010).

Tableau 2 : Etudes de maintien de poids avec traitements pharmacologiques

Etude	Nb patients	Traitement	Durée du Tt	Résultats	% de Changement de poids
LeCheminant JD 2005	147	2 groupes : 2 substituts de repas de 150 à 200 kcal / j chacun ou Orlistat 120 mg 3x / j + plan alimentaire. Réunions de groupe à partir de 26 sem ts les 2 sem	3 ans de suivi après 12 sem de VLCD et 4 sem de réalimentation (22kg perdus à 16 sem)	Poids après régime : Substituts : 85.4 ± 14.3 kg Orlistat : 85.7 ± 17.9 kg Poids après maintien : substituts : 88.1 ± 16.5 kg Orlistat : 88.5 ± 20.3 kg	Maintien après 3 ans : Pas de différence Hommes : + 4.9 % Femmes : + 2.4 %
Richelsen B 2007	309	2 groupes : Orlistat 120 mg 3x / j ou Placebo + visite médicale ts les mois pdt 18 mois puis ts les 3 mois	3 ans de suivi après 8 sem de VLCD	Durant le maintien : Orlistat : +4.6 ± 8.6 kg ; Placebo : +7.0 ± 7.1 kg.	Maintien après 3 ans : Hommes Orlistat : - 8.3 % placebo : - 7.5 % Femmes : Orlistat : - 8.4 % Placebo : - 5.3 %
Svendsen M 2008	197	2 groupes : Orlistat 120 mg 3x / j ou Placebo +Visite médicale ts les mois pdt 18 mois puis ts les 3 mois. + étude du comportement alimentaire	3 ans de suivi après 8 sem de VLCD	Idem Richelsen (même équipe). Etude du comportement alimentaire : l'Orlistat comme le placebo augmentent la restriction alimentaire et diminuent la desinhibition, la faim et les compulsions alimentaires	Idem Richelsen (même équipe)
Madsen EL 2008	93	2 groupes : Orlistat 120 mg 3x / j ou Placebo + visite médicale ts les mois pdt 18 mois puis ts les 3 mois	3 ans de suivi après 8 sem de VLCD	Poids après maintien : Orlistat : 4.8 ± 8.5 kg Placebo : 8.7 ± 6.3 kg Après 3 ans les sujets sous Orlistat ont repris 3.9 kg de moins que ceux sous placebo	Maintien après 3 ans : Orlistat : - 8.3 % Placebo : - 4.4 %
Haugaard SB 2009	9	2 groupes : Orlistat 120 mg 3x / j ou placebo +régime hypocal + suivi ts les 2 sem	6 mois de suivi après 8 sem de VLCD	Poids après maintien : Orlistat : - 3.9 kg Placebo : + 2.2 kg	

Etude	Nb patients	Traitement	Durée du Tt	Résultats	% de Changement de poids
Heinonen MV 2009	35	2 groupes : Orlistat 120 mg 3x / j ou placebo + régime à 1200 kcal / j	6 mois après 8 sem de VLCD	Poids après maintien : Pas de différence entre Orlistat et Placebo : la perte de poids de 15 kg sous VLCD est maintenue	Maintien après 6 mois : Orlistat et placebo : - 14.84 % de perte de poids initiale maintenue.
Mathus-Vliegen EMH 2005	189	2 groupes : sibutramine 10 mg / j puis 15 mg / j si reprise de poids > 3 kg à 6 mois ou Placebo +Visite médicale 2 fois / sem pdt 2 mois puis 1 / mois au 12ème mois puis ts les 2mois. +déficit calorique de 600 kcal / j	18 mois de maintien après 10 sem de VLCD et 2 sem de réintroduction alimentaire (15 kg perdus)	Poids après maintien : Sibutramine : - 10.7 ± 0.5 kg ou - 10.3 ± 7 % Placebo : - 8.5 ± 8.1 kg ou - 7.9 ± 7.3 %	Après 18 mois : Sibutramine : + 4.1 kg ou 4.5 % Placebo : + 6.7 kg ou 7.6 %.
Erondu N 2007	502	2 groupes : Antagoniste de NPY (1 mg / j de MK-0557) ou placebo	13 mois de suivi après 6 sem de VLCD	Après 13 mois : Sur les 8 kg (9.1 %) perdus avec la VLCD : MK-0557 : + 1.5 kg Placebo : + 3.1 kg	Maintien après 13 mois : MK-0557 : 7.41 % de perte de poids initial Placebo : 5.81 % de perte de poids initial

e. VLCD suivie d'un programme de réapprentissage alimentaire.

Une seule étude a évalué l'impact de la durée d'une réalimentation après VLCD sur le maintien du poids. Gripeteg L. et al (2010) ont suivi 169 sujets obèses pendant un an. Ils leur ont proposé 12 semaines de VLCD suivies d'un programme de réintroduction alimentaire progressive d'une durée soit de 1 semaine soit de 6 semaines. Des plats ordinaires étaient graduellement réintroduits au fur et à mesure de la suppression des produits protéinés. La perte de poids sous VLCD était de 17 % du poids initial (soit 20 kg en moyenne).

Les patients réalimentés pendant 1 semaine commençaient par réintroduire un petit déjeuner pendant 3 jours, puis un déjeuner ou un dîner normal le 4ème jour, puis le dernier repas était réintroduit le 5ème jour et la VLCD était supprimée. Les patients réalimentés sur 6 semaines commençaient avec un repas normal (selon leur choix) pendant 3 semaines. Un second repas était ajouté les 3 semaines suivantes et la dernière semaine, le troisième repas était réintroduit et la VLCD supprimée. Les deux groupes de patients pouvaient à partir de la 14ème semaine consommer des fruits entre les repas. Leur apport énergétique global recommandé était de 30 % inférieur à leurs besoins. Ils recevaient des recommandations orales et écrites concernant les repas et la taille des portions.

Après un an de suivi (toutes les 2-3 semaines pendant la VLCD puis toutes les 3 à 8 semaines pendant 1 an), les auteurs notent que le maintien du poids est meilleur lorsque la période de réintroduction alimentaire est lente et progressive (- 13 % de perte versus - 10 % de perte dans le groupe 1 semaine). Elle améliore le comportement alimentaire du patient car il peut se concentrer sur un repas à la fois et se donner plus de temps pour ajuster chaque repas et s'y accoutumer. Ces patients avaient d'ailleurs de meilleures facilités à restreindre leurs apports alimentaires et à suivre les prescriptions alimentaires que les autres. Au final, 47 % des patients ont maintenu une perte de poids d'au moins 10 % et 17 % ont continué à perdre du poids.

→ Le maintien du poids est meilleur lorsque la période de réintroduction alimentaire est étalée sur 6 semaines plutôt que sur 1 semaine.

V-Innocuité des VLCD

Une étude s'est intéressée aux effets secondaires rencontrés lors des VLCD (Lin WY et al., 2009). Au cours des 12 semaines de VLCD (450 et 800 kcal / jour), 103 événements ont été rapportés : 57 dans le cas de la VLCD 450 kcal / jour et 46 dans le cas de la VLCD 800 kcal / jour. Soixante ont été attribués au régime. Il s'agissait principalement de constipation, diarrhées, faim et fatigue transitoires. Aucun effet secondaire sérieux n'a été rapporté. Les dosages sanguins (hématologie, biochimie, électrolytes) étaient normaux. Les examens physiques et les électrocardiogrammes ne révélaient aucun changement clinique. Deux participants ont présenté des calculs asymptomatiques à la fin de l'étude.

Une étude publiée en Avril 2010 par l'Association Américaine de Diététique s'est intéressée à la fonction rénale au cours de régime hypocalorique riche en protéines. Elle rapporte qu'un régime de 1430 kcal / jour comportant 35 % de protéines (soit 124 g / jour) sur une durée de 1 an n'affecte pas la fonction rénale des patients obèses comparée à un régime équivalent mais moins riche en protéines (24% soit 84 g / jour) (Brinkworth G.D. et al., 2010). Les dosages de créatinine et le taux de filtration glomérulaire restaient stables chez l'ensemble des sujets (33) sous régime riche en protéines entre la 1ère et la 52ème semaine de régime : respectivement $71.3 \pm 13.8 \mu\text{mol} / \text{L}$ et $91.2 \pm 17.8 \text{ ml} / \text{min} / 1.73 \text{ m}^2$. L'excrétion urinaire d'albumine restait inférieure à $19.9 \mu\text{g} / \text{min}$ après 1 an de régime.

Ces données sont cohérentes avec celles d'études antérieures portant sur des consommations protéiques similaires. Ces études rapportent qu'il n'existe pas de différence des niveaux de créatinine sérique et de taux de filtration glomérulaire entre des sujets obèses soumis à 24 semaines d'un régime contenant 98 à 108 g de protéines par rapport à un régime comportant 67 à 70 g de protéines (Westman E.C. et al., 2008 ; Yancy W.S. et al., 2004). Ces données sont aussi cohérentes avec celles de l'étude de la cohorte d'infirmières américaines (Nurse's Health Study) qui observe que des apports élevés en protéines sur une période de 11 ans de suivi ne sont pas associés à un déclin de la fonction rénale chez les femmes qui ont une fonction rénale normale. Seules les femmes dont la fonction rénale était altérée présentaient une accélération du déclin de leur fonction rénale (Knight E.L. et al., 2003). Ce point est par ailleurs confirmé par le rapport AFSSA sur les protéines (2007).

→ **Aucun effet secondaire grave n'est associé aux VLCD et la fonction rénale n'est pas modifiée par des régimes riches en protéines chez les sujets dont la fonction rénale est normale.**

VI- Conclusion

Les études publiées depuis 2005 confirment 3 points essentiels qui aideront le médecin dans sa démarche de traitement de l'obésité :

- L'efficacité des VLCD en termes de perte de poids (perte de masse grasse et maintien de masse maigre) et d'amélioration des co-morbidités est confirmée dans une quarantaine d'études. Ces régimes prouvent encore et toujours leur supériorité face aux simples conseils nutritionnels ou aux conseils d'exercices physiques, face aux régimes hypocaloriques ainsi que vis-à-vis des traitements pharmacologiques.

- Le maintien de l'ensemble de ces effets sur le long terme est possible. C'est l'axe sur lequel les efforts du médecin doivent porter. Des études récentes révèlent 3 stratégies particulièrement efficaces : (1) la réintroduction progressive de l'alimentation sur 6 semaines ; (2) la combinaison d'un régime modérément hypocalorique (1800 kcal / jour) à un apport élevé en protéines (18 à 30 % de l'apport énergétique soit une supplémentation de 30 à 50 g de protéines / jour) ; (3) le suivi médical personnalisé, régulier et dans la durée.

- L'innocuité des VLCD et des régimes riches en protéines, notamment sur la fonction rénale des sujets sans antécédents rénaux.

VII- Références bibliographiques

AFSSA – 2007 - Apport en protéines : consommation, qualité, besoins et recommandations.

AFSSAPS - Sibutramine (Sibutral®) : Suspension de l'autorisation de mise sur le marché – Communiqué de presse du 21 Janvier 2010 – www.afssaps.fr

Anderson JW, Konz EC, Frederich RC, Wood CL. Long-term weight-loss maintenance: a meta-analysis of US studies. *Am J Clin Nutr.* 2001 Nov;74(5):579-84.

Astrup A, Rössner S. Lessons from obesity management programmes: greater initial weight loss improves long-term maintenance. *Obes Rev.* 2000 May;1(1):17-9.

Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev.* 2000 Oct;1(2):113-9.

Barnes M., Goldsworthy U.R., Cary B.A., Hill C.J. A diet and exercise program to improve clinical outcomes in patients with obstructive sleep apnea – a feasibility study. *J Clin Sleep Med.* 2009 Oct 15;5(5):409-15.

Brinkworth G.D., Buckley J.D., Noakes M., Clifton P.M.. Renal function following long-term weight loss in individuals with abdominal obesity on a very-low-carbohydrate diet vs high-carbohydrate diet. *J Am Diet Assoc.* 2010 Apr;110(4):633-8.

Christiansen T., Paulsen S.K., Bruun J.M., Overgaard K., Ringgaard S., Pedersen S.B., Positano V., Richelsen B. Comparable reduction of the visceral adipose tissue depot after a diet-induced weight loss with or without aerobic exercise in obese subjects : a 12-week randomized intervention study. *Eur J Endocrinol.* 2009 May;160(5):759-67.

Christiansen T., Paulsen S.K., Bruun J.M., Pedersen S.B., Richelsen B. Exercise-training versus diet-induced weight-loss on metabolic risk factors and inflammatory markers in obese subjects. A 12-week randomized intervention-study. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2010 Jan 19.

Claessens M., van Baak M.A., Monsheimer S., Saris W.H. The effect of a low-fat, high-protein or high-carbohydrate ad libitum diet on weight loss maintenance and metabolic risk factors. *Int J Obes (Lond).* 2009 Mar;33(3):296-304.

Colles S.L., Dixon J.B., Marks P., Strauss B.J., O'Brien P.E. Preoperative weight loss with a very-low-energy diet : quantitation of changes in liver and abdominal fat by serial imaging. *Am J Clin Nutr.* 2006 Aug;84(2):304-11 .

Delbridge E.A., Prendergast L.A., Pritchard J.E., Proietto J. One-year weight maintenance after significant weight loss in healthy overweight and obese subjects : does diet composition matter? *Am J Clin Nutr.* 2009 Nov;90(5):1203-14.

Erondu N., Addy C., Lu K., Mallick M., Musser B., Gantz I., Proietto J., Astrup A., Toubro S., Rissanen A.M., Tonstad S., Haynes W.G., Gottesdiener K.M., Kaufman K.D., Amatruda J.M., Heymsfield S.B. NPY5R antagonism does not augment the weight loss efficacy of orlistat or sibutramine. *Obesity (Silver Spring).* 2007 Aug;15(8):2027-42

Gripeteg L., Torgerson J., Karlsson J., Lindroos A.K. Prolonged refeeding improves weight maintenance after weight loss with very-low-energy diets. *Br J Nutr.* 2010 Jan;103(1):141-8.

Hammer S., Snel M., Lamb H.J., Jazet I.M., van der Meer R.W., Pijl H, Meinders E.A., Romijn J.A., de Roos A., Smit J.W. Prolonged caloric restriction in obese patients with type 2 diabetes mellitus decreases myocardial triglyceride content and improves myocardial function. *J Am Coll Cardiol.* 2008 Sep 16;52(12):1006-12.

Hart K.E., Warriner E.M. Weight loss and biomedical health improvement on a very low calorie diet : the moderating role of history of weight cycling. *Behav Med.* 2005 Winter;30(4):161-70.

Haugaard S.B., Vaag A., Mu H., Madsbad S. Skeletal muscle structural lipids improve during weight-maintenance after a very low calorie dietary intervention. *Lipids Health Dis.* 2009 Aug 13;8:34.

Heinonen M.V., Laaksonen D.E., Karhu T., Karhunen L., Laitinen T., Kainulainen S., Rissanen A., Niskanen L., Herzig K.H. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2009 Nov;19(9):626-33.

Hong K., Li Z., Wang H.J., Elashoff R., Heber D. Analysis of weight loss outcomes using VLCD in black and white overweight and obese women with and without metabolic syndrome. *Int J Obes (Lond).* 2005 Apr;29(4):436-42.

Hursel R., Westerterp-Plantenga M.S.. Green tea catechin plus caffeine supplementation to a high-protein diet has no additional effect on body weight maintenance after weight loss. *Am J Clin Nutr.* 2009 Mar;89(3):822-30. Epub 2009 Jan 28. Erratum in: *Am J Clin Nutr.* 2009 Jul;90(1):248.

Jazet I.M., de Craen A.J., van Schie E.M., Meinders A.E.. Sustained beneficial metabolic effects 18 months after a 30-day very low calorie diet in severely obese, insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007 Jul;77(1):70-6.

Jazet I.M., Schaart G., Gastaldelli A., Ferrannini E., Hesselink M.K., Schrauwen P., Romijn J.A., Maassen J.A., Pijl H., Ouwens D.M., Meinders A.E. Loss of 50 % of excess weight using a very low energy diet improves insulin-stimulated glucose disposal and skeletal muscle insulin signalling in obese insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetologia.* 2008 Feb;51(2):309-19.

Johansson K., Neovius M., Lagerros Y.T., Harlid R., Rössner S., Granath F., Hemmingsson E. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men : a randomised controlled trial. *BMJ.* 2009 Dec 3;339:b4609.

Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003 Mar 18;138(6):460-7.

Le Cheminant J.D., Kirk E.P., Hall M.A., Bailey B.W., Jacobsen D.J., Stewart E., Donnelly J.E. Impact of different levels of weight loss on blood pressure in overweight and obese women. *Dis Manag.* 2007 Apr;10(2):83-90.

Le Cheminant J.D., Jacobsen D.J., Hall M.A., Donnelly J.E. A comparison of meal replacements and medication in weight maintenance after weight loss. *J Am Coll Nutr.* 2005 Oct;24(5):347-53.

Lejeune M.P., Kovacs E.M., Westerterp-Plantenga M.S. Additional protein intake limits weight regain after weight loss in humans. *Br J Nutr.* 2005 Feb;93(2):281-9.

Lin W.Y., Wu C.H., Chu N.F., Chang C.J. Efficacy and safety of very-low-calorie diet in Taiwanese : a multicenter randomized, controlled trial. *Nutrition.* 2009 Nov-Dec;25(11-12):1129-36.

Linna M.S., Borg P., Kukkonen-Harjula K., Fogelholm M., Nenonen A., Ahotupa M., Vasankari T.J. Successful weight maintenance preserves lower levels of oxidized LDL achieved by weight reduction in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2007 Feb;31(2):245-53.

Madsen E.L., Rissanen A., Bruun J.M., Skogstrand K., Tonstad S., Hougaard D.M., Richelsen B. Weight loss larger than 10% is needed for general improvement of levels of circulating adiponectin and markers of inflammation in obese subjects : a 3-year weight loss study. *Eur J Endocrinol.* 2008 Feb;158(2):179-87.

Marinilli Pinto A., Gorin A.A., Raynor H.A., Tate D.F., Fava J.L., Wing R.R. Successful weight-loss maintenance in relation to method of weight loss. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Nov;16(11):2456-61.

Mathus-Vliegen E.M. Balance Study Group. Long-term maintenance of weight loss with sibutramine in a GP setting following a specialist guided very-low-calorie diet : a double-blind, placebo-controlled, parallel group study. *Eur J Clin Nutr.* 2005 Aug;59 Suppl 1:S31-8; discussion S39.

McMillan D.E. A very low calorie diet plus lifestyle counselling improved mild obstructive sleep apnoea in overweight patients. *Evid Based Nurs.* 2009 Oct;12(4):111.

Moreno O., Meoro A., Martinez A., Rodriguez C., Pardo C., Aznar S., Lopez P., Serrano J., Boix E., Martin M.D., Pico Alfonso A.M. Comparison of two low-calorie diets : a prospective study of effectiveness and safety. *J Endocrinol Invest.* 2006 Jul-Aug;29(7):633-40.

Richelsen B., Tonstad S., Rössner S., Toubro S., Niskanen L., Madsbad S., Mustajoki P., Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients : a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2007 Jan;30(1):27-32

Siervo M., Faber P., Gibney E.R., Lobley G.E., Elia M., Stubbs R.J., Johnstone A.M. Use of the cellular model of body composition to describe changes in body water compartments after total fasting, very low calorie diet and low calorie diet in obese men. *Int J Obes (Lond).* 2010 Feb 9.

Svendsen M., Rissanen A., Richelsen B., Rössner S., Hansson F., Tonstad S. Effect of orlistat on eating behavior among participants in a 3-year weight maintenance trial. *Obesity (Silver Spring).* 2008 Feb;16(2):327-33.

Tuomilehto H.P., Seppä J.M., Partinen M.M., Peltonen M., Gylling H., Tuomilehto J.O., Vanninen E.J., Kokkarinen J, Sahlman J.K., Martikainen T., Soini E.J., Randell J., Tukiainen H., Uusitupa M. Lifestyle intervention with weight reduction : first-line treatment in mild

obstructive sleep apnea. Kuopio Sleep Apnea Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb 15;179(4):320-7.

Vogels N., Westerterp-Plantenga MS. Successful long-term weight maintenance : a 2-year follow-up. *Obesity (Silver Spring)*. 2007 May;15(5):1258-66.

Vogels N, Westerterp-Plantenga MS. Categorical strategies based on subject characteristics of dietary restraint and physical activity, for weight maintenance. *Int J Obes (Lond)*. 2005 Jul;29(7):849-57.

Westman E.C., Yancy W.S. Jr, Mavropoulos J.C., Marquart M., McDuffie J.R. The effect of a low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-glycemic index diet on glycemic control in type 2 diabetes mellitus. *Nutr Metab (Lond)*. 2008 Dec 19;5:36.

Wu C.H., Kuo H.C., Chang C.S., Yu C. What extent of weight loss can benefit the health-related quality of life in motivated obese Chinese? *Asia Pac J Clin Nutr*. 2009;18(3):423-32.

Yancy WS Jr, Olsen MK, Guyton JR, Bakst RP, Westman EC. A low-carbohydrate, ketogenic diet versus a low-fat diet to treat obesity and hyperlipidemia: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*. 2004 May 18;140(10):769-77.

Trois revues publiées après 2005 dont les références citées étaient anciennes et un cas clinique très anecdotique n'ont pas été utilisés pour ce dossier :

Baker S., George Jerums, Joseph Proietto. Effects and clinical potential of very-low-calorie diets (VLCDs) in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*, Volume 85, Issue 3, September 2009, Pages 235-242. Review.

Turk MW, Yang K, Hravnak M, Sereika SM, Ewing LJ, Burke LE. Randomized clinical trials of weight loss maintenance: a review. *J Cardiovasc Nurs*. 2009 Jan-Feb;24(1):58-80. Review.

Tsai A.G., Wadden T.A. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2006 Aug;14(8):1283-93. Review.

Sumithran P., Proietto J. Safe year-long use of a very-low-calorie diet for the treatment of severe obesity. *Med J Aust*. 2008 Mar 17;188(6):366-8. Notable Case.

VIII- Liste des abréviations

VLED : Very Low Energy Diet

VLCD : Very Low Calorie Diet

REP : Régime d'Épargne Protidique

LCD : Low Calorie Diet (régime hypocalorique)

ASAT et ALAT : Aspartate Amino Transférase ou Alanine Amino Transférase

IMC : Indice de masse corporel

Y NPY : Neuropeptide Y

LDL : Low Density Lipoprotein

Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

Afssa : Agence française de sécurité sanitaire des aliments