



HAL
open science

Adaptations énergétiques et nutritionnelles en réponse à une perte de poids induite par restriction calorique chez l'adulte normo-pondéré

Léna Pélissier

► **To cite this version:**

Léna Pélissier. Adaptations énergétiques et nutritionnelles en réponse à une perte de poids induite par restriction calorique chez l'adulte normo-pondéré. Education. Université Clermont Auvergne, 2024. Français. NNT : 2024UCFA0091 . tel-04845679

HAL Id: tel-04845679

<https://theses.hal.science/tel-04845679v1>

Submitted on 18 Dec 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.

THÈSE DE SCIENCES

École Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement

En vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

Discipline : Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Spécialité : Activité Physique Adaptée et Santé

ADAPTATIONS ÉNERGÉTIQUES ET NUTRITIONNELLES EN RÉPONSE À UNE PERTE DE POIDS INDUITE PAR RESTRICTION CALORIQUE CHEZ L'ADULTE NORMO-PONDÉRÉ

Présentée et soutenue par

Léna PÉLISSIER

Le 7 novembre 2024

Devant le Jury composé de

Pr BOIRIE Yves	Université Clermont Auvergne	Président
Pr MOUGIN-GUILLAUME Fabienne	Université de Franche-Comté	Rapporteuse
Dr MORIO Béatrice	Université Lyon 1	Rapporteuse
Pr LAZZER Stefano	Université d'Udine	Examineur
Pr THIVEL David	Université Clermont Auvergne	Directeur
Dr ISACCO Laurie	Université Clermont Auvergne	Co-encadrante

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon Jury de thèse,

J'adresse mes sincères remerciements au **Docteur Béatrice Morio** et au **Professeure Fabienne Mougín-Guillaume** de me faire l'honneur d'avoir accepté d'être rapporteuses de ce travail de doctorat. Je remercie également le **Professeur Stefano Lazzer** et le **Professeur Yves Boirie**, qui m'ont précédemment suivie et conseillée lors de mes comités de suivi individuel de thèse, et qui me donnent à nouveau l'opportunité de bénéficier de leur expertise en acceptant d'être examinateurs de ce travail.

À mes directeurs et collaborateurs,

À mes directeurs de thèse, **Docteur Laurie Isacco** et **Professeur David Thivel**, je tiens à vous adresser un immense merci d'avoir accepté de m'encadrer durant ces trois années de thèse, ainsi que pour le partage de votre expérience et de vos nombreuses connaissances. **Laurie**, merci pour ta bienveillance, ta disponibilité, ton enthousiasme, tes messages et tes paroles de soutien qui m'ont, à chaque fois, donné du courage durant les différentes étapes de cette thèse. **David**, merci de m'avoir fait découvrir « la Recherche » et de m'accorder ta confiance depuis déjà 6 ans. J'ai toujours apprécié ton dynamisme et je te remercie de m'avoir toujours encouragée à donner le meilleur de moi-même. Ces trois années n'ont pas été faciles (comme toute thèse cela dit), mais je ne me serais jamais lancée dans une telle aventure sans vous savoir comme encadrants et je ne regrette aucunement de m'y être engagée. Vous m'avez permis d'évoluer à la fois sur le plan professionnel mais aussi personnel. Sincèrement, merci pour tout !

Je voudrais dire 1000 mercis à **Élise Delétré**, diététicienne-nutritionniste, qui a assuré une partie fondamentale de mes travaux de thèse en réalisant l'entièreté des suivis diététiques des participants. **Élise**, tu m'as apporté un soutien considérable, professionnellement parlant, mais également d'un point de vue personnel. Merci pour ta disponibilité, merci d'avoir accordé de ton précieux temps afin de m'épauler sur mon projet de thèse, merci pour ta bienveillance envers tous les participants de l'étude et d'avoir fait le maximum pour répondre aux besoins de chacun.

Docteur Bruno Pereira, Céline Lambert et Inès Ramos, je vous remercie tous les trois pour votre expertise en statistiques durant ces années de thèse. **Inès**, merci pour ton aide considérable et ta disponibilité lors de ces derniers mois, durant la finalisation des articles et de ce manuscrit de thèse.

Aux participant(e)s du projet NUTRILEX,

Un grand merci à tous les participant(e)s, sans qui ces travaux de thèse n'existeraient pas. Merci pour votre implication, votre rigueur par rapport au suivi des consignes et des mesures réalisées et surtout, je remercie chacun de m'avoir accordé un peu (beaucoup) de leur temps. Certains se sont rendus disponibles malgré leur emploi du temps chargé, se résignant de leur dimanche ou jour de repos pour venir une matinée au laboratoire. Merci également pour l'intérêt porté envers les objectifs et les résultats du projet, et plus généralement, envers le déroulement de ma thèse. Et enfin merci profondément à la bienveillance que m'ont fait part certains participants.

Pour le Laboratoire AME2P,

Merci à l'ensemble des **enseignants-chercheurs** du Laboratoire AME2P et plus particulièrement aux membres de l'équipe **DAPHNÉ**. **Lore**, merci pour tes paroles de soutien et ta bienveillance, en particulier dans cette dernière ligne droite. Tu m'as également accordé ta confiance en me déléguant une partie de tes cours destinée aux étudiants en DEUST, ce qui m'a permis d'acquérir une expérience non négligeable dans l'enseignement. **Gaël**, merci également de m'avoir donné l'opportunité d'enseigner au cours de ma thèse. Je te remercie aussi pour ta bonne humeur au quotidien, ta « zénitude » et pour ta précieuse aide apportée à la gestion complexe des calorimètres au quotidien. **Nathalie**, merci à vous pour votre bonne énergie et d'avoir géré, au quotidien, les nombreuses demandes de réservations pour les DXA.

Je tiens à remercier énormément **Monique Étienne**, qui nous a récemment quitté pour une retraite plus que méritée. Tu m'as aidée lors de tous les petits problèmes du quotidien durant la thèse : paperasse administrative, gestion des coupures électriques, commandes de matériel... Tout ce qu'on adore dans la recherche ! Mais surtout, tu as toujours été des plus bienveillantes, en particulier envers les étudiants. Merci pour tout.

Aux « **anciens doctorants** » du fameux Bureau des filles. Vous m'avez fait apprécier la vie du laboratoire avant même d'être en thèse et c'est en partie grâce à vous que je me suis lancée dans cette aventure. **Audrey** et **Camille** (Boubouille), vous avez été les premières à m'accueillir au laboratoire ! **Audrey**, merci pour ton aide et tes conseils sur les premières manip de mes travaux de thèse. **Mélina** (non je ne t'ai pas oublié !!), je te remercie énormément tout d'abord pour le partage de ton expérience et ton grand soutien lors des allocations doctorales. Tu m'as également beaucoup aidée lors de l'élaboration de mon projet de thèse : le fameux calcul d'échantillonnage, tester la mise en place du régime... Pour terminer, merci pour ta précieuse écoute et tes conseils durant ces trois années. **Alicia**, merci pour ta spontanéité, ta joie de vivre et ton côté franc parlé. J'espère qu'on arrivera enfin à se voir prochainement !! **Terry**, tu serais un peu déçu de savoir que le nom du « Bureau des filles » a quelque peu disparu... Merci à toi pour tes conseils, qui m'ont notamment permis de relativiser sur la thèse en général. Un jour, j'espère, je passerai te voir au Népal !

Enfin, j'adresse un immense merci à toute l'équipe des **doctorant(e)s** et **ingénieur(e)s** du laboratoire. **Sarah**, je n'oublierai jamais le fou rire que tu nous as offert suite à l'histoire de la capsule (je n'en dirai pas plus !). Notre relation a bien évolué au cours de ces trois années et j'apprécie d'autant plus les moments passés ensemble au laboratoire ou en dehors. Je te remercie pour ton écoute, ton entraide et tes précieux conseils (surtout les tips sur Word et Excel !). **Alexis** et **Duane**, que dire de vous... Merci d'apporter un peu (trop) de légèreté et de vie dans le quotidien du laboratoire, restez comme vous êtes ! **Alexis**, je sais que, me supporter au quotidien n'est pas une tâche facile, merci rien que pour ça (sache que moi aussi je dois te supporter, tu peux respirer moins fort stp). **Duane**, merci pour ton aide apportée sur mes manip de thèse et merci surtout pour tes blagues des plus beaux. **Annaëlle**, j'ai hâte que tu reviennes de ton séjour au Brésil ! Merci pour tes petits mots de soutien et le positivisme que tu dégages au quotidien. **Élora**, un grand merci pour ta joie de vivre et pour tes nombreux conseils pros et persos. Tu t'es toujours montrée disponible en cas de besoin et tu m'as beaucoup aidée, rien que par ton soutien moral, au cours de ces années de thèse. Ton départ va faire tout drôle... Pour finir, merci aux « anciens Master », tous devenus doctorants à l'heure actuelle, au laboratoire AME2P ou ailleurs : **Camille, Julie, Baptiste, Simon, Trévis** ; vous avez chacun apporté un petit (voir gros) grain de sel au dynamisme du laboratoire et au déroulement de mon projet de thèse.

À mes proches,

Je tiens à remercier chaleureusement **Marc** et **Virginie** de l'Écurie de la Jonchère. Si j'ai pu continuer à monter régulièrement à cheval (et à poney) et à poursuivre les compétitions durant la première année de thèse, c'est parce que j'ai eu la chance d'avoir un coach hors du commun.

Merci chaleureusement à tous mes amis d'avoir été présents et de m'avoir soutenue durant ces trois années de thèse. **Florence**, merci d'être là depuis 6 années maintenant, tu m'as permis de reprendre confiance en moi à plusieurs reprises, tu m'as toujours écoutée et conseillée lorsque j'en avais besoin. **Hugo**, merci pour ces moments passer avec toi à l'escalade ou en randonnées qui me vidaient la tête ! **Mél**, je n'oublierais pas ces mois passés à tes côtés et nos discussions permettant de me rebooster sur le plan professionnel et personnel. Merci à vous trois et à tout le reste de la Team, notamment **Brice, Léo, Romane, Kamel, Robin, Thomas**, pour tous ces moments passés avec vous durant ces trois années qui m'ont permis de décompresser et de me changer les idées. Merci à mon ancienne colocataire préférée, **Laura**, toujours présente malgré la distance qui nous sépare au quotidien ! **Victorine**, merci d'être là aussi depuis maintenant plus de 20 ans (je me sens vieille de dire ça). Merci pour ces moments inoubliables passés au Japon à tes côtés et qui ont permis de pleinement me ressourcer. **Sophie**, merci pour tes conseils sur le pro comme sur le perso ! Je n'oublie pas cette fameuse phrase : « Être adulte, c'est devoir faire des choix. » Je remercie, pour terminer, tous mes amis qui ont joué un rôle de près ou de loin durant ces trois années : **Nico, Willy, Broillard, Fanny, Laura M., Samy, Max**, que ce soit pour le recrutement des participants, les moments passés avec vous, le suivi de mes projets, ou encore, le simple fait de prendre des nouvelles. J'ai la chance de tous vous avoir à mes côtés.

Pour terminer, je remercie de tout cœur ma famille, en particulier mes **parents**, qui m'ont permis de poursuivre mes études durant ces 9 longues (enfin, elles sont passées très vite) années dans des conditions plus que meilleures. Merci de m'avoir toujours épaulée et conseillée à travers mes différents choix professionnels et personnels. Merci à mes deux frères, **Benoît** et **Guillaume**, ainsi qu'à mon beau père, **Jean-Michel**, de faire partie de ma vie et de me soutenir dans mes projets. Merci à mes cousins et ma cousine, à ma grand-mère, à mes tantes, aux amis proches de la famille, d'avoir suivi mon parcours de prêt ou de loin. J'ai hâte de vous retrouver à l'heure où j'écris ces mots !

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	12
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	13
PARTIE I – REVUE DE LA LITTÉRATURE	16
1. Contextualisation.....	17
2. Composition corporelle et perte de poids chez l’adulte normo-pondéré.....	20
2.1. L’expérience de la Minnesota : la théorie du « <i>fat-overshoot</i> »	20
2.2. Évolution du poids chez l’adulte normo-pondéré pratiquant des restrictions énergétiques : revue systématique et méta-analyse	25
2.3. Influence du statut hormonal sur les variations de poids et de composition corporelle	29
3. Adaptations énergétiques à la perte de poids.....	32
3.1. Effets de la perte de poids sur le métabolisme de repos.....	33
3.2. Effets de la perte de poids sur le métabolisme post-prandial.....	43
3.3. Effets de la perte de poids sur le métabolisme à l’exercice.....	46
3.4. Influence du statut hormonal sur les adaptations énergétiques à la perte de poids	49
4. Adaptations du contrôle de la prise alimentaire à la perte de poids	53
4.1. Effets de la perte de poids sur les apports énergétiques et la régulation homéostatique	54
4.2. Effet de la perte de poids sur le contrôle hédonique et cognitif de la prise alimentaire.....	62
PARTIE II – CONTRIBUTION PERSONNELLE.....	69
1. Objectifs de la thèse	70
2. Méthodologie générale du projet NUTRILEX.....	71
2.1. Population	71
2.2. Design général du projet NUTRILEX	71
2.3. Intervention diététique	74
2.4. Période de suivi	74
3. Travaux de thèse issus du projet NUTRILEX	75
ÉTUDE 1 – RESTRICTION CALORIQUE ET COMPOSITION CORPORELLE CHEZ L’ADULTE NORMO-PONDÉRÉ	76
ÉTUDE 2 – RESTRICTION CALORIQUE ET ADAPTATIONS ÉNERGÉTIQUES CHEZ L’ADULTE NORMO-PONDÉRÉ	105

ÉTUDE 3 – RESTRICTION CALORIQUE ET CONTRÔLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE CHEZ L’ADULTE NORMO-PONDÉRÉ.....	138
PARTIE III – DISCUSSION GÉNÉRALE	173
Limites.....	185
Perspectives	186
Conclusion générale	188
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	189
ANNEXE	211
RÉSUMÉ.....	236
ABSTRACT	236

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1. ÉVOLUTION DES APPORTS ÉNERGÉTIQUES, DE LA MASSE GRASSE ET DE LA MASSE NON-GRASSE DURANT LES PÉRIODES DE SEMI-FAMINE (C12 À S24) ET DE RÉALIMENTATION (S24 À R20) DANS L'ÉTUDE DE LA MINNESOTA.	21
FIGURE 2. COURBES DE FORBES ILLUSTRANT LA FRACTION DE MASSE MAIGRE MOBILISÉE OU STOCKÉE EN REPOSE À UNE PERTE DE POIDS (A) ET UN GAIN DE POIDS (B), EN FONCTION DE L'ADIPOSITÉ INITIALE DES INDIVIDUS.	23
FIGURE 3. HISTOGRAMMES ILLUSTRANT LA VARIABILITÉ INTER-INDIVIDUELLE DU <i>P-RATIO</i> À LA FIN DES PÉRIODES DE SEMI-FAMINE (A) ET DE RÉALIMENTATION (B) DURANT L'EXPÉRIENCE DE LA MINNESOTA.	23
FIGURE 4. ASSOCIATION ENTRE LE DEGRÉ DE « <i>FAT OVERSHOOT</i> » (EXCÈS DE STOCKAGE DE MASSE GRASSE APRÈS UNE PERTE DE POIDS) ET LE POURCENTAGE DE MASSE GRASSE INITIAL DES SUJETS (AVANT SEMI-FAMINE).	24
FIGURE 5. FOREST PLOT ILLUSTRANT LA COMPARAISON DU POIDS CORPOREL ENTRE FEMMES NORMO-PONDÉRÉES PRATIQUANT RÉGULIÈREMENT DES RÉGIMES ET FEMMES NORMO-PONDÉRÉES NE PRATIQUANT PAS DE RÉGIMES.	26
FIGURE 6. REGAIN REPRÉSENTÉ EN POURCENTAGE DE PERTE POUR LE POIDS ET LA MASSE GRASSE SELON SA LOCALISATION CHEZ DES FEMMES (A) ET DES HOMMES (B) EN SITUATION D'OBÉSITÉ À LA SUITE D'UN RÉGIME FAIBLE EN CALORIES DE 13 SEMAINES. ...	30
FIGURE 7. COMPARTIMENTATION DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE.	32
FIGURE 8. COMPARAISON DU CHANGEMENT MOYEN DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE DE REPOS PAR KILOGRAMME DE POIDS PERDU EN RÉPONSE À DIFFÉRENTS TYPES D'INTERVENTION CHEZ DES PARTICIPANTS EN SITUATION DE SURPOIDS OU D'OBÉSITÉ (N = 2983).	33
FIGURE 9. CHANGEMENTS DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE DE REPOS PRÉDITE (TRIANGLES) ET MESURÉE (RONS) EXTRAPOLÉE SUR 24 HEURES EN RÉPONSE À UNE PERTE DE POIDS PAR RAPPORT AUX VALEURS INITIALES CHEZ DES HOMMES (A) ET DES FEMMES (B) EN SITUATION D'OBÉSITÉ.	34
FIGURE 10. REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DES DEUX SYSTÈMES DE CONTRÔLE SOUS-JACENTS DISTINCTS IMPLIQUÉS DANS LA THERMOGÈNESE ADAPTATIVE DURANT LA SEMI-FAMINE PROLONGÉE ET LA PÉRIODE DE RÉALIMENTATION OBSERVÉE DANS L'ÉTUDE DE LA MINNESOTA.	41

FIGURE 11. REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DE L'AUGMENTATION DE LA DÉPENSE D'ÉNERGIE EN RÉPONSE À UN REPAS.....	43
FIGURE 12. QUOTIENT RESPIRATOIRE À JEUN ET EN PÉRIODE POST-PRANDIALE CHEZ DES HOMMES « JEUNES » (RONS NOIRS) ET « ÂGÉS » (RONS BLANCS) DURANT UNE PÉRIODE DE MAINTIEN DU POIDS (A) ET DES PÉRIODES DE RESTRICTION CALORIQUE (B, C).....	45
FIGURE 13. ÉVOLUTION DE LA DÉPENSE ÉNERGÉTIQUE EN RÉPONSE À UN REPAS ISO-CALORIQUE CONTENANT UNE PROPORTION STANDARD OU ÉLEVÉE DE PROTÉINES CHEZ DES FEMMES N'UTILISANT PAS DE CONTRACEPTION ORALE (A), CHEZ DES FEMMES UTILISANT UNE CONTRACEPTION ORALE COMBINÉE MONOPHASIQUE (B) ET CHEZ DES HOMMES (C).	51
FIGURE 14. REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU CONTRÔLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE INSPIRÉ PAR LE MODÈLE HOMÉOSTATIQUE-HÉDONIQUE DE L'APPÉTIT DE LOWE ET LEVINE (2005).	53
FIGURE 15. SENSATIONS SUBJECTIVES DE FAIM ET DE DÉSIR DE MANGER À JEUN ET EN RÉPONSE À UN REPAS CALBRÉ AVANT (BASELINE), APRÈS UNE PERTE DE POIDS PAR RESTRICTION CALORIQUE (SEMAINE 10) ET APRÈS 52 SEMAINES DE MAINTIEN DU POIDS (SEMAINE 62) CHEZ DES HOMMES EN FEMMES EN SITUATION DE SURPOIDS OU D'OBÉSITÉ.....	55
FIGURE 16. ÉVOLUTION DES SENSATIONS SUBJECTIVES D'APPÉTIT ET DES APPORTS ÉNERGÉTIQUES AU COURS DE L'ÉTUDE DE LA MINNESOTA AVANT ET PENDANT LA PÉRIODE DE SEMI-FAMINE ET DURANT LES 33 SEMAINES DE RÉALIMENTATION.	57
FIGURE 17. MODÈLE CONCEPTUEL REPRÉSENTANT LES DIFFÉRENTS SYSTÈMES DE CONTRÔLE IMPLIQUÉS DANS LA RÉGULATION DU POIDS ET DE LA COMPOSITION CORPORELLE DURANT LA PERTE ET LE REGAIN DE POIDS DANS L'ÉTUDE DE LA MINNESOTA.	58
FIGURE 18. SYSTÈME DE RÉGULATION DE LA PRISE ALIMENTAIRE SELON UN CONTRÔLE DÉPENDANT DE LA COMPOSITION CORPORELLE EN CONDITION DE POIDS STABLE (A) ET EN RÉPONSE À UNE PERTE DE POIDS (B).....	59
FIGURE 19. RÉPONSES NUTRITIONNELLES (APPORTS ÉNERGÉTIQUES SUBSÉQUENTS, SENSATIONS D'APPÉTIT, « <i>FOOD REWARD</i> » ET HORMONES DE L'APPÉTIT) EN RÉPONSE À UN DÉFICIT ISO-ÉNERGÉTIQUE AIGU INDUIT PAR RESTRICTION CALORIQUE (DEF-EI) OU PAR EXERCICE PHYSIQUE (DEF-EX), COMPARATIVEMENT À UNE CONDITION CONTRÔLE (CON).	61
FIGURE 20. DESIGN GÉNÉRAL DU PROJET NUTRILEX.	73
FIGURE 21. SCHÉMA GÉNÉRAL ILLUSTRANT LES PRINCIPAUX RÉSULTATS ISSUS DE L'ÉTUDE NUTRILEX SUR LES EFFETS D'UNE PERTE DE POIDS DE 3 À 6% DU POIDS CORPOREL INITIAL INDUITE PAR UNE INTERVENTION DE RESTRICTION CALORIQUE CHEZ DES HOMMES ET FEMMES NORMO-PONDÉRÉS.....	180

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AE : apports énergétiques

AP : activité physique

ATP : adénosine triphosphate

CH : contraception hormonale

DE : dépense énergétique

DE_{PP} : dépense énergétique post-prandiale

DE_R : dépense énergétique de repos

DSM : manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux

EVA : échelle visuelle analogique

IMC : indice de masse corporelle

LFPO : *Leeds Food Preferences Questionnaire*

MG : masse grasse

MNG : masse non-grasse

MT : *maintainers*

NHANES : *National Health and Nutrition Examination Survey*

NMT : *non-maintainers*

QR : quotient respiratoire

QS : quotient de satiété

SNS : système nerveux sympathique

T3 : triiodothyronine

T4 : thyroxine

TA : thermogénèse adaptative

VO₂ : consommation d'oxygène

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

RELATIVES À LA THÈSE

ARTICLE | Pélissier Léna, Bagot Sarah, Miles-Chan Jennifer, Pereira Bruno, Boirie Yves, Duclos Martine, Dulloo Abdul, Isacco Laurie, & Thivel David. Is dieting a risk for higher weight gain in normal-weight individual? A systematic review and meta-analysis. *British Journal of Nutrition*, 2023 Oct 14;130(7):1190-1212. doi: 10.1017/S0007114523000132.

ANNEXE 1

ARTICLE | Pélissier Léna, Ramos Inès, Pereira Bruno, Boirie Yves, Duclos Martine, Isacco Laurie, & Thivel David. Body composition changes in response to diet-induced weight loss is influenced by initial adiposity but not the rate of weight loss in normal-weight healthy individuals: first results of the NUTRILEX project. Soumis dans *Physiology and Behavior*.

ARTICLE | Pélissier Léna, Ramos Inès, Pereira Bruno, Miles-Chan Jennifer, Dulloo Abdul, Boirie Yves, Duclos Martine, Thivel David, & Isacco Laurie. Energetic adaptations at rest and during a low-intensity exercise in response to moderate calorie restriction-induced weight loss and 1-month follow-up in normal-weight adults. (à soumettre)

ARTICLE | Pélissier Léna, Ramos Inès, Drapeau Vicky, Finlayson Graham, Pereira Bruno, Beraud Duane, Duclos Martine, Boirie Yves, Isacco Laurie, & Thivel David. Effects of diet-induced weight loss on appetite sensations, food reward and cognitive restraint in healthy normal-weight individuals: results from the NUTRILEX project. Soumis dans *British Journal of Nutrition*.

Communication orale | Pélissier Léna, Lambert Céline, Delétré Élise, Pereira Bruno, Boirie Yves, Duclos Martine, Thivel David, & Isacco Laurie. Adaptations du métabolisme énergétique à une perte de poids induite par restriction calorique chez l'adulte normo-pondéré. Résultats préliminaires du projet NUTRILEX. XXII^{ème} Journées d'Études Francophones en Activité Physique Adaptée (JEFAPA), Besançon, France.

Communication orale | Pélissier Léna, Ramos Inès, Duclos Martine, Boirie Yves, Thivel David, & Isacco Laurie. Effects of diet-induced weight loss on body composition and energy metabolism in healthy normal-weight individuals. Preliminary results from the NUTRILEX projet. 27^{ème} édition des Journées de l'École Doctorale (JED) SVSAE, Clermont-Ferrand, France.

AUTRES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

ARTICLE | Pélissier Léna, Lambert Céline, Moore Halim, Beraud Duane, Pereira Bruno, Boirie Yves, Duclos Martine, Thivel David, & Isacco Laurie. Postprandial energy metabolism is modulated in response to a low-intensity walking exercise in fasted healthy individuals. *Nutrition Research*. 2024 Mar;123:55-66. doi: 10.1016/j.nutres.2024.01.004. Epub 2024 Jan 10. PMID: 38277907.

ARTICLE | Pélissier Léna, Lambert Céline, Stensel J. David, Beraud Duane, Finlayson Graham, Pereira Bruno, Boirie Yves, Duclos Martine, Isacco Laurie, & Thivel David. Individual variability and consistency of post-exercise energy and macronutrient intake, appetite sensations, and food reward in healthy adults. *Appetite*. 2024 Jun 18:107568. doi: 10.1016/j.appet.2024.107568. Epub ahead of print. PMID: 38901766.

ARTICLE | Pélissier Léna, Beraud Duane, Pereira Bruno, Couret Alexis, Isacco Laurie, & Thivel David. Are Anti-gravity treadmills reliable to explore exercise energy metabolism at low degrees of alleviation in normal-weight male individuals? *Technology and Health Care*. *Technology and Health Care*. 2024 Jul 7. doi: 10.3233/THC-240314. Epub ahead of print. PMID: 39058466.

E-Poster | Pélissier Léna, Lambert Céline, Moore Halim, Beraud Duane, Pereira Bruno, Boirie Yves, Duclos Martine, Thivel David, & Isacco Laurie. Adaptations métaboliques post-prandiales et sensations d'appétit en réponse à un exercice de marche de faible intensité chez des individus sains. *Journées Francophones de Nutrition (JNF) 2023*, Marseille, France.

ARTICLE | Baily Méлина, Pélissier Léna, Coudeyre Emmanuel, Evrard Bertrand, Bingula Réa, Rochette Corinne, Mériade Laurent, Blavignac Christelle, Fournier Anne-Cécile, Bignon Yves-Jean, Rannou Fabrice, Dutheil Frédéric, Thivel David, & Duclos Martine. Systematic review of COVID-19-related physical activity-based rehabilitations: benefits to be confirmed by more robust methodological approaches. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022 Jul 25;19(15):9025. doi: 10.3390/ijerph19159025. PMID: 35897400; PMCID: PMC9331032.

ARTICLE | Fillon Alicia, Pélissier Léna, Beaulieu Kristine, Charlot Keyne, Siroux Julie, Bagot Sarah, Baily Méлина, Boscaro Audrey, Finlayson Graham, Boirie Yves, Duclos Martine, Isacco Laurie, Pereira Bruno, Julian Valérie, & Thivel David. Dietary- but not exercise-induced acute iso-energetic deficit result in short-term appetitive compensatory responses in adolescents with obesity. *Appetite*. 2023 Feb 1;181:106401. doi: 10.1016/j.appet.2022.106401. Epub 2022 Dec 5. PMID: 36473580.

ARTICLE | Bagot Sarah, **Pélissier Léna**, Pereira Bruno, Chanséaume Bussiere Émilie, Duclos Martine, Dulloo Abdul, Miles-Chan Jennifer, Charlot Keyne, Boirie Yves, Thivel David, & Isacco Laurie. Weight regain, body composition, and metabolic responses to weight loss in weight cycling athletes: A systematic review and meta-analyses. *Obesity Review*. 2024 Feb;25(2):e13658. doi: 10.1111/obr.13658. Epub 2023 Dec 14. PMID: 38096860.

ARTICLE | Chambonnière Camille, Fearnbach Nicole, **Pélissier Léna**, Genin Pauline, Fillon Alicia, Boscaro Audrey, Bonjean Line, Bailly Mélina, Siroux Julie, Guirado Terry, Pereira Bruno, Thivel David, & Duclos Martine. Adverse collateral effects of COVID-19 public health restrictions on physical fitness and cognitive performance in primary school children. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021 Oct 22;18(21):11099. doi: 10.3390/ijerph182111099. PMID: 34769619; PMCID: PMC8583224.

ARTICLE | Fillon Alicia, Fearnbach Nicole, Vieira Stéphanie, Gélinaier Jade, Bagot Sarah, Bailly Mélina, Boscaro Audrey, **Pélissier Léna**, Siroux Julie, Grasteau Vincent, Bertsch Jean, Pereira Bruno, Duclos Martine, Lambert Céline, & Thivel David. Changes in sedentary time and implicit preference for sedentary behaviors in response to a one-month educational intervention in primary school children: results from the Globe Trotter pilot cluster-randomized study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2023 Jan 7;20(2):1089. doi: 10.3390/ijerph20021089. PMID: 36673845; PMCID: PMC9859473.

ARTICLE | Thivel David, Ennequin Gaël, Lambert Céline, Siroux Julie, Ratel Sébastien, Boscaro Audrey, **Pélissier Léna**, Julian Valérie, Cardenoux Charlotte, Duclos Martine, Lazzar Stefano, Pereira Bruno, Boirie Yves, & Isacco Laurie. Improved walking energy efficiency might persist in presence of simulated full weight regain after multidisciplinary weight loss in adolescents with obesity: the POWELL study. *International Journal of Obesity (Lond)*. 2024 Mar;48(3):384-393. doi: 10.1038/s41366-023-01427-w. Epub 2023 Dec 5. PMID: 38052874.

ARTICLE | Bagot Sarah, Pereira Bruno, Lambert Céline, **Pélissier Léna**, Chanséaume Bussiere Émilie, Duclos Martine, Hackney C. Anthony, Elliott-Sale J. Kirsty, Thivel David, & Isacco Laurie. A reproducible, self-reported, field-based tool for monitoring ovarian hormone status and body weight variations in female athletes: the Answ'Her questionnaire. *Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*. 2024 Jun 18. doi: 10.23736/S0022-4707.24.15879-3. Epub ahead of print. PMID: 38888562.

PARTIE I – REVUE DE LA LITTÉRATURE

1. Contextualisation

La volonté de contrôler son poids corporel est un sujet d'actualité au sein de nos sociétés modernes. En effet, nos milieux de vie évoluent en faveur d'un environnement propice à la prise de poids caractérisé par une disponibilité alimentaire abondante, le plus souvent attrayante et « bon marché », un manque d'activité physique (AP) et une sédentarisation de nos modes de vie (Church et Martin 2018 ; Nicolaidis 2019). Ce milieu, dit « obésogène », favorise une balance énergétique positive (*i.e.*, apports alimentaires quotidiens supérieurs à la dépense énergétique (DE) journalière) et contribue ainsi au développement du surpoids, de l'obésité et des comorbidités cardiométaboliques associées. L'obésité progresse de façon alarmante à l'échelle mondiale, avec une prévalence qui a plus que doublé chez l'adulte au cours des deux dernières décennies (*Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration* 2024). En parallèle, la prévalence des pratiques de perte de poids au sein de la population générale a également augmenté, passant de 20% des adultes dans les années 1970 à 40% entre 2010 et 2015 (Santos et al. 2017). Ces chiffres semblent concorder avec l'augmentation de la prévalence du surpoids et de l'obésité dont la prise en charge repose, en grande partie, sur des stratégies de perte de poids visant à diminuer l'excès de masse grasse (MG). Cependant, il semblerait qu'une proportion, non négligeable et en augmentation au cours des dernières années, de personnes ayant une corpulence dite « normale » (individus « normo-pondérés » présentant un indice de masse corporelle (IMC) entre 18,5 et 24,9 kg.m⁻²) soit engagée dans des pratiques de perte de poids (Montani, Schutz, et Dulloo 2015). Dans les années 1990, au sein de la population générale américaine, 6 à 9% des hommes et 24 à 29% des femmes présentant un IMC inférieur à 25 kg.m⁻² ont déclaré essayer de perdre du poids (Kruger et al. 2004 ; Serdula et al. 1999). Ces chiffres ont atteint près de 19% et 46% entre 2003 et 2008, pour les hommes et les femmes, respectivement (Yaemsiri, Slining, et Agarwal 2011). Une analyse plus récente au sein de la cohorte américaine « *National Health and Nutrition Examination Survey* » (NHANES) semble toutefois montrer une prévalence de ces pratiques de perte de poids relativement stable entre 1999 et 2018, quel que soit le statut pondéral des individus (Zhong, McGuire, et Duncan 2022). En France, en 2012, une enquête portant sur les pratiques de régimes alimentaires a été complétée par plus de 10 000 adultes issus de la cohorte Nutrinet-Santé. Parmi tous les participants ayant déclaré perdre du poids à l'aide d'un régime au cours des trois dernières années écoulées, près d'un tiers des hommes et plus de la moitié des femmes avaient un IMC inférieur à 25 kg.m⁻² (Julia et al. 2014).

Outre les sportifs ayant des objectifs de perte de poids dans une finalité de performance (Reale, Slater, et Burke 2017), les études questionnant les motivations à perdre du poids spécifiquement chez les individus normo-pondérés sont peu nombreuses. Entre autres, une insatisfaction corporelle ainsi qu'une perception corporelle altérée sont aujourd'hui les principales raisons évoquées pour expliquer ces pratiques au sein de cette population. Par exemple, au sein de la cohorte américaine NHANES de 2003-2008, près de 30% des femmes normo-pondérées ont déclaré se percevoir en situation de surpoids (Yaemsiri et al. 2011). Ce chiffre n'était cependant que de 7% chez leurs homologues masculins. D'autres études impliquant des étudiants américains et européens ont observé qu'une majorité des jeunes adultes surestimait leur IMC ou se trouvait « trop gras », notamment au sein de la population féminine (Fayet, Petocz, et Samman 2012 ; Mikolajczyk et al. 2010). En effet, environ 20% des étudiantes présentant un IMC de 20,0 kg.m⁻² se considéraient comme « trop grasses », ce pourcentage atteignant près de 60% pour un IMC de 22,5 kg.m⁻² (Mikolajczyk et al. 2010). Cette altération de l'image corporelle serait notamment en lien avec la pression sociale associée à la minceur et à la « silhouette idéale » véhiculée par les médias (Ordaz et al. 2018), conduisant à des pratiques de perte de poids chez des individus normo-pondérés sans nécessité apparente pour leur santé physique. Or, bien que contre-intuitif à première vue, avoir recours à des pertes de poids, notamment par restriction énergétique, apparaît aujourd'hui comme un facteur de risque de prise de poids à long terme et donc potentiellement d'obésité et de comorbidités cardiométaboliques, en particulier chez les personnes normo-pondérées (Dulloo 2021 ; Dulloo et al. 2015 ; Montani et al. 2015). En effet, certaines études ont souligné, suite à une perte de poids, un regain de poids et notamment de MG dépassant les valeurs initiales (Dulloo, Jacquet, et Girardier 1996 ; Friedl et al. 2000). Ce phénomène, appelé « *weight-overshoot* » pour le poids et « *fat-overshoot* » pour la MG, serait d'autant plus observé chez des individus ayant, initialement, un faible IMC et/ou une faible MG (Dulloo, Miles-Chan, et Schutz 2018). Cette hypothèse d'un risque de (re)prise de poids a été renforcée par une récente revue systématique et méta-analyse de notre équipe (Pélissier et al. 2023) mettant en exergue, à partir des études longitudinales incluses dans l'analyse, que les individus normo-pondérés pratiquants des régimes avaient un poids plus élevé par rapport à ceux n'en pratiquant pas. Cependant, ces conclusions soulèvent une question importante : est-ce la pratique de régimes qui engendre une prise de poids ou un poids initialement plus élevé qui conduit à ces pratiques ? Par ailleurs, au sein de cette revue systématique, sur les six protocoles interventionnels impliquant une perte de poids par restriction énergétique avec un suivi post-interventionnel, seule l'étude de la Minnesota, impliquant une restriction

calorique importante et une perte de poids associée conséquente (-24% de poids corporel), a observé ce phénomène de « *weight-* et *fat-overshoot* » chez des individus normo-pondérés (Dulloo et al. 1996). Néanmoins, la majorité des études incluses a mis en avant de potentielles adaptations favorisant la reprise de poids, avec, par exemple, une diminution de la DE de repos (DE_R) pendant et après la perte de poids, ainsi qu'une augmentation conséquente de la prise alimentaire après l'intervention diététique. En lien avec ces observations, des modifications à la fois physiologiques et comportementales en réponse à un déficit énergétique sont aujourd'hui soulignées afin d'expliquer la résistance à la perte de poids ainsi que le regain de poids régulièrement observés dans le contexte de prise en charge de l'obésité (Casanova et al. 2019). Bien que certaines adaptations soient montrées également chez des individus normo-pondérés (Müller, Enderle, et Bosy-Westphal 2016 ; Stubbs et Turicchi 2021), le faible nombre d'études questionnant les effets d'une perte de poids dans cette population utilise, dans la plupart des cas, des protocoles de restrictions caloriques importantes de l'ordre de -800 à -2000 kcal.jour⁻¹ (Pélissier et al. 2023). Bien qu'il n'existe pas de recommandations spécifiques en termes de déficit énergétique chez des individus normo-pondérés, une restriction calorique modérée, de l'ordre de -500 à -750 kcal.jour⁻¹ (~30% de déficit énergétique), est aujourd'hui recommandée comme première approche dans la prise en charge de l'obésité, tandis que les régimes « très faibles en calories » (*i.e.*, définit par des apports énergétiques (AE) quotidiens inférieurs à 800 kcal.jour⁻¹) sont aujourd'hui utilisés seulement dans certains cas particuliers, sur une courte période et sous surveillance médicale (Jensen et al. 2014 ; Kim 2021).

Alors que la compréhension des mécanismes impliqués dans ces adaptations reste à éclaircir, les modifications physiologiques et comportementales en réponse à une perte de poids chez l'adulte initialement normo-pondéré, sans pathologie chronique, non-sportif, demeurent sous-étudiées. Ainsi, au vu du nombre croissant de personnes normo-pondérées qui s'engagent dans des pertes de poids par restriction énergétique, il semble aujourd'hui nécessaire d'accroître nos connaissances sur les effets de ces pratiques au sein de cette population spécifique. C'est dans ce contexte général que ce travail de thèse questionne les adaptations énergétiques et la régulation de la prise alimentaire en réponse à une perte de poids induite par une restriction calorique modérée au sein d'une population d'individus sains normo-pondérés.

2. Composition corporelle et perte de poids chez l'adulte normo-pondéré

2.1. L'expérience de la Minnesota : la théorie du « *fat-overshoot* »

L'expérience de la Minnesota demeure, à ce jour, l'étude princeps ayant questionné les modifications de la composition corporelle lors d'un cycle de perte et de regain de poids chez l'adulte normo-pondéré. Dans cette étude menée par Ancel Keys durant la Seconde Guerre Mondiale, des volontaires sains ont suivi un protocole strict destiné à mieux connaître les effets prolongés de la famine. Les résultats avaient pour objectif initial de déterminer l'approche la plus efficace afin d'assurer la réhabilitation d'après-guerre des millions de victimes de la famine en Europe et en Asie. Ainsi, dans cette expérience, 32 hommes actifs (âgés de 25 ± 4 ans) ont séjourné au sein de l'Université du Minnesota pour une durée totale de 40 semaines. Après une période contrôle de 12 semaines, les sujets ont suivi pendant 24 semaines une restriction calorique sévère reflétant une semi-famine : l'apport calorique, fixé en moyenne à $3500 \text{ kcal.jour}^{-1}$ (12-13% protéines, 34-40% lipides, 47-54% glucides) en période contrôle, a été réduit à $1570 \text{ kcal.jour}^{-1}$ durant la semi-famine (-55% des AE initiaux). Concernant l'aspect qualitatif, le régime était conçu pour représenter le mieux possible la nature des aliments disponibles dans les zones de famines européennes (e.g., pommes de terre, céréales, choux), résultant, en termes de proportions, en une alimentation faible en lipides et riche en glucides et protéines (25% protéines, 17% lipides, 58% glucides). Les 32 hommes ont ensuite été réalimentés, de façon progressive et contrôlée, pendant 12 semaines, période durant laquelle les sujets étaient répartis en quatre groupes en fonction de la quantité des AE reçus (de 2380 à $3390 \text{ kcal.jour}^{-1}$, par incrément de $\sim 300 \text{ kcal}$), avec une moyenne de $2890 \text{ kcal.jour}^{-1}$ (Keys et al. 1950). À noter que, même dans le groupe recevant le plus d'énergie, les AE demeuraient inférieurs aux AE ingérés durant la période contrôle. La nature des aliments proposés était identique à la période de semi-famine, avec toutefois des proportions légèrement différentes en termes de macronutriments (12-17% protéines, 20% lipides, 63-68% glucides). Enfin, 12 sujets, parmi les 32, ont été suivis pendant 8 semaines supplémentaires, durant lesquelles les AE étaient *ad libitum* (*i.e.*, à volonté). Durant toute la durée de l'étude, les volontaires devaient également marcher quotidiennement pour atteindre près de 35 km par semaine en extérieur, en plus des 30 minutes de marche ($5,6 \text{ km.h}^{-1}$, 10% d'inclinaison) par semaine sur tapis motorisé (Keys et al. 1950).

À la fin des 24 semaines de restriction calorique, les sujets ont perdu en moyenne 24% (19-28%) de leur poids initial. La MG, évaluée par hydro-densitométrie, a significativement

diminué, évoluant de $9,7 \pm 4,1$ kg ($13,7 \pm 5,0\%$) à $2,8 \pm 2,3$ kg ($5,8 \pm 4,5\%$). La masse-non grasse (MNG), qui était initialement de $59,5 \pm 4,2$ kg, a diminué jusqu'à atteindre $43,7 \pm 3,1$ kg à la fin des 24 semaines de semi-famine. Durant la période de 12 semaines de réalimentation contrôlée, une désynchronisation des dépôts de MG et MNG a été observée, illustrant une reprise préférentielle, et donc accélérée, de MG (*i.e.*, phénomène de « *catch-up fat* ») (**Figure 1**). À la fin de cette période, la MG et la MNG ont été partiellement récupérées, atteignant $5,9 \pm 2,6$ kg ($10,9 \pm 4,5\%$) et $48,1 \pm 3,3$ kg, respectivement. Par ailleurs, au sein du groupe des 12 sujets ayant réalisé la période de 8 semaines d'AE *ad libitum*, le « *catch-up fat* » s'est poursuivi, entraînant l'accumulation d'un surplus de MG par rapport aux valeurs initiales (*i.e.*, « *collateral fattening* ») et résultant, à la fin de l'étude, à des valeurs de poids et MG dépassant les valeurs initiales (*i.e.*, phénomènes de « *weight- et fat-overshoot* ») (**Figure 1**). À la fin des 8 semaines de prise alimentaire *ad libitum*, la MG a atteint $13,5 \pm 3,0$ kg ($19,0 \pm 3,3\%$) tandis que la MNG demeurait significativement plus faible qu'avant la perte de poids ($57,0 \pm 3,2$ versus $58,5 \pm 3,3$ kg) (Keys et al. 1950).

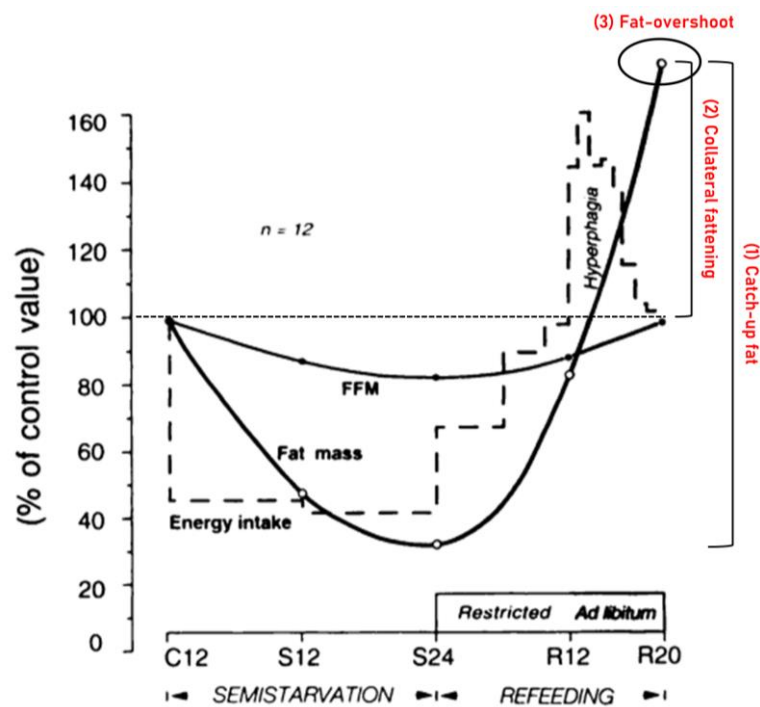


Figure 1. Évolution des apports énergétiques, de la masse grasse et de la masse non-grasse durant les périodes de semi-famine (C12 à S24) et de réalimentation (S24 à R20) dans l'étude de la Minnesota.

Les valeurs sont exprimées en pourcentage des valeurs obtenues durant la période contrôlée (avant la semi-famine). Les données sont issues des 12 hommes ayant participé à toutes les phases de l'expérience de la Minnesota (*i.e.*, périodes contrôlée, de semi-famine, de réalimentation contrôlée et *ad libitum*). (1) Durant la période de réalimentation, un regain de masse grasse accéléré est observé (« *catch-up fat* »). (2) Le « *catch-up fat* » persiste jusqu'à ce que la masse non-grasse (FFM) soit entièrement récupérée, entraînant un dépôt collatéral de masse grasse (« *collateral fattening* »). (3) L'accumulation de masse grasse liée au « *collateral fattening* » aboutit à des valeurs de masse grasse post-perte de poids dépassant les valeurs initiales (« *fat-overshoot* »).

Adapté de Dulloo et al. 1998.

Dans l'objectif de mieux comprendre le contrôle et les déterminants des phénomènes de « *catch-up fat* » et « *fat-overshoot* » exposés ci-dessus, Dulloo et ses collaborateurs ont réanalysé les données de l'étude de la Minnesota dans les années 1990. Afin de quantifier la répartition des tissus adipeux et maigres lors des différentes périodes de l'expérience, les auteurs ont calculé les valeurs individuelles de « *P-ratio* ». Initialement proposé par Payne et Dugdale, en 1977, cet indice est calculé à partir de la formule suivante (Payne et Dugdale 1977) : $P\text{-ratio} = \text{énergie protéique stockée (ou mobilisée)} / \text{énergie totale stockée (ou mobilisée)}$. Ainsi, lors d'une perte de poids, plus le *P-ratio* est élevé, plus l'individu a préférentiellement mobilisé les contenus protéiques comme source d'énergie. En considérant l'énergie protéique mobilisée ou stockée comme reflétant la perte ou le stockage de MNG dans un contexte de semi-famine, Dulloo et ses collaborateurs ont calculé le *P-ratio* à partir des variations de MG et de MNG issues de l'expérience de la Minnesota. Ainsi, les auteurs ont mis en évidence que le pourcentage de MG initial était le prédicteur le plus important du *P-ratio* (Dulloo et al. 1996), et en combinant les données de la Minnesota à celles de sujets en situation d'obésité subissant une famine prolongée (Henry, Rivers, et Payne 1988), 90% de la variabilité du *P-ratio* en réponse à la perte de poids était expliquée par l'adiposité initiale des sujets (Dulloo et al. 1996). En d'autres termes, ces résultats illustraient que plus la MG initiale était faible, plus le *P-ratio* durant la perte de poids était élevé, indiquant une proportion plus importante de MNG mobilisée chez les sujets dont l'adiposité initiale était la plus faible. À l'inverse, une MG initiale élevée se traduisait par une moindre proportion de tissu maigre mobilisée durant la perte de poids. Ces observations sont en accord avec les précédents travaux de Forbes, qui avaient souligné le rôle de la composition corporelle initiale dans les variations respectives de MG et MNG lors d'une perte et d'un (re)gain de poids (Forbes 1987). Dans cette étude regroupant des données issues d'hommes et de femmes (âgé(e)s de 14 à 50 ans) présentant différents niveaux d'adiposité, la proportion de masse maigre perdue était en effet plus importante chez les individus présentant une faible MG initiale, en réponse à des restrictions caloriques d'au moins 4 semaines (**Figure 2.A**). Aussi, lors d'une prise de poids (minimum 5 kg) induite par suralimentation chez des individus normo-pondérés ou en situation d'anorexie ou de surpoids, la proportion de masse maigre stockée était supérieure chez les participants ayant une plus faible MG initiale (**Figure 2.B**). Ces analyses ne permettaient cependant pas de questionner les différences de variations de composition corporelle entre un cycle de perte et de regain de poids, les participants n'étant pas les mêmes entre les interventions de restriction calorique et de suralimentation (Forbes 1987).

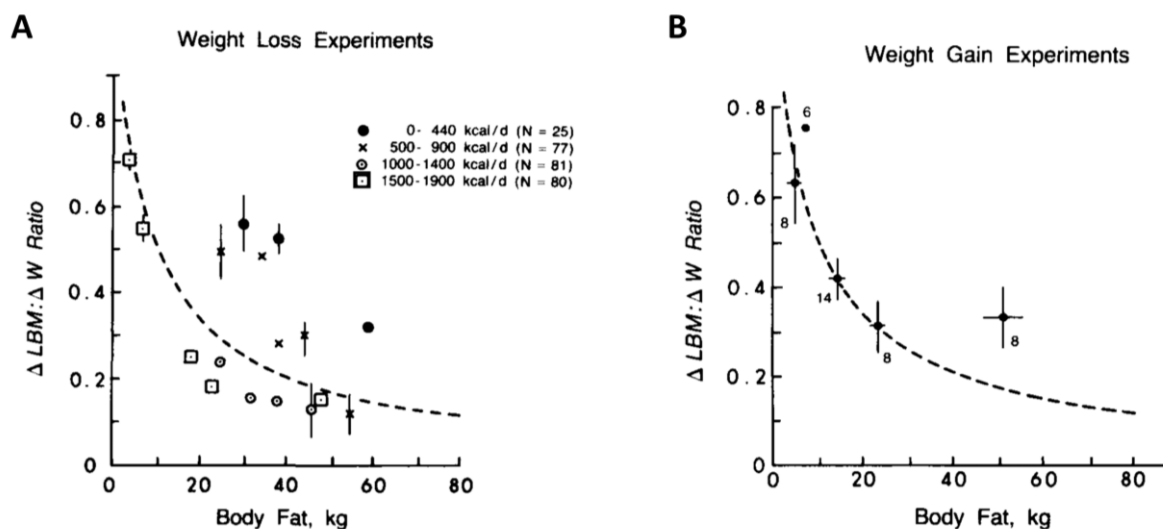


Figure 2. Courbes de Forbes illustrant la fraction de masse maigre mobilisée ou stockée en réponse à une perte de poids (A) et un gain de poids (B), en fonction de l'adiposité initiale des individus.

Les données sont exprimées en moyenne \pm erreur standard de la moyenne et illustrées selon la médiane d'adiposité initiale du groupe. A : Données par groupe issues d'interventions de restriction énergétique sur une période minimale de 4 semaines. B : Données de gain de poids par groupe en réponse à une intervention de surconsommation alimentaire. LBM : masse maigre, W : poids corporel.

Adapté de Forbes et al. 1987.

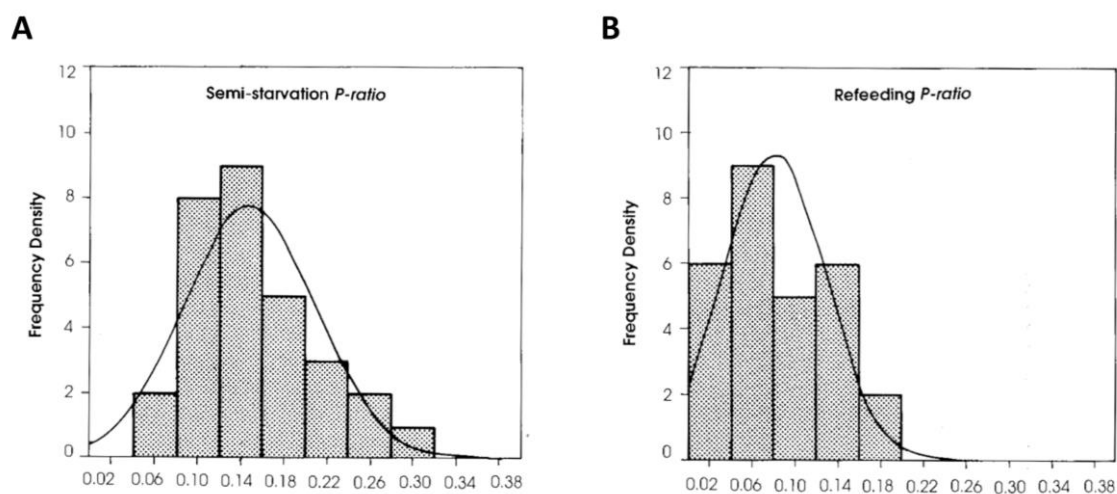


Figure 3. Histogrammes illustrant la variabilité inter-individuelle du *P-ratio* à la fin des périodes de semi-famine (A) et de réalimentation (B) durant l'expérience de la Minnesota.

Une courbe normale est superposée sur chaque histogramme.

Adapté de Dulloo et al. 1996.

Au sein de l'étude de la Minnesota, alors qu'une importante variabilité inter-individuelle du *P-ratio* a été observée, une association positive a été obtenue entre les *P-ratio* calculés pour les périodes de semi-famine et de réalimentation (Dulloo et al. 1996). Autrement dit, les individus ayant perdu le plus de MNG durant la semi-famine ont restocké une plus large proportion de ce tissu lors du regain de poids. Ces résultats soulignent le rôle clé de la composition corporelle initiale dans la dynamique de perte et reprise des tissus maigre et adipeux lors de variations de poids (Figure 3).

Toutefois, bien qu'ils soient corrélés, il est important de souligner que le *P-ratio* moyen durant le regain de poids était diminué par rapport à celui obtenu lors de la perte de poids, indiquant une plus faible proportion de MNG restockée lors de la phase de réalimentation que de MNG mobilisée lors de la semi-famine. Au-delà de la composition corporelle initiale des sujets, cette désynchronisation du restockage de la MG et de la MNG observée dans l'étude de la Minnesota suggère l'existence d'autres mécanismes influençant les variations de composition corporelle (Dulloo et al. 1996). Comme souligné précédemment, une reprise de MG accélérée persistait jusqu'à ce que la MNG soit entièrement récupérée, entraînant, par conséquent, un dépôt collatéral de MG plus important chez les individus ayant perdu le plus de MNG. Étant donné que les individus ayant une faible adiposité initiale sont plus à risque de perdre une quantité importante de MNG lors de la période de semi-famine, il a également été mis en lumière un lien entre le degré de « *fat-overshoot* » et la composition corporelle initiale, illustré par un « *fat-overshoot* » d'autant plus élevé que le pourcentage de MG initial de l'individu était faible (**Figure 4**). Des adaptations nutritionnelles et énergétiques, qui seront décrites dans la suite de ce document, ont été mises en avant pour expliquer les phénomènes de « *catch-up fat* » et « *fat-overshoot* ». Les déplétions de MG et de MNG en réponse à la perte de poids semblent indépendamment jouer un rôle clé dans ces mécanismes, suggérant un lien fort entre les composantes nutritionnelles, énergétiques et la composition corporelle lors des variations de poids.

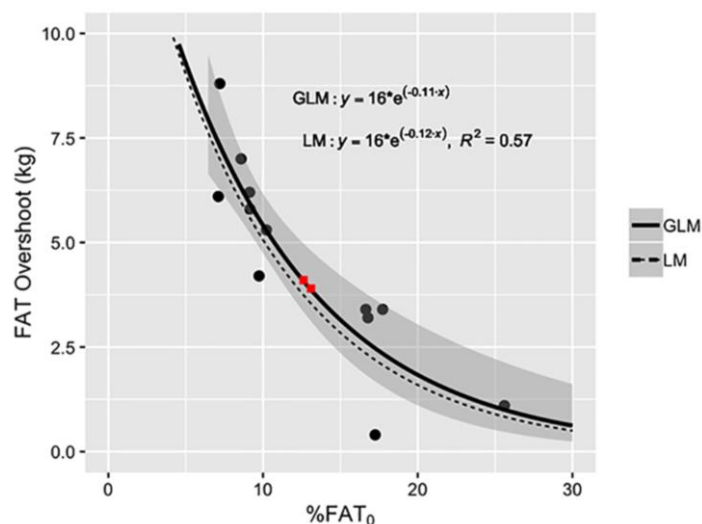


Figure 4. Association entre le degré de « *fat overshoot* » (excès de stockage de masse grasse après une perte de poids) et le pourcentage de masse grasse initial des sujets (avant semi-famine).

La courbe exponentielle est issue des données des 12 hommes ayant participé à toutes les phases de l'expérience de la Minnesota (*i.e.*, périodes contrôle, de semi-famine, de réalimentation contrôlée et *ad libitum*) (ronds noirs). Deux ajustements de courbes exponentielles sont présentés : un modèle linéaire généralisé (GLM, ligne pleine) et un modèle linéaire (LM, ligne pointillée). Les deux carrés rouges correspondent aux données de l'US Army Ranger, chaque point de données étant issu de la valeur moyenne pour 10 hommes. %FAT₀ : pourcentage de masse grasse initial.

Issu de Dulloo et al. 2021.

Par conséquent, en extrapolant ces données, les résultats issus de l'expérience de la Minnesota suggèrent un risque de reprise de MG plus important à la suite d'une perte de poids et d'autant plus chez les individus normo-pondérés, par rapport à des personnes en situation de surpoids ou d'obésité ayant une adiposité plus importante. Au sein d'un environnement obésogène dans lequel il semble aujourd'hui difficile de maintenir une restriction calorique à long terme (Hall et Kahan 2018 ; Romieu et al. 2017), les individus pratiquant des restrictions caloriques sont ainsi susceptibles de s'engager sur le moyen et le long terme dans des cycles répétés de perte et de regain de poids, appelés communément « régimes yo-yo » ou également « *weight cycling* » dans la communauté scientifique. Ainsi, ces personnes sont possiblement exposées à une reprise de poids et de MG majorée après chaque période de régime, avec un risque d'autant plus important si la personne présente une adiposité initiale faible (Montani et al. 2015).

À partir de cette théorie du « *fat-overshoot* », les pratiques de perte de poids, notamment par restriction calorique, ont alors émergé comme un facteur de risque considérable de prise de poids à long terme (Dulloo 2021 ; Dulloo et al. 2015 ; Montani et al. 2015). Il faut cependant noter que les conditions particulières de cette étude, destinée à imiter la semi-famine d'après-guerre, sont éloignées des conditions écologiques relatives aux pratiques de perte de poids aujourd'hui observées dans la population générale. Il paraît donc important de questionner plus largement dans la littérature ce risque de reprise de poids à la suite d'une perte de poids chez des individus normo-pondérés.

2.2. Évolution du poids chez l'adulte normo-pondéré pratiquant des restrictions énergétiques : revue systématique et méta-analyse

Au regard des données de la littérature scientifique, notre équipe a réalisé une revue systématique étudiant les effets de la pratique de régimes sur l'évolution du poids et de la composition corporelle chez des individus normo-pondérés (**étude en Annexe**). Les critères principaux d'inclusion des études étaient les suivants : sujets en bonne santé, dont l'IMC initial se situait entre 18,5 et 24,9 kg.m², femmes et hommes adultes (18-55 ans), ayant pratiqué un régime (*i.e.*, défini comme une restriction calorique ou une restriction de certains types d'aliments pour perdre du poids) dans le passé ou pratiquant un régime pendant l'étude. Tout article mentionnant des changements de poids liés au régime et/ou à la perte de poids était inclus, ce qui comprenait : i) les études interventionnelles impliquant une perte de poids par un régime avec un suivi post-interventionnel, ii) les études observationnelles longitudinales comprenant l'évolution du poids chez des personnes pratiquant des régimes et iii) les études observationnelles transversales comparant le poids et/ou la composition corporelle entre des personnes pratiquant des

régimes et celles qui n'en pratiquaient pas (Pélissier et al. 2023). Les principaux résultats de cette revue systématique sont illustrés et discutés dans la suite de ce document.

Dix études observationnelles ont été incluses, dont huit études longitudinales questionnant les changements de poids à long terme (de 8 mois à 15 ans) dans la population générale. Parmi elles, Colditz et collaborateurs (1990) ont observé, chez les individus précédemment exposés à une perte de poids modérée à importante (> 5 kg), un gain de poids quasi quatre fois plus élevé sur une période de 4 ans, par rapport au groupe d'individus n'ayant par rapporté antérieurement de variations de poids importantes (Colditz et al. 1990). Similairement, dans une étude impliquant des étudiantes, la prise de poids était plus élevée sur une période de 8 mois au sein du groupe de femmes ayant déclaré pratiquer un régime pour perdre du poids au moment de l'inclusion, en comparaison avec les participantes n'en n'ayant jamais pratiqué (Lowe et al. 2006). De manière générale, 80% des études observationnelles issues de l'analyse systématique ont montré une relation entre la pratique de régimes et l'évolution du poids à long terme, illustrant un risque plus important de prise de poids associé à ces pratiques. Par ailleurs, à partir d'une méta-analyse impliquant cinq de ces études observationnelles, dont les données de poids étaient disponibles, les femmes normo-pondérées considérées comme pratiquant des régimes avaient un poids significativement supérieur à celles n'en pratiquant pas (**Figure 5**) (Pélissier et al. 2023).

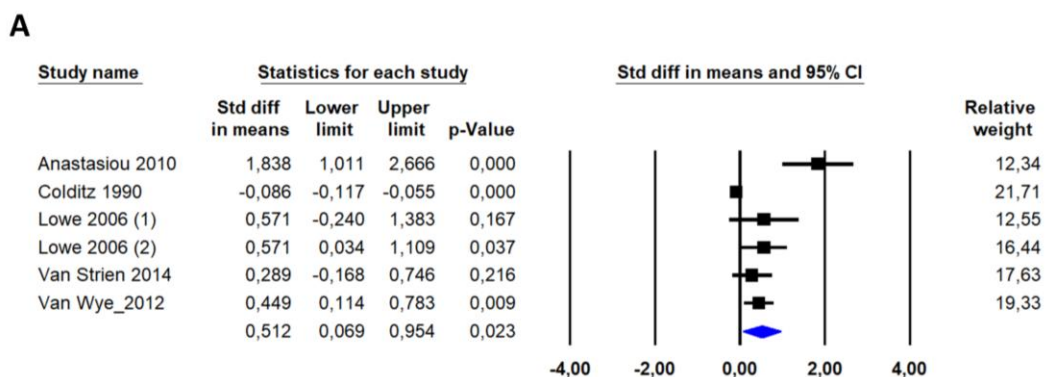


Figure 5. Forest plot illustrant la comparaison du poids corporel entre femmes normo-pondérées pratiquant régulièrement des régimes et femmes normo-pondérées ne pratiquant pas de régimes.

Les résultats de la méta-analyse ont été obtenus à partir des études observationnelles incluses dans la revue systématique et sont exprimés en moyenne de la différence et intervalles de confiance (CI) à 95%.

Adapté de Pélissier et al. 2023.

Cependant, comme suggéré par Hebebrand et Hinney, le poids initial ainsi que la propension à prendre plus ou moins facilement du poids sont des facteurs, en partie, imputables à la génétique, ce qui a pu influencer les résultats obtenus (Hebebrand et Hinney 2009). En effet, une personne avec un poids initial plus élevé, bien qu'elle soit dans

les limites d'un statut pondéral dit « normo-pondéré » (*i.e.*, $18,5 \leq \text{IMC} < 25 \text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$), a plus de probabilité de s'engager dans des pratiques de perte de poids par rapport à des personnes présentant un plus faible poids. Des études supplémentaires sont donc nécessaires afin d'isoler l'effet de la perte de poids comme potentiel facteur de prise de poids. Toutefois, Pietiläinen et ses collaborateurs, dans leur article scientifique intitulé « *Does dieting make you fat? A twin study* », ont étudié les rôles indépendants de la génétique et des pertes de poids intentionnelles au sein de fratries gémellaires (Pietiläinen et al. 2012). Bien qu'un effet important de la prédisposition génétique ait été souligné, en accord avec Hebebrand et Hinney, les auteurs ont également mis en évidence un effet indépendant des pratiques de perte de poids sur le gain de poids de l'âge de 16 à 25 ans. En effet, au sein de paires de jumeaux monozygotes (*i.e.*, présentant un génotype identique), dont uniquement l'un des jumeaux s'était engagé dans au moins une perte de poids volontaire, le gain de poids lors du suivi longitudinal était plus important chez le jumeau ayant précédemment perdu du poids (Pietiläinen et al. 2012). Cependant, de manière générale, les mesures objectives de la perte et du regain de poids font défaut dans ces études observationnelles, et des protocoles interventionnels sont donc nécessaires pour mieux comprendre et isoler les effets des régimes sur les changements de poids ultérieurs.

Au sein de l'analyse systématique, huit études interventionnelles impliquant une perte de poids par restriction énergétique avec suivi post-interventionnel ont été incluses. Parmi elles, trois études portaient sur les données de l'expérience de la Minnesota, dont les résultats ont été décrits précédemment. La durée de la perte de poids variait de 3 à 24 semaines suivant les protocoles, avec une période de suivi post-interventionnel variant de 14 jours à 40 semaines. Les régimes étaient également divers : restriction calorique de -800 à -1900 kcal.jour⁻¹, AE *ad libitum* mais restreints en lipides, ou encore, AE fixés à une limite de 1200 kcal.jour⁻¹. À l'exception de l'étude de la Minnesota (*i.e.*, 24% de perte de poids), la perte de poids dans les autres études était plus modérée, variant de ~2,0 à 8,4% du poids initial des sujets. Dans le protocole impliquant un régime faible en lipides, les sujets, ayant perdu en moyenne 3,7% de leur poids initial en 12 semaines d'intervention, étaient encouragés à poursuivre le régime sur la période de suivi. Après 40 semaines post-intervention, le poids était légèrement remonté, avec une perte de poids toutefois maintenue à -2,5% du poids initial (Siggaard, Raben, et Astrup 1996). Dans trois autres études, après une perte de 2 à 3% chez des hommes (Heyman et al. 1992 ; Roberts et al. 1994) et 8,4% chez des femmes (Kajioka et al. 2002), le poids perdu a été entièrement repris

dès 10 à 14 jours d'AE *ad libitum*. Aussi, une reprise du poids significativement plus rapide que la perte a été soulignée dans une étude ($+257 \pm 120 \text{ g.jour}^{-1}$ *versus* $-97 \pm 79 \text{ g.jour}^{-1}$) (Heyman et al. 1992). Enfin, dans l'étude de Moriguti et ses collaborateurs, après avoir perdu 4,8% de leur poids, les participants (hommes et femmes) étaient revenus à leur poids initial après 12 semaines d'AE *ad libitum*, qui fut maintenu jusqu'à 24 semaines de suivi (Moriguti et al. 2000). Cette étude impliquait également un groupe de participants en situation de surpoids qui a repris significativement moins de poids comparativement au groupe de sujets normo-pondérés (Moriguti et al. 2000). En termes de composition corporelle, le pourcentage de MG n'était pas différent des valeurs initiales après la reprise de poids dans deux études (Kajioka et al. 2002 ; Moriguti et al. 2000), tandis que les autres protocoles n'ont pas mesuré ou rapporté ces données durant la période post-interventionnelle (Heyman et al. 1992 ; Roberts et al. 1994 ; Siggaard et al. 1996). Par ailleurs, dans l'étude de Kajioka et ses collaborateurs, impliquant deux cycles de perte et de reprise de poids, la MG représentait 72% de la perte et 55% de la reprise de poids lors du premier cycle, tandis qu'elle ne représentait plus que 59% de la perte et 95% du regain de poids lors du second cycle (Kajioka et al. 2002). Ces résultats suggèrent un potentiel effet de la répétition des cycles de perte et de reprise sur les changements de composition corporelle. Parmi les personnes exposées au « *weight cycling* » associé à la pratique de régime, une moindre perte de MG, et au contraire une reprise accentuée de ce tissu, au fur et à mesure des cycles de perte et de reprise de poids, pourraient engendrer une augmentation du pourcentage de MG à long terme, et donc accroître le risque de développer un surpoids ou une obésité et les comorbidités cardiométaboliques associées.

Finalement, exceptée l'étude de la Minnesota, aucune autre étude interventionnelle n'a observé de « *weight- ou fat-overshoot* » chez l'adulte normo-pondéré à la suite d'une restriction énergétique, suggérant que ce phénomène n'est peut-être observé qu'en réponse à des pertes de poids drastiques. En plus du faible nombre d'études incluses, un des résultats principaux de cette analyse systématique est également la grande hétérogénéité des méthodologies employées dans les interventions, ne permettant pas la réalisation d'une méta-analyse. Bien que les déficits énergétiques varient d'une étude à l'autre, sensiblement tous les protocoles ont employé des restrictions caloriques importantes (*i.e.*, déficit journalier de -800 kcal ou plus). Or, de telles pratiques semblent peu représenter les restrictions caloriques aujourd'hui employées et recommandées, notamment dans le contexte de prise en charge de l'obésité (*i.e.*, -500 à -750 kcal.jour⁻¹) (Jensen et al. 2014 ; Kim 2021). Il faut également noter que six des huit études considérées

impliquaient uniquement (ou pratiquement que) des sujets masculins, alors que les femmes sont d'autant plus concernées par les pratiques de régimes et le désir de perdre du poids (Santos et al. 2017 ; Zhong et al. 2022).

2.3. Influence du statut hormonal sur les variations de poids et de composition corporelle

Dans ce document, le « statut hormonal » se réfèrera au profil des hormones sexuelles (e.g., testostérone, œstrogènes, progestérone) des individus, englobant à la fois : i) l'effet sexe, c'est-à-dire la comparaison entre les personnes de sexe masculin et féminin (au sens biologique du terme) et ii) l'effet du statut hormonal ovarien de la femme, notamment l'influence du cycle menstruel et de l'utilisation d'une contraception hormonale (CH). En effet, comme évoqué ci-dessus, les femmes représentent une proportion majeure des individus désirant perdre du poids et il semble donc important de les considérer tout en prenant en compte leurs spécificités hormonales. De la ménarche jusqu'à la ménopause, les femmes n'utilisant pas de CH et n'ayant pas de troubles menstruels présentent un cycle menstruel naturel, variant de 24 à 35 jours, avec une importante variabilité inter- et intra-individuelle (Fehring, Schneider, et Ravielle 2006). Brièvement, le cycle menstruel se découpe en deux phases principales en fonction des fluctuations hormonales ovariennes (Reed et Carr 2000) : i) la phase folliculaire, durant laquelle les concentrations en œstrogènes sont élevées, tandis que celles en progestérones sont réduites et ii) la phase lutéale, caractérisée par des concentrations élevées à la fois en œstrogènes et en progestérones. D'autre part, un nombre significatif de femmes en âge de procréer utilise une CH, la pilule contraceptive étant la plus employée (Christin-Maitre 2013 ; Cibula 2008 ; Furu et al. 2021 ; Hall et Trussell 2012). Alors qu'il apparaît dans la littérature un effet du sexe sur le métabolisme énergétique et le contrôle de la prise alimentaire (De Jesus et Henry 2023), nous verrons par la suite que l'utilisation d'une CH semble aussi exercer une influence sur la régulation de la balance énergétique (Metz, Isacco, et Redman 2021). Ainsi, le statut hormonal pourrait amener à des spécificités quant aux effets d'une perte et d'une reprise de poids sur les différents paramètres étudiés dans ce document.

En termes de composition corporelle, il existe un dimorphisme sexuel, que ce soit d'un point de vue quantitatif (*i.e.*, corps entier) ou dans sa distribution (*i.e.*, localisation de la MG), pouvant influencer l'évolution de la MG et de la MNG lors de variations de poids. Les hommes présentent en effet une MNG plus importante tandis que les femmes ont une MG plus élevée, résultant en une adiposité relative supérieure chez ces dernières comparativement à leurs homologues masculins. Par ailleurs, les hommes ont tendance à

accumuler le tissu adipeux au niveau du tronc et de l'abdomen (*i.e.*, MG androïde) alors que les femmes stockent préférentiellement la MG au niveau de la taille et des cuisses (*i.e.*, MG gynoïde) (Bredella 2017). Au sein de l'étude CALERIE 2, impliquant des hommes et des femmes normo-pondérés ou présentant un surpoids (IMC : 22 - 28 kg.m²) engagés dans une restriction calorique (~12% de déficit énergétique pendant 2 ans), les femmes ont perdu une proportion plus importante de MG que les hommes pour un même perte de poids relative (~10-11% du poids). À 12 mois, 79% de la perte de poids correspondait à de la MG chez les femmes, contre 63% chez les hommes (Das et al. 2017 ; Heymsfield et al. 2024). Alors que cette observation peut être attribuée à un pourcentage de MG initial plus élevé chez les femmes par rapport aux hommes, les travaux de Bosy-Westphal et ses collaborateurs ont également souligné un effet du sexe sur la distribution de la MG et MNG lors de variations de poids chez des individus en situation de surpoids ou d'obésité (Bosy-Westphal et al. 2013). Dans cette étude, à la suite d'un régime faible en calorie (*i.e.*, AE de 800-1000 kcal.jour⁻¹) de 13 semaines, 58% des femmes et 54% des hommes ont repris du poids (*i.e.*, reprise égale à 30% ou plus de la perte de poids) après 6 mois de suivi post-interventionnel. Alors que la MG totale et la MG sous-cutanée dans la région du tronc ont été restockées de façon proportionnelle à la reprise de poids dans les deux groupes, un regain préférentiel de tissu adipeux sous-cutané au niveau des extrémités (*i.e.*, bras, jambes) a été observé chez les femmes. En revanche, les hommes ont repris une moindre proportion de MG sous-cutanée au niveau des extrémités, mais également moins de tissu adipeux viscéral (**Figure 6**) (Bosy-Westphal et al. 2013). Ces résultats ne montrent pas d'effet négatif d'un cycle de perte et de reprise (partielle) de poids sur la répartition de la composition corporelle, avec au contraire, un regain de MG préférentiel au niveau périphérique, notamment chez la femme, et une reprise moindre de MG viscérale chez l'homme.

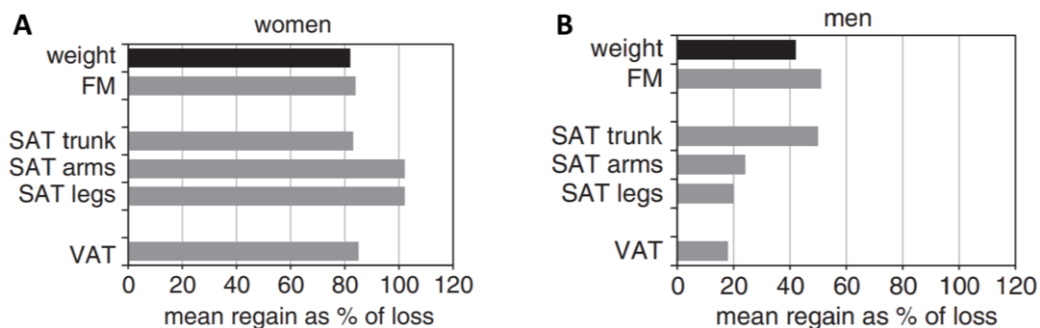


Figure 6. Regain représenté en pourcentage de perte pour le poids et la masse grasse selon sa localisation chez des femmes (A) et des hommes (B) en situation d'obésité à la suite d'un régime faible en calories de 13 semaines.

FM : masse grasse, SAT : tissu adipeux sous-cutané, VAT : tissu adipeux viscéral.

Adapté de Bosy-Westphal et al. 2013.

Au-delà d'un potentiel effet sexe, peu de travaux sur la perte de poids se sont intéressés à l'influence de la prise d'une CH chez la femme. À ce jour, deux études ont questionné les effets de l'utilisation d'une CH, plus précisément, d'une contraception orale combinée, sur les changements de composition corporelle en réponse à une intervention de perte de poids. Les résultats ne semblent pas montrer de différence entre les groupes de différents statut hormonaux, que ce soit en réponse à un mois de restriction calorique (*i.e.*, -500 kcal.jour⁻¹) chez des femmes normo-pondérées (Dos Santos Quaresma et al. 2022) ou à un programme de 6 mois d'exercice physique (*i.e.*, 300 min.semaine⁻¹ d'exercice d'endurance d'intensité modérée) combiné à une restriction calorique (*i.e.*, AE de 1200-1600 kcal.jour⁻¹) chez des femmes en situation de surpoids ou d'obésité (Caldwell et al. 2020). En revanche, dans la seconde étude, alors que les participantes n'utilisant pas de contraception orale ont maintenu le poids perdu jusqu'à un an après la fin de l'intervention, un regain a été observé chez les utilisatrices d'une contraception orale dès 6 mois, suggérant la mise en place d'adaptions compensatoires au sein de ce groupe (Caldwell et al. 2020).

Points clés

- La **pratique de régime** est associée à un **risque de (re)gain de poids** à moyen et long terme.
- L'étude de la Minnesota a montré une **reprise de MG accélérée et majorée** à la suite d'une perte de poids drastique chez des hommes normo-pondérés.
- Les personnes ayant une **adiposité initiale faible** présentent un risque plus important de **perte de MNG** en réponse à la perte de poids et, au contraire, seraient plus à risque d'une **reprise majeure de MG**.
- La majorité des études de perte de poids réalisées chez des individus normo-pondérés implique **essentiellement des sujets masculins** et utilise des **déficits énergétiques importants**, ce qui est **peu représentatif** de la population concernée et des pratiques actuelles de perte de poids.

Bien que le phénomène de « *fat-overshoot* » ait été uniquement observé dans l'étude de la Minnesota, la majorité des études considérées dans notre analyse systématique a souligné des adaptations nutritionnelles et énergétiques favorisant le regain de poids. L'étude de ces mécanismes compensatoires semble nécessaire afin de mieux comprendre la régulation de la composition corporelle lors de variations de poids chez l'adulte normo-pondéré et, *in fine*, les risques cardiométaboliques encourus. Dans la suite du document, une attention particulière sera également portée sur l'influence du statut hormonal (sexe et utilisation d'une CH) sur ces adaptations.

3. Adaptations énergétiques à la perte de poids

La DE totale de l'organisme se compose de trois principaux compartiments (Casanova et al. 2019). Le métabolisme de base, représentant 60 à 75% de la DE totale, est la DE minimale nécessaire pour maintenir les fonctions vitales de l'organisme (e.g., respiration, circulation sanguine) (Trumbo et al. 2002). Difficilement mesurable *in vivo*, lorsque cette DE est mesurée en laboratoire par calorimétrie indirecte, nous parlerons préférentiellement de la DE de repos (DE_R), qui est légèrement supérieure au métabolisme de base (+10-20%) et correspond à l'énergie nécessaire pour maintenir l'homéostasie de l'organisme à l'état de « repos » (Fullmer et al. 2015). La DE post-prandiale (DE_{PP} , 8-15% de la DE quotidienne) se réfère à l'énergie nécessaire pour assurer la digestion des aliments ainsi que l'assimilation et le stockage des nutriments. Enfin, la DE liée à l'AP représente entre 10 et 30% de la DE totale et comprend l'exercice physique structuré, les AP de la vie quotidienne et de loisir, ainsi que l'AP spontanée (*i.e.*, mouvements inconscients tels que le « *fidgetting* ») (Figure 7).

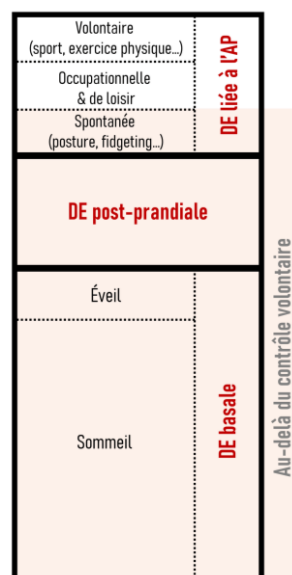


Figure 7. Compartimentation de la dépense énergétique.

Dans ce schéma, la dépense d'énergie (DE) est divisée en trois principaux compartiments : la DE basale, la DE post-prandiale et la DE liée à l'activité physique (AP), cette dernière étant subdivisée en AP volontaire (exercice physique, sport), en AP occupationnelle et de loisir et en AP spontanée. La DE basale et post-prandiale, ainsi que l'AP spontanée sont essentiellement au-delà du contrôle volontaire.

Adapté de Dulloo et al. 2012.

L'énergie utilisée par l'organisme provient principalement des glucides et des lipides, substrats énergétiques utilisés en proportion différente selon l'état de l'organisme (e.g., repos *versus* exercice, à jeun *versus* post-prandial). L'utilisation des protéines en tant que substrat énergétique est, quant à elle, minimale bien que non-négligeable dans des

conditions physiologiques « standards » (Flatt 1995). Ce métabolisme énergétique va être influencé par les variations de poids par le biais de mécanismes à la fois « passifs » et « actifs ».

3.1. Effets de la perte de poids sur le métabolisme de repos

La DE_R représentant une large proportion de la DE journalière, de faibles changements de ce compartiment vont impacter significativement la DE totale, et par conséquent, la balance énergétique. À partir d'une analyse systématique incluant 90 études utilisant différents types d'intervention, les auteurs ont déterminé une diminution moyenne de la DE_R quotidienne s'élevant à $15,4 \pm 8,7$ kcal.jour⁻¹.kg⁻¹ de poids perdu chez des personnes en situation de surpoids ou d'obésité (Schwartz et Doucet 2010). Les interventions de restrictions caloriques induisaient une diminution significativement plus élevée de la DE_R par rapport aux autres types d'intervention (**Figure 8**).

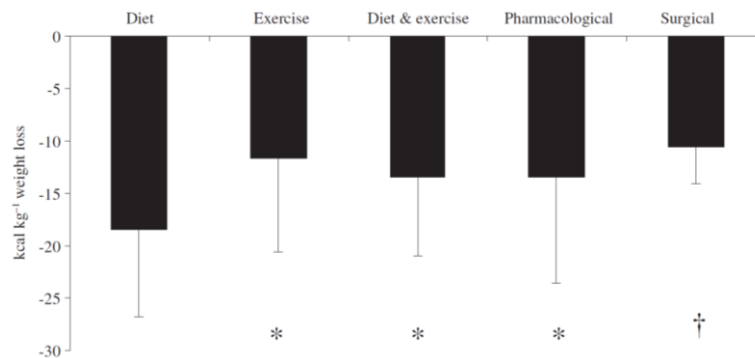


Figure 8. Comparaison du changement moyen de la dépense énergétique de repos par kilogramme de poids perdu en réponse à différents types d'intervention chez des participants en situation de surpoids ou d'obésité (n = 2983).

* et † différence significative avec l'intervention de restriction calorique (« *Diet* ») ($p < 0,05$ et $p < 0,001$ respectivement).

Adapté de Schwartz & Doucet 2010.

La DE_R dépend principalement de la composition corporelle, notamment de la MNG (Johnstone et al. 2005). Par conséquent, la diminution observée de cette composante au sein de la DE totale, en réponse à une perte de poids, peut être, dans un premier temps, attribuée à la perte de tissus actifs (Dulloo et Schutz 2015). Cependant, il est bien établi aujourd'hui dans la littérature scientifique que des mécanismes « actifs » s'opèrent en réponse à une balance énergétique négative afin d'atténuer le déficit énergétique. En effet, à la suite d'une perte de poids, des études ont mis en évidence une diminution de la DE_R plus importante que la diminution prédite par les changements de composition corporelle. Appelé thermogénèse adaptative (TA, « *adaptive thermogenesis* »), ce phénomène a été étudié de nombreuses fois dans le contexte de prise en charge de l'obésité (Nunes et al. 2022).

Afin de quantifier la TA, en 2001, l'équipe de Doucet et ses collaborateurs a réalisé, dans un premier temps et de façon transversale, des régressions linéaires afin de prédire la DE_R en fonction de l'âge, de la composition corporelle et du sexe, au sein d'un large groupe incluant 112 hommes et 166 femmes ayant différents statuts pondéraux (*i.e.*, individus normo-pondérés, personnes en situation de surpoids ou d'obésité) (Doucet et al., 2001). À partir des équations obtenues, les auteurs ont calculé la DE_R prédite chez 35 sujets en situation d'obésité, avant, pendant et après une restriction calorique de 15 semaines ($-700 \text{ kcal.jour}^{-1}$), en prenant en compte les variations de composition corporelle. Les changements prédits de la DE_R (*i.e.*, changements « passifs » dus aux variations de composition corporelle) ont ensuite été comparés aux changements mesurés de la DE_R en sachant que la TA correspondait à la différence entre la DE_R prédite et la DE_R mesurée (**Figure 9**) (Doucet et al., 2001). Ainsi, alors que les équations prédisaient une réduction de $-75 \text{ kcal.jour}^{-1}$ de la DE_R après 8 semaines d'intervention, la diminution réelle s'élevait à $-302 \text{ kcal.jour}^{-1}$ chez les hommes (**Figure 9**).

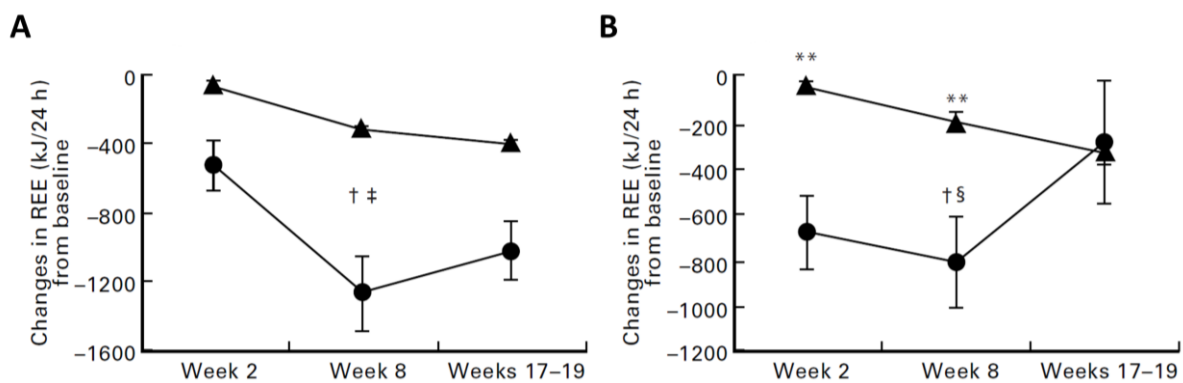


Figure 9. Changements de la dépense énergétique de repos prédite (triangles) et mesurée (ronds) extrapolée sur 24 heures en réponse à une perte de poids par rapport aux valeurs initiales chez des hommes (a) et des femmes (b) en situation d'obésité.

Les participants (15 hommes, 20 femmes) ont réalisé une intervention de restriction calorique ($-700 \text{ kcal.jour}^{-1}$) de 15 semaines (semaines 0-15) durant laquelle ils ont réalisé une visite à 2 puis 8 semaines d'intervention, suivi d'une visite 2 à 4 semaines après la fin de l'intervention (semaines 17-19). REE : dépense énergétique de repos. ** différent de mesurée ($p < 0,01$) ; † effet temps ($p < 0,001$) ; ‡ effet « prédiction » (prédit *versus* mesuré) ($p < 0,05$) ; § effet interaction temps x prédiction ($p = 0,07$).

Adapté de Doucet et al. 2001.

Des résultats similaires ont été observés chez les femmes qui présentaient également un phénomène de TA pendant la perte de poids. Aussi, alors que le poids perdu a été maintenu 2 à 4 semaines après la fin de l'intervention, la DE_R mesurée n'était plus différente de la DE_R prédite chez les femmes, suggérant que la TA est atténuée dès lors que la balance énergétique est à nouveau équilibrée pour cette population, alors que la différence persistait chez les hommes (**Figure 9**) (Doucet et al., 2001). En utilisant une méthodologie similaire, d'autres études ont également souligné ce phénomène d'économie d'énergie en

réponse à une perte de poids. Dans une récente revue systématique, incluant principalement des personnes en situation de surpoids ou d'obésité, 23 études sur 29 ont rapporté l'existence d'une TA au repos suite à une intervention de perte de poids (Nunes et al. 2022).

Il est important de noter que, la définition même de la TA, ainsi que ses mécanismes sous-jacents, sont encore aujourd'hui discutés. D'après Müller et Bosy-Westphal (2013), la TA peut intervenir à deux niveaux (Müller et Bosy-Westphal 2013) : i) un *stimulus* de la DE réduit, avec par exemple, la diminution de sécrétions hormonales telles que les hormones thyroïdiennes (Bosy-Westphal et al. 2009a ; Pourhassan et al. 2014 ; Rosenbaum et al. 2018) ou la leptine (Bosy-Westphal et al. 2009a ; Camps, Verhoef, et Westerterp 2015 ; Hopkins et al. 2014 ; McNeil et al. 2015 ; Thom et al. 2020) et ii) une réduction de la capacité thermogénique de l'effecteur, c'est-à-dire du métabolisme énergétique de la cellule, telle qu'une altération de la capacité des myocytes à oxyder les acides gras libres, une diminution des cycles « futiles » consommant de l'adénosine triphosphate (ATP), ou encore, une diminution du coût en ATP par contraction musculaire (Müller et Bosy-Westphal 2013).

Les hormones thyroïdiennes jouent un rôle important dans la modulation du métabolisme énergétique. Elles stimulent la DE_R , notamment en générant et maintenant les gradients ioniques (Mullur et al. 2014). Par exemple, ces hormones régulent le gradient sodium/potassium au niveau des membranes cellulaires et celui du calcium à travers le cytoplasme et le réticulum sarcoplasmique des myocytes (Mullur et al. 2014). La diminution de ces flux ioniques pourrait par ailleurs participer aux mécanismes d'économie d'énergie, comme suggéré dans une revue sur la TA (Müller et Bosy-Westphal 2013). En lien avec cette hypothèse, une réduction de l'activité du système nerveux sympathique (SNS) en réponse à la perte de poids, ainsi qu'un déclin de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien, résulteraient en une diminution des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes à la suite d'une perte de poids (Laughlin et al. 2021). À ce jour, certaines études ont rapporté une diminution des concentrations à jeun de la triiodothyronine (T3) après une intervention de perte de poids chez des individus en situation de surpoids ou d'obésité (Bosy-Westphal et al. 2009a ; Kiortsis, Durack, et Turpin 1999 ; Pourhassan et al. 2014 ; Rosenbaum et al. 2018). Dans l'étude de Bosy-Westphal et ses collaborateurs, la diminution de cette hormone était associée à la diminution de la DE_R suite à un régime faible en calories de 13 semaines (~4% de perte de poids, AE de 800-1000 kcal.jour⁻¹), illustrant un degré de TA plus élevé chez les participantes en situation de surpoids ou d'obésité ayant les concentrations de T3 les plus diminuées (Bosy-Westphal et al. 2009b). D'autre part, des

études utilisant le modèle animal, lors d'un protocole de semi-famine suivi d'une réalimentation, ont mis en évidence une altération du métabolisme thyroïdien au niveau musculaire et hépatique durant la reprise de poids, alors que les concentrations plasmatiques d'hormones thyroïdiennes étaient totalement (ou quasiment) restaurées par rapport aux valeurs initiales (Calonne et al. 2019 ; De Andrade et al. 2015 ; Di Munno et al. 2021). En effet, à l'échelle cellulaire, une diminution de l'activité de la désiodase de type 2, enzyme catalysant la conversion de la thyroxine (T4) en T3 (forme biologique active) et une augmentation concomitante de l'activité de la désiodase 3, enzyme inhibant la conversion de la T4 en T3, ont été observées chez des rats pendant la reprise de poids suivant la période de restriction énergétique (Calonne et al. 2019 ; De Andrade et al. 2015 ; Di Munno et al. 2021). Ces modifications de l'activité thyroïdienne étaient associées à une diminution du *turnover* protéique, économisant alors l'utilisation de l'ATP au sein des myocytes (Calonne et al. 2019). Ces adaptations à l'échelle cellulaire entraînent donc une économie d'énergie au niveau du muscle squelettique, contribuant ainsi à la persistance de la TA et au « *catch-up fat* », tous deux observés dans ces études chez le modèle animal lors du regain de poids (Dulloo 2023). Ainsi, il semble important de considérer les potentielles adaptations à l'échelle cellulaire, et ce, même lorsque les concentrations plasmatiques des hormones ne sont pas modifiées.

Dans l'étude des mécanismes sous-jacents de la TA chez des personnes en situation de surpoids ou d'obésité, une attention particulière est également donnée aux variations de la leptine. Cette hormone, sécrétée par le tissu adipeux, a un rôle important dans la régulation du poids et est impliquée à la fois dans le contrôle du métabolisme énergétique et des AE (Gautron et Elmquist 2011). Plusieurs travaux de recherche impliquant des sujets en situation de surpoids ou d'obésité ont montré une association entre la TA et les changements plasmatiques de la leptine (Camps et al. 2015 ; Doucet et al. 2000, 2001 ; Hopkins et al. 2014). Médiateur clé entre le cerveau et les réserves énergétiques de l'organisme, cette adipokine semble être impliquée dans l'activation des mécanismes d'économie d'énergie lors d'une perte de poids afin de préserver la MG. Par ailleurs, la leptine a également un rôle spécifique dans le métabolisme énergétique, notamment en stimulant la lipolyse et favorisant l'utilisation des acides gras libres dans la production d'énergie (Hwa et al. 1997 ; Pereira et al. 2020). À ce jour, plusieurs études ont observé une diminution de l'activité lipolytique au sein du tissu adipeux, ainsi que de l'oxydation des lipides à l'échelle de l'organisme au repos, suite à une perte de poids (Doucet et al., 2000 ; Nicklas et al., 1997a ; Reynisdottir et al., 1995 ; Schutz et al., 1992 ; van Aggel-Leijssen et al., 2001). Par exemple, une augmentation du quotient respiratoire (QR) au repos, indiquant

une diminution de la proportion des lipides oxydés, a été observée chez 17 hommes en situation d'obésité après un régime très faible en calories (6 semaines avec des AE fixés à 500 kcal.jour⁻¹), suivi d'une réalimentation progressive de 4 semaines entraînant une perte de poids de ~14% à la fin de 10 semaines (van Aggel-Leijssen et al. 2001). Doucet et ses collaborateurs ont également mis en avant une association entre les variations plasmatiques de la leptine et les changements de l'oxydation des substrats chez des sujets masculins en situation d'obésité après une perte de poids induite par traitement médicamenteux durant 15 semaines (fenfluramine, -11% de perte de poids) associé à une restriction calorique (-700 kcal.jour⁻¹) (Doucet et al., 2000). En effet, la diminution de la leptine était associée à la diminution de l'oxydation des lipides, et à l'inverse, à l'augmentation de l'oxydation des glucides, au repos (Doucet et al., 2000). Dans ces études rapportant une diminution du métabolisme lipidique suite à une perte de poids, il est important de noter que les mesures ont été réalisées après une période de stabilisation du poids des sujets (minimum 2 semaines post-intervention), ce qui a pu influencer les résultats obtenus (Doucet et al., 2000 ; Nicklas et al., 1997b ; Reynisdottir et al., 1995 ; van Aggel-Leijssen et al., 2001). Le statut de la balance énergétique (équilibrée *versus* négative) peut en effet influencer l'oxydation des substrats, comme précédemment souligné sur l'aspect « quantitatif » de la DE. Au contraire, dans le modèle animal, durant la phase dynamique de perte de poids, l'activité de la lipase hormonosensible, enzyme impliquée dans la lipolyse, a doublé à partir de 3 et jusqu'à 5 jours de jeûne chez des rats, suggérant une augmentation de la mobilisation des lipides, et potentiellement de leur utilisation (Sztalryd et Kraemer 1994). Dans une étude réalisée chez des personnes en situation de surpoids ou d'obésité, alors que la DE_R n'a pas été modifiée, la proportion des glucides oxydés au repos a significativement diminué, associée à une augmentation concomitante de la proportion de lipides oxydés, après seulement 3 jours de restriction calorique (AE de 590 kcal.jour⁻¹) (DeBlauw et al. 2023). À plus long terme et au sein d'une population similaire, une diminution du QR au repos, mesuré à jeun et immédiatement après la fin de l'intervention, a été observée en réponse à 8 semaines de restriction calorique (déficit de ~14%, 3,7% de perte de poids) (Wang et al. 2018). Cependant, dans cette étude, la leptine n'était pas significativement diminuée. Alors que l'oxydation lipidique durant la phase active de la perte de poids va jouer un rôle essentiel dans la perte de MG et la préservation de la MNG, l'utilisation des lipides en période post-interventionnelle va également influencer le maintien du poids à long terme (Christoffersen et al. 2022). En effet, une altération de l'oxydation lipidique sur 24 heures, ainsi qu'une faible DE_R, sont des facteurs prédictifs d'un gain de poids et de complications cardiométaboliques (Christoffersen et al. 2022). Des études ont par ailleurs montré que la

TA pouvait persister plusieurs mois, voire des années, après une intervention de perte de poids (Camps, Verhoef, et Westerterp 2013 ; Fothergill et al. 2016 ; Johannsen et al. 2012 ; Martins et al. 2020), favorisant, par conséquent, une balance énergétique positive et le regain de poids. Cependant, dans la revue de Nunes et ses collaborateurs, les auteurs ont souligné que la majorité des études n'ayant pas observé de TA au repos a réalisé les mesures de DE pendant une période de stabilisation du poids après l'intervention, suggérant que ce phénomène ne s'opère plus lorsque la balance énergétique est proche de l'équilibre (Nunes et al. 2022).

Au sein des études comparant une intervention de restriction calorique seule à une intervention combinant la restriction calorique et l'exercice physique, la seconde a atténué la diminution de l'oxydation des lipides observée au repos en post-intervention à travers le maintien de la sensibilité des récepteurs β -adrénergiques impliqués dans la lipolyse du tissu adipeux (van Aggel-Leijssen et al. 2001 ; Nicklas et al. 1997a). L'activité du SNS, *via* les récepteurs β -adrénergiques, pourrait être un des médiateurs des effets lipolytiques induits par la leptine (Snitker et al. 1997). Comme souligné précédemment, la diminution de l'activité du SNS a été suggérée parmi les mécanismes d'économie d'énergie associés à la TA à la suite d'une perte de poids (Müller et Bosy-Westphal 2013 ; Rosenbaum et al. 2000 ; Rosenbaum et Leibel 2010), et l'exercice physique pourrait donc contribuer à atténuer cette diminution. De plus, après 12 semaines d'intervention de perte de poids par l'exercice physique, il n'a pas été observé de phénomène de TA chez des femmes en situation d'obésité (Hopkins et al. 2014). Dans cette étude, la MNG n'était pas significativement diminué, tandis que la variation de poids en réponse à l'intervention variait de -7,7 kg à +3,8 kg, ce qui a pu influencer les résultats observés. Toutefois, en accord avec les travaux de Doucet et al. (2000), plus la leptine était réduite en réponse à l'intervention, plus l'oxydation des lipides au repos était diminuée, et à l'inverse, l'oxydation des glucides augmentée, cette fois-ci pendant la phase active de perte de poids (Hopkins et al. 2014). Concernant les protocoles de restriction calorique, l'analyse systématique de Nunes et ses collaborateurs a mis en exergue une hétérogénéité des protocoles utilisés (e.g., répartition des macronutriments, degré de restriction calorique), ne permettant pas de formuler de conclusion sur l'influence de la nature de l'intervention diététique sur la TA (Nunes et al. 2022). Aussi, malgré des résultats contradictoires observés entre les études incluses dans l'analyse, les auteurs ont conclu que le degré de perte de poids ne semblait pas être associé à l'ampleur de la TA (Nunes et al. 2022). Malgré un rôle apparent de la leptine dans la mise en place des adaptations énergétiques, l'association entre la perte de MG et la diminution

de la DE_R demeure controversée (Müller et al. 2016). Nous verrons par la suite que certains auteurs proposent un lien fort entre la déplétion du tissu adipeux et la TA, mais qu'il faudrait toutefois atteindre un certain seuil de MG afin d'activer les mécanismes d'économie d'énergie (Dulloo et Jacquet 1998 ; Müller et al. 2016).

Pour résumer les connaissances actuelles, la TA est un phénomène d'économie d'énergie qui semble s'activer pendant la phase dynamique de perte de poids, mais qui se dissipe, ou parfois persiste, une fois la balance énergétique rétablie. Bien que les mécanismes sous-jacents soient encore largement discutés, les hormones thyroïdiennes et la leptine semblent être régulièrement mises en avant, caractérisées par leur rôle essentiel dans le métabolisme énergétique. Alors que ce phénomène est principalement défini par une diminution « quantitative » de la DE, la TA pourrait également être caractérisée par des modifications de l'utilisation des substrats énergétiques pendant et/ou après la perte de poids.

Chez l'adulte normo-pondéré, les études questionnant les adaptations énergétiques en réponse à une perte de poids, notamment par restriction calorique, se font bien plus rares que dans la population en situation d'obésité. Dans un protocole de recherche impliquant 7 hommes normo-pondérés ayant suivi 20 jours de restriction calorique (-800 kcal.jour⁻¹, ~2,5% de perte de poids), la DE_R , en absolue et relative à la MNG, a significativement diminué dès 10 jours de déficit énergétique (Heyman et al. 1992). Un résultat similaire a été observé dans un protocole identique de cette équipe de recherche, tandis que le QR au repos a également diminué, indiquant une proportion plus élevée de lipides oxydés en réponse à la perte de poids (Roberts et al. 1996). Dans l'étude de Kajiooka et ses collaborateurs, impliquant 5 femmes n'utilisant pas de CH, la DE_R relative à la MNG a significativement diminué avec la perte de poids (30 jours d'AE fixés à 1200 kcal.jour⁻¹, ~8,4% de perte de poids). Cette diminution ne persistait pas après la restauration du poids initial suite à 14 jours d'AE *ad libitum* (Kajiooka et al. 2002). Cependant, la réduction de la DE_R relative à la MNG a été de nouveau observée à la suite de la seconde perte de poids (~8,6% de perte de poids, intervention identique) et s'est maintenue jusqu'à ~3,5 mois après la fin de la seconde intervention, malgré une reprise quasi complète du poids. En parallèle, une diminution significative des concentrations plasmatiques des hormones thyroïdiennes mesurées à jeun, notamment de la T3 et la T4, a été observée dès la première perte de poids et s'est maintenue jusqu'à la fin de l'étude (Kajiooka et al. 2002). Ces variations hormonales pourraient potentiellement participer au phénomène d'économie d'énergie et expliquer les résultats obtenus, comme décrit précédemment. Cependant, la MNG à la fin

de l'étude était significativement diminuée par rapport aux valeurs initiales et l'absence de mesure quantitative de la TA ne nous permet pas de conclure quant aux potentielles explications de cette réduction de la DE_R .

Dans une étude de perte de poids combinant une restriction calorique (-30% des AE) et un programme d'exercice physique aérobie (+30% de la DE), 8 femmes normo-pondérées n'utilisant pas de CH ont perdu ~6% de leur poids en 3 mois (Koehler, De Souza, et Williams 2017). Aucune modification de la DE_R (absolue ou relative à la MNG) n'a été observée dans cette étude, ce qui peut être expliqué par un maintien de la MNG. Cependant, d'importantes différences inter-individuelles en termes de perte de poids et de changements de la DE_R ont été observées, conduisant les auteurs à distinguer deux groupes en fonction des changements de la DE_R . Ainsi, la perte de poids était moins importante dans le groupe ayant maintenu leur DE_R ($n = 4$) par rapport au groupe de participantes ayant une DE_R diminuée ($n = 4$) (-5,8 kg *versus* -1,9 kg de perte de poids), suggérant la diminution de la DE dans cette étude comme le reflet du degré de perte de poids engendré par l'intervention. De plus, les auteurs ont mis en avant une diminution des concentrations de leptine de plus de 50% des valeurs initiales chez les femmes ayant une DE_R diminuée, tandis que sa concentration était légèrement augmentée dans l'autre groupe (Koehler et al. 2017). Ces résultats suggèrent un lien entre les mécanismes d'économie d'énergie et la leptine, comme souligné précédemment dans les études impliquant des sujets en situation d'obésité. Il faut cependant rester vigilant quant à ces résultats au regard du faible nombre de sujets inclus dans cette dernière étude, ainsi que dans les précédentes études décrites chez l'adulte normo-pondéré.

Au sein de l'étude princeps de la Minnesota, une diminution de la DE_R a été observée, à la fois durant la période de semi-famine mais également durant la réalimentation. Après 24 semaines de restriction énergétique (24% de perte de poids), la diminution de la DE_R , ajustée pour les changements de MG et MNG, s'élevait à $-25 \pm 6\%$ par rapport aux valeurs initiales. Cette économie d'énergie était toujours présente après les 12 semaines de réalimentation, malgré une balance énergétique positive, avec une diminution moyenne de $-10 \pm 7\%$ (Dulloo et Jacquet 1998). Dans leurs travaux, l'équipe de Dulloo et ses collaborateurs a proposé deux systèmes de contrôle de la TA (**Figure 10**) (Dulloo et al. 2015). La TA « non spécifique » (« *non-specific thermogenesis* ») serait dépendante du déficit énergétique *per se* et s'activerait afin d'atténuer le déséquilibre de la balance énergétique. Ce système, dépendant des flux énergétiques, serait sous l'influence du SNS, ainsi que des sécrétions hormonales de leptine, d'insuline et des hormones thyroïdiennes,

en lien avec les mécanismes décrits antérieurement dans ce document (Dulloo et Schutz 2015 ; Müller et Bosy-Westphal 2013).

La TA « spécifique au tissu adipeux » (« *adipose-specific thermogenesis* »), quant à elle, serait médiée par la déplétion de MG et engendrerait son restockage accéléré durant la période de réalimentation (phénomène de « *catch-up fat* » décrit précédemment). En effet, durant la reprise de poids, une association entre le pourcentage de déplétion de la MG et la TA a été observée dans l'étude de la Minnesota, indiquant une plus grande diminution de la DE_R (ajustée à la MNG et à la MG) chez les sujets ayant perdu le plus de tissu adipeux (Dulloo et Jacquet 1998). En revanche, il n'y avait pas d'association entre la TA et la déplétion de MNG, suggérant, d'après les auteurs, que ce mécanisme d'économie d'énergie a pour fonction essentielle la restitution de la MG uniquement (Dulloo et Jacquet 1998).

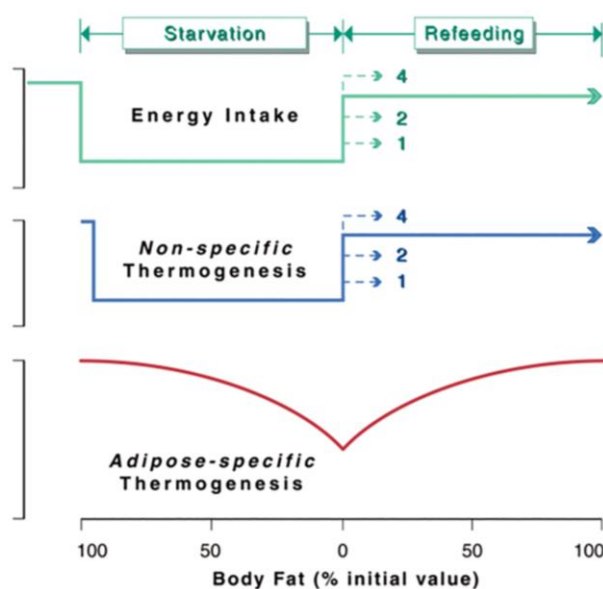


Figure 10. Représentation schématique des deux systèmes de contrôle sous-jacents distincts impliqués dans la thermogenèse adaptative durant la semi-famine prolongée et la période de réalimentation observée dans l'étude de la Minnesota.

Un premier système de contrôle (ligne bleue) est une fonction directe des changements d'apports énergétiques (ligne verte) et répond relativement rapidement au déficit énergétique. Ses mécanismes effecteurs s'opèrent tôt au cours de la période de semi-famine et sont restaurés relativement rapidement en fonction de la disponibilité énergétique (niveaux 1 à 4). Ce premier système est principalement sous le contrôle du système nerveux sympathique, dont l'état fonctionnel est dicté par l'interaction de signaux provenant d'une variété de stress environnementaux, incluant la privation alimentaire, le manque de nutriments essentiels, l'apport excessif d'énergie et l'exposition au froid et aux infections. Cette thermogenèse adaptative est donc désignée comme « non spécifique » et est susceptible de se produire principalement dans les organes et tissus ayant une activité métabolique élevée (e.g., foie, reins, tissu adipeux brun).

Le second système de contrôle (ligne rouge), en revanche, est indépendant de l'état fonctionnel du système nerveux sympathique et a une constante beaucoup plus lente, en raison de sa réponse uniquement aux signaux relatifs à l'épuisement des réserves de tissus adipeux. L'énergie épargnée grâce à ce système de contrôle est destinée spécifiquement à la restitution de la masse grasse, résultant en un regain accéléré de ce tissu durant la période de réalimentation.

Adapté de Dulloo 2020.

De plus, les auteurs ont suggéré l'existence d'un seuil de déplétion de MG afin d'activer les mécanismes de la TA spécifique au tissu adipeux. En effet, le phénomène de « *catch-up fat* » ne serait observé que pour des pertes de poids engendrant une déplétion de plus d'un tiers de la MG initiale (Dulloo et al. 2018).

Dans une étude plus récente impliquant également un protocole de restriction calorique sévère, l'équipe de Müller et ses collaborateurs a aussi questionné la TA et ses déterminants. Trente-deux hommes normo-pondérés ont réalisé une semaine de suralimentation (+50% des AE initiaux), suivie de trois semaines de restriction calorique (-50% des AE initiaux), puis de 2 semaines de réalimentation (+50% des AE initiaux). Une TA a été observée en réponse au déficit énergétique dès la première semaine, se maintenant jusqu'à la fin de la période de restriction calorique ayant entraîné, au total, une perte de ~7,6% du poids initial. En revanche, après les deux semaines de réalimentation, le poids a été repris sans phénomène de « *catch-up fat* » tandis que la TA avait disparu. La DE_R mesurée était même plus élevée que les valeurs initiales, suggérant des adaptations également à la suralimentation afin de dissiper l'excès d'énergie lors d'une balance énergétique positive (Müller et al. 2015). Alors que la diminution de la DE_R était associée à la perte de MNG, elle n'était pas corrélée aux changements de MG ni aux variations de sécrétion de la leptine. Ce résultat, ainsi que l'absence de « *catch-up fat* » dans cette étude, pourraient être expliqués par des changements moins importants de la MG en comparaison avec l'expérience de la Minnesota, ou par rapport à des protocoles impliquant des pertes de poids, et notamment de MG, plus importantes chez des personnes en situation d'obésité. La TA spécifique au tissu adipeux étant déterminée par la déplétion de MG, le seuil minimal d'activation des mécanismes sous-jacents n'était peut-être pas suffisant. Si l'on suit le modèle proposé par Dulloo et ses collaborateurs, la TA observée dans cette étude serait donc « non spécifique ». Pourtant, les résultats n'ont pas montré d'association de la TA avec les changements de sécrétion de la T3 ni avec les variables mesurées reflétant le SNS (*i.e.*, mesures de la variabilité de la fréquence cardiaque comme par exemple les bandes de haute et de basse fréquence), remettant en question leurs rôles dans les mécanismes d'économie d'énergie, et notamment de la TA « non spécifique » (Müller et al. 2015). En termes d'oxydation des substrats, cette étude a par ailleurs souligné une diminution du QR au repos durant les trois semaines de restriction calorique (Müller et al. 2015). Cette augmentation de la proportion des lipides oxydés durant la phase dynamique de perte de poids semblait être positivement associée avec la TA, en contradiction avec l'étude de Hopkins et al. qui avait montré des associations inverses (Hopkins et al. 2014). Au sein d'une revue narrative, Müller et ses collaborateurs ont également suggéré une

association entre l'insuline et la TA (Müller et al. 2016). Cette hormone inhibe la lipolyse et la production de glucose hépatique et est également associée à une stimulation de la DE_R (Weyer, Bogardus, et Pratley 1999). Après la déplétion des réserves de glycogène hépatique observée lors de la phase précoce de perte de poids (*i.e.*, < 1 mois) (Heymsfield et al. 2011), la diminution des concentrations d'insuline pourrait participer à la réduction de la DE_R et à une utilisation préférentielle des lipides (Bosy-Westphal et al. 2009b ; Müller et al. 2016). Il est important de noter que, dans l'étude de Müller et ses collaborateurs, le QR n'était plus significativement différent des valeurs initiales après la reprise de poids (Müller et al. 2015).

Ainsi, de manière générale, la littérature chez l'adulte normo-pondéré semble montrer une réduction de la DE_R en réponse à la restriction calorique. Il paraît cependant difficile d'émettre de robustes conclusions quant aux adaptations énergétiques au repos et les mécanismes sous-jacents, étant donné le peu d'études disponibles, le nombre souvent limité de participants ainsi que l'hétérogénéité des interventions utilisées.

3.2. Effets de la perte de poids sur le métabolisme post-prandial

Bien que la DE_{PP} ne représente qu'une proportion moindre de la DE journalière par rapport à la DE_R , au sein de nos sociétés modernes, la plupart des individus sont, en moyenne, plus de 16 heures par jour en état « post-prandial » si l'on considère la consommation quotidienne d'au moins trois repas par jour (*i.e.*, petit-déjeuner, déjeuner, dîner). La DE_{PP} est associée proportionnellement au contenu calorique du repas et dépend également de la nature des macronutriments ingérés (Dabbech et al. 1997). L'assimilation des protéines va notamment induire une DE_{PP} plus importante par rapport aux glucides et aux lipides (Jéquier 1984). En plus de cette énergie « obligatoire » nécessaire à l'assimilation et au stockage des nutriments, il existe également une composante « facultative » de la DE_{PP} médiée par le SNS et dissipée sous forme de chaleur (**Figure 11**) (Acheson et al. 1984 ; Ho 2018 ; Ravussin et Bogardus 1982).

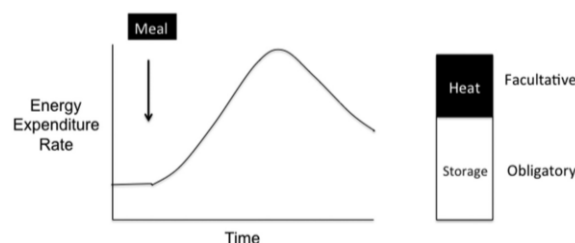


Figure 11. Représentation schématique de l'augmentation de la dépense d'énergie en réponse à un repas. La dépense d'énergie post-prandiale comprend deux composantes : i) une composante obligatoire, correspondant à l'énergie nécessaire pour la transformation, le transport et le stockage des nutriments issus des aliments et ii) une composante facultative, correspondant à une énergie thermique. Adapté de Ho 2018.

À ce jour, les effets d'une perte de poids sur les réponses énergétiques après un repas contrôlé et calibré en conditions de laboratoire demeurent sous-étudiés. En 1983, une étude impliquant des femmes en situation d'obésité ne semble pas avoir observé de modification de la DE_{PP} en réponse à un repas calibré (15% protéines, 40% lipides, 45% glucides, quantité énergétique non précisée) après une perte de poids de 12 kg induite par 11 semaines de régime faible en glucides (Bessard, Schutz, et Jéquier 1983). En revanche, l'intervention a engendré une diminution du QR à partir de 180 minutes post-repas. Sur la totalité de la période post-prandiale considérée (300 minutes), la proportion des lipides oxydés a significativement augmenté de $29 \pm 4\%$ à $50 \pm 4\%$. Ce résultat pourrait être une adaptation à la perte de poids, mais peut être également lié à la nature de l'intervention (*i.e.*, AE faibles en glucides). Les auteurs ont également souligné, ainsi que dans plusieurs travaux par la suite, que la DE_{PP} était diminuée chez les personnes en situation d'obésité comparativement à des sujets sains normo-pondérés (Bessard et al. 1983 ; Dabbech et al. 1997 ; Segal, Edaño, et Tomas 1990). Plusieurs facteurs ont été évoqués afin d'expliquer cette différence, notamment la présence d'une résistance à l'insuline chez les individus en situation d'obésité, réduisant la DE_{PP} obligatoire relative à l'assimilation et le stockage des glucides (Ravussin et al. 1985). Une potentielle diminution de la composante facultative de la DE_{PP} a également été suggérée à partir d'études chez le modèle animal observant un déficit mitochondrial au niveau des adipocytes bruns (Ricquier 1985 ; Schulz et Tseng 2013). Ces observations présument qu'une perte de poids dans la population en situation d'obésité va plutôt contribuer à une restauration de la DE_{PP} (Dabbech et al. 1997). Les effets d'une restriction énergétique sur le métabolisme post-prandial des individus en situation d'obésité sont donc difficilement comparables et transposables aux potentiels effets supposés chez des personnes saines et normo-pondérées. En effet, lors d'une restriction calorique, on peut émettre l'hypothèse que la DE_{PP} journalière va diminuer de façon « passive » dans un premier temps avec la diminution de la taille des repas (Dulloo et Schutz 2015). En réponse à une restriction calorique de -25% des AE initiaux, une diminution d'environ 26% de la DE_{PP} journalière a été estimée à partir des AE et macronutriments ingérés quotidiennement (évalués par des relevés alimentaires) chez 12 individus normo-pondérés (n = 7 femmes) (Templeman et al. 2021). Des mécanismes « actifs » d'économie d'énergie pourraient également s'opérer sur cette composante de la DE. En effet, en réponse à une perte de poids, la diminution de l'activité du SNS au repos pourrait également être observée à l'état post-prandial et induire une réduction de la composante facultative de la DE_{PP} . Dans l'étude de Müller et ses collaborateurs décrite précédemment, la DE_{PP} a été mesurée sur une période de deux heures après un test de tolérance au glucose

chez des hommes normo-pondérés. L'intervention de perte de poids dans cette étude (-50% des AE initiaux, ~7,6% de perte de poids) n'a pas engendré d'effets sur la DE_{PP} (Müller et al. 2015). En revanche, dans des travaux impliquant des « jeunes » adultes (22 ± 1 ans) et adultes « âgés » (66 ± 2 ans) masculins, la DE_{PP}, mesurée sur une période de 4 heures en réponse à un petit déjeuner calibré et standardisé (~0,5 g.kg⁻¹ de protéines, 45% de lipides et 55% de glucides pour les autres macronutriments, contenu calorique non rapporté) a diminué après une restriction calorique de 20 jours (-800 kcal.jour⁻¹). Les auteurs ont également observé une diminution marquée du QR durant la période post-prandiale quel que soit le groupe d'âge, illustrant une augmentation de l'oxydation des lipides en réponse à l'intervention (Roberts et al. 1996). Bien que les auteurs n'aient pas réalisé d'analyses statistiques afin de prendre en compte l'effet temps sur ces variables, on remarque visuellement que cette augmentation de l'utilisation lipidique semble s'opérer sur l'ensemble de la période post-prandiale, faisant disparaître le pic de l'oxydation glucidique observé dans l'heure suivant le repas avant l'intervention (**Figure 12**). Ce résultat illustre une potentielle diminution de la capacité des participants à « switcher » vers une utilisation des glucides à la suite de l'ingestion d'un repas.

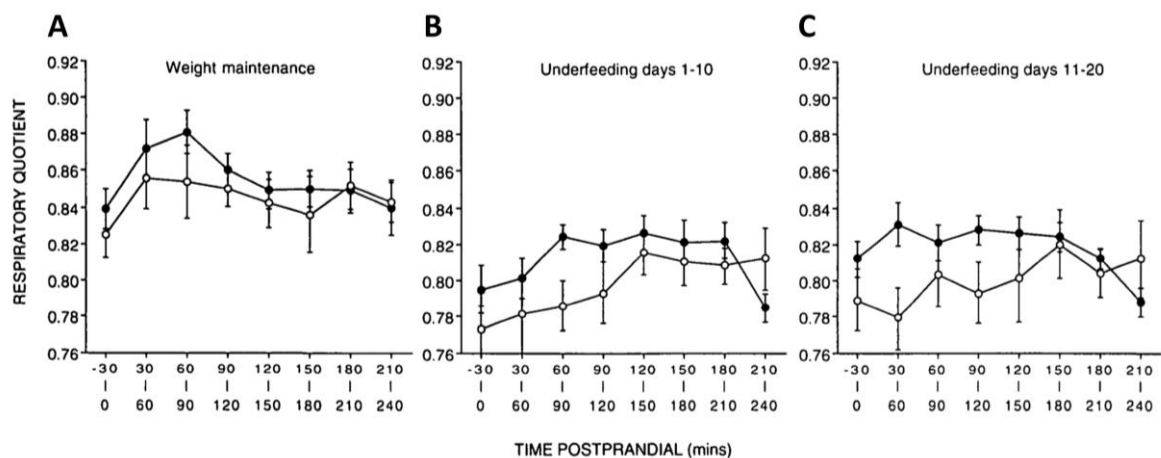


Figure 12. Quotient respiratoire à jeun et en période post-prandiale chez des hommes « jeunes » (ronds noirs) et « âgés » (ronds blancs) durant une période de maintien du poids (A) et des périodes de restriction calorique (B, C).

Résultats exprimés en moyenne ± erreur-type de la moyenne. Aucun effet significatif de l'âge et de l'interaction entre l'âge et l'intervention n'a été observé. Un effet significatif de l'intervention a été rapporté ($p < 0,001$). Adapté de Roberts et al. 1996.

À notre connaissance, il ne semble pas exister d'autres travaux sur les effets d'une perte de poids sur le métabolisme énergétique post-prandial au sein de la population normo-pondérée, limitant nos conclusions quant aux adaptations énergétiques sur ce compartiment de la DE souvent peu considéré.

3.3. Effets de la perte de poids sur le métabolisme à l'exercice

Peu étudiée également comparativement au métabolisme de repos, la DE liée à l'AP peut pourtant être influencée par des adaptations à la perte de poids. Dans l'étude de Foster et ses collaborateurs, les réponses énergétiques ont été évaluées chez des femmes en situation d'obésité durant un exercice de marche incrémental, caractérisé par une vitesse de départ de 3,2 km.h⁻¹, augmentant de 0,8 km.h⁻¹ par palier de 6 minutes, jusqu'à atteindre 85% de la fréquence cardiaque maximale prédite. Après une perte de poids d'environ 13% en 22 semaines induite par un régime très faible en calories (AE de 400-800 kcal.jour⁻¹) combiné à de l'AP, une diminution de la DE nette (DE exercice - DE mesurée en position debout avant exercice) absolue et relative au poids de corps a été observée, quel que soit le palier de l'exercice. Cependant, bien que la perte de poids ait été générée principalement par une restriction calorique, les sujets ont débuté un programme d'AP à partir de la 9^{ème} semaine d'intervention consistant à réaliser des périodes de marche plusieurs fois par semaine. L'augmentation du niveau d'AP, et spécifiquement par de la marche, a pu améliorer le coût énergétique lors de l'exercice réalisé en laboratoire, par le biais d'adaptations métaboliques et/ou mécaniques, indépendamment des effets du régime (Foster et al. 1995).

En 2003, l'équipe de Doucet a questionné l'existence de la TA lors d'un exercice incrémental de marche (augmentation de l'inclinaison du tapis jusqu'à atteindre 65% de la fréquence maximale prédite du participant), à jeun, chez 11 hommes en situation d'obésité réalisant une intervention de perte de poids de 15 semaines sous traitement médicamenteux (fenfluramine) associé à une restriction calorique (-700 kcal.jour⁻¹) (Doucet et al., 2003). Similairement à leurs travaux de 2001, les auteurs ont réalisé, au sein d'une large population, des régressions afin de prédire la DE nette (DE exercice - DE mesurée en position assise) lors d'un exercice de marche de 10 minutes à 4,5 km.h⁻¹. Les équations obtenues ont été utilisées afin de prédire, chez les 11 hommes en situation d'obésité, la DE lors d'un exercice de marche incrémental durant lequel l'inclinaison du tapis était augmentée jusqu'à atteindre 65% de leur fréquence cardiaque maximale prédite. En réponse à la perte de poids, la présence d'une TA a été soulignée, illustrée par une diminution plus importante de la DE à l'exercice mesurée par rapport à la diminution prédite par les changements de composition corporelle (Doucet et al., 2003). De plus, la TA à l'exercice était associée positivement à la diminution des taux plasmatiques de leptine à jeun, indépendamment des changements de MG (Doucet et al., 2003). Ainsi, le rôle de la leptine dans la régulation des mécanismes d'économie d'énergie, précédemment rapporté en condition de repos, pourrait s'étendre à d'autres compartiments de la DE journalière.

Cependant, l'évaluation de la TA à l'exercice présente une limite méthodologique importante étant donné que la DE lors d'un exercice dépend de la composition corporelle, mais également de nombreux autres facteurs non pris en compte dans la mesure, tels que le niveau d'AP, le pattern de marche, ou encore les caractéristiques de l'exercice réalisé (e.g., intensité, modalité, durée). Par ailleurs, lors d'un exercice « non-porté » (*i.e.*, tel que la marche ou la course à pied), la variation de la DE à l'exercice suite à une intervention de perte de poids peut être influencée par la décharge purement mécanique et une modification du pattern de marche (Foster et al. 1995 ; Peyrot et al. 2009, 2010). Or, la mesure de la TA ne dissocie pas ces potentielles adaptations mécaniques *versus* métaboliques en réponse à une perte de poids.

Dans de récents travaux de recherche publiés par notre équipe, les réponses énergétiques lors d'un exercice de marche à différentes vitesses (6 minutes à 2,7, 3,6, 4,5 et 5,4 km.h⁻¹) ont été évaluées chez des adolescents en situation d'obésité avant perte de poids, puis après 12 semaines de prise en charge multidisciplinaire selon deux conditions après la perte de poids engendrée : une session a été réalisée avec une surcharge mécanique (lests) représentant le poids perdu en absolue (*i.e.*, exercice réalisé avec le poids initial du sujet), tandis que la seconde était réalisée sans surcharge mécanique (*i.e.*, exercice réalisé au poids réel après perte de poids) (Thivel et al. 2023). Après une perte de poids de ~5%, le coût énergétique de la marche a diminué, et ce, même avec la « recharge » mécanique, suggérant des adaptations métaboliques indépendamment de la décharge mécanique induite par la perte de poids. Aussi, la MNG a été maintenue durant la perte de poids, écartant la possibilité d'une modification de la DE due à la perte de tissu actif. Par conséquent, ces résultats pourraient être expliqués par l'existence de mécanismes cellulaires engendrant une meilleure efficacité énergétique à l'exercice, influencés par la perte de poids *per se* mais aussi probablement par l'AP intégrée dans la prise en charge multidisciplinaire des adolescents. En effet, l'exercice physique permet d'améliorer le transport de l'oxygène (Gibala et al. 2012), d'augmenter la densité mitochondriale au niveau des myocytes (Lundby et Jacobs 2016) ou encore d'améliorer l'activité des enzymes impliquées dans le transport et la β -oxydation des acides gras libres à chaînes longues, améliorant ainsi la capacité oxydative des mitochondries (Holloszy et Coyle 1984). Les effets d'une perte de poids par une intervention incluant de l'AP peuvent donc influencer le métabolisme à l'exercice indépendamment de la perte de poids et/ou de la restriction calorique.

Dans les travaux de Nymo et ses collaborateurs (2018), la TA a été mesurée en réponse à un régime très faible en calories de 8 semaines (AE fixés à 550-670 kcal.jour⁻¹) lors d'un

exercice réalisé 3 heures après un repas calibré chez des hommes et femmes en situation d'obésité (Nymo et al., 2018). L'exercice était effectué sur ergocycle (4 minutes à 10, 25 puis 50 W), limitant les potentiels effets de la décharge mécanique que l'on peut observer lors d'AP « non-portées ». Dans cette étude, la DE nette en absolue à l'exercice a diminué à partir de 10% de perte de poids et persistait après 4 semaines de stabilisation du poids. En revanche, alors qu'une TA a été observée au repos à partir de 10% de perte de poids, il n'y avait pas de différences de la DE à l'exercice entre les changements mesurés et prédits par les variations de composition corporelle (Nymo et al., 2018). À nouveau, la mesure de la TA demeure cependant méthodologiquement limitée, ne prenant en compte que l'âge et la composition corporelle dans la mesure de la DE prédite à l'exercice. Ainsi, les adaptations énergétiques à l'exercice dans le contexte de prise en charge de l'obésité, en particulier lors d'exercices « non-portés » tels que la marche, sont dépendantes de plusieurs facteurs à la fois métaboliques et mécaniques. Il semble difficile de conclure avec certitude quant à l'existence de mécanismes d'économie d'énergie à l'exercice liés à la restriction calorique *per se* au regard de l'hétérogénéité des résultats obtenus, des types d'intervention employés, de la nature des exercices utilisés et des mesures réalisées.

Dans la population normo-pondérée, l'étude transversale de Manore et ses collaborateurs (1991) a comparé la consommation d'oxygène (VO_2) lors d'un exercice de marche incrémental de 21 minutes (augmentation de l'inclinaison de 0 à 17,5% par palier de 3 minutes avec une vitesse fixée à 4,8 km.h⁻¹) chez des femmes pratiquant régulièrement des régimes par rapport à des femmes n'en pratiquant pas. Alors que le QR n'était pas différent entre les deux groupes, la VO_2 nette relative au poids était significativement réduite de 5 à 7% chez les femmes pratiquant des régimes quelle que soit l'inclinaison du tapis (Manore et al. 1991). Dans l'étude de Müller, impliquant des hommes normo-pondérés dans un protocole de restriction calorique sévère (21 jours à -50% des AE initiaux, ~7,6% de perte de poids), la DE nette a été mesurée lors d'un exercice de marche à différentes vitesses (1, 2,5 et 5 km.h⁻¹, durée de l'exercice non précisée) (Müller et al. 2015). Celle-ci a diminué en réponse au déficit énergétique, mais les auteurs n'ont pas réalisé d'analyse supplémentaire sur cette composante de la DE, ne permettant donc pas de déterminer si cette diminution était associée aux changements de composition corporelle, à la décharge mécanique et/ou à de potentiels mécanismes « actifs » d'économie d'énergie et de préservation des tissus.

3.4. Influence du statut hormonal sur les adaptations énergétiques à la perte de poids

Alors qu'il existe un effet du sexe sur la composition corporelle (décrit précédemment), un consensus existe également selon lequel les hommes ont une plus grande DE absolue, en lien avec leur MNG plus élevée par rapport aux femmes, tandis que ces dernières présentent une meilleure capacité d'utilisation des lipides comme source d'énergie au repos et à l'exercice (pour une même intensité relative), comparativement à leurs homologues masculins (Sanchez et al. 2024). Ce dimorphisme sexuel en termes de composition corporelle et d'utilisation des substrats énergétiques pourrait influencer les adaptations énergétiques en réponse à une perte de poids.

Dans la revue systématique de Schwartz et Doucet, il ne semble pas exister d'effet sexe sur la diminution de la DE_R (en kcal.kg^{-1} de poids perdu) observée après perte de poids chez des personnes en situation d'obésité. Une étude impliquant 69 femmes et 22 hommes en situation d'obésité a souligné la présence d'une TA sur la DE_R quel que soit le sexe en réponse à 8 semaines de régime très faible en calories (AE à $500 \text{ kcal.jour}^{-1}$, ~10% de perte de poids), persistant jusqu'à 44 semaines de suivi après la fin de l'intervention (~6,5% de perte de poids après cette période par rapport au poids initial) (Camps et al. 2013). À noter que les pourcentages de perte de poids n'étaient pas renseignés chez les hommes et les femmes séparément, mais les auteurs n'ont rapporté aucun effet du degré de perte de poids sur le phénomène de TA (Camps et al. 2013). En revanche, dans l'étude de Doucet et al., bien qu'une TA ait été observée à la fois chez les hommes (~7% de perte de poids) et les femmes (~5% de perte de poids) pendant la phase dynamique de la perte de poids, l'écart entre la DE_R prédite et mesurée a été réduit une fois le poids stabilisé, mais de façon plus marquante chez les femmes (**Figure 9**) (Doucet et al., 2001). Dans un protocole similaire, pour une même perte de poids relative entre les hommes (~11%) et les femmes (~9%), la DE_R a été réduite uniquement chez les hommes et était associée à une diminution de l'oxydation des lipides. Aucune modification de la DE_R ou de l'oxydation des substrats n'a été observée chez les femmes (Doucet et al., 2000). Dans les deux groupes, une diminution des taux plasmatiques de leptine a été rapportée tandis que les changements de DE et d'oxydation des lipides au repos étaient associés positivement aux variations plasmatiques de leptine uniquement chez les hommes, questionnant la sensibilité de la leptine selon le sexe (Doucet et al., 2000). Les auteurs ont émis l'hypothèse de l'existence d'un seuil minimal plus faible des concentrations plasmatiques de leptine chez les femmes, afin que les mécanismes sous-jacents engendrant des adaptations énergétiques s'opèrent. En accord avec cette hypothèse, dans l'étude de Nymo et al., impliquant 18 hommes et 13

femmes en situation d'obésité, alors qu'aucune TA n'a été observée à 5% de perte de poids (induite par un régime très faible en calories, AE de 550-670 kcal.jour⁻¹), une diminution significativement plus importante de la DE_R mesurée par rapport à celle prédite a été observée uniquement chez les hommes après 10% puis 16% de perte de poids (Nymo et al., 2018). Ici encore, les auteurs ont évoqué un potentiel seuil minimal de concentration plasmatique de leptine à atteindre pour activer les mécanismes d'économie d'énergie. Cette étude a également montré une association positive entre le degré de perte de poids (en kg) et la mise en place des adaptations d'économie d'énergie (Nymo et al., 2018). De ce fait, pour un pourcentage de perte de poids similaire, les hommes vont perdre plus de poids (en kg) par rapport aux femmes, et donc subir une diminution de la DE plus conséquente. En lien avec les hypothèses décrites ci-dessus, une perte de poids absolue plus élevée va potentiellement engendrer une perte de MG et donc des concentrations en leptine diminuées plus conséquentes, associées à l'activation des mécanismes d'économie d'énergie.

À notre connaissance, l'influence du sexe sur les adaptations énergétiques à la perte de poids chez des individus normo-pondérés reste encore inexplorée. En lien avec les hypothèses décrites ci-dessus, on peut supposer qu'une perte de poids plus importante, notamment de MG, sera nécessaire afin d'activer les mécanismes d'économie d'énergie chez les femmes normo-pondérées par rapport à leurs homologues masculins. Ces seuils seront plus rapidement atteints, à la fois chez les hommes et chez les femmes normo-pondérés, par rapport aux individus en situation de surpoids ou d'obésité, étant donné leur adiposité initiale plus faible.

De la même manière, l'influence de l'utilisation d'une CH sur les adaptations énergétiques en réponse à la perte de poids ne semble pas avoir été étudiée à ce jour chez les femmes normo-pondérées. Quelques études transversales ont cependant questionné les effets de l'utilisation d'une CH sur le métabolisme énergétique de la femme normo-pondérée (Duhita et al. 2019 ; Isacco, Duché, et Boisseau 2012 ; Jensen et Levine 1998). Dans une revue narrative, Metz et al. ont noté qu'il n'existait pas de consensus concernant l'effet d'une contraception orale sur la DE_R (Metz et al. 2021), tandis que l'oxydation des substrats au repos semble similaire quel que soit le statut hormonal de la femme (Duhita et al. 2019 ; Jensen et Levine 1998). En revanche, deux études, issues de la même équipe de recherche, ont montré une altération de la DE_{PP} au sein du groupe de femmes utilisatrices d'une pilule contraceptive par rapport aux femmes n'en n'utilisant pas et aux hommes. En effet, chez les femmes prenant une contraception orale, aucune augmentation significative

de la DE en réponse à un repas calibré riche en protéines n'a été observée comparativement à un repas iso-calorique standard, suggérant un manque de flexibilité « thermogénique » au sein de cette population (**Figure 13**) (Duhita et al. 2017, 2019).

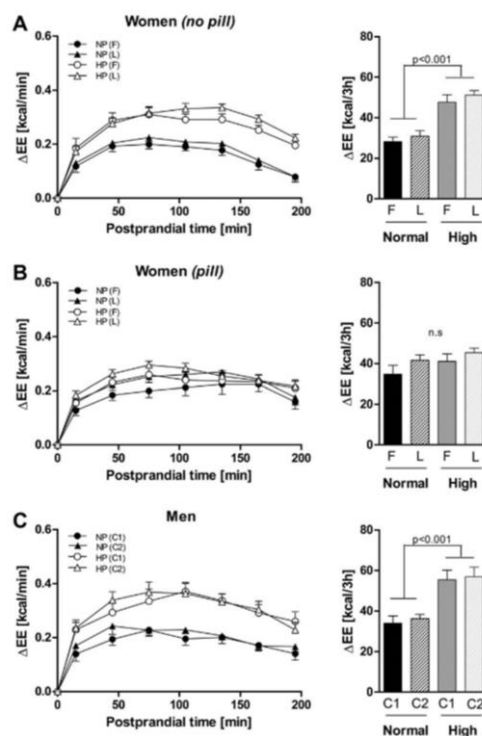


Figure 13. Évolution de la dépense énergétique en réponse à un repas iso-calorique contenant une proportion standard ou élevée de protéines chez des femmes n'utilisant pas de contraception orale (A), chez des femmes utilisant une contraception orale combinée monophasique (B) et chez des hommes (C). Résultats exprimés en moyenne \pm erreur-type de la moyenne. EE : dépense énergétique, F : phase folliculaire, HP : repas riche en protéines (24% de protéines), L : phase lutéale, NP : repas standard (11% de protéines). Adapté de Duhita et al. 2019.

En revanche, il ne semble pas apparaître d'effets de la prise d'une pilule contraceptive sur l'utilisation des substrats en période post-prandiale (Duhita et al. 2019). Enfin, bien que la revue narrative de Metz et al. n'a pas souligné d'influence de la prise de contraception orale sur la DE à l'exercice (Metz et al. 2021), une plus grande mobilisation des lipides semble être observée chez les femmes utilisant une CH par rapport aux femmes n'en utilisant pas lors d'exercices d'endurance prolongés (45-60 minutes) d'intensité faible à modérée (45-65% de la VO_2 maximale), sans pour autant entraîner une augmentation de l'oxydation des lipides (Boisseau et Isacco 2022). Une étude a toutefois souligné une capacité maximale d'oxydation lipidique à l'exercice supérieure, pour une intensité relative d'exercice plus élevée (*i.e.*, $Lipox_{max}$), chez les femmes utilisant une contraception orale combinée par rapport à celles ne prenant aucune CH (Isacco et al. 2015). Il pourrait être intéressant de questionner si cette activité lipolytique majorée chez les femmes utilisatrices d'une CH est

également observée pour des exercices de faible intensité qui sont plus représentatifs de l'AP quotidienne (e.g., exercice de marche).

Bien qu'il ne semble pas exister de différences majeures en termes de DE et d'oxydation des substrats en fonction de la prise d'une CH, de futures études sont nécessaires afin d'approfondir les connaissances dans ce domaine de recherche. Aussi, de potentielles adaptations énergétiques distinctes en réponse à la perte de poids ne sont pas à exclure chez des femmes utilisant une CH en comparaison à des femmes n'en prenant pas, amenant à considérer les spécificités hormonales des femmes dans la régulation énergétique.

Points clés

- La perte de poids par restriction calorique est associée à une **diminution de la DE_R**, engendrée par des changements de composition corporelle mais également des **mécanismes d'économie d'énergie**, perdurant, parfois, après la perte de poids.
- Les adaptations énergétiques en période **post-prandiale** à la suite d'une perte de poids sont **très peu questionnées**, que ce soit chez l'adulte normo-pondéré ou en situation de surpoids/d'obésité.
- Le **faible nombre d'études** sur les adaptations énergétiques à **l'exercice** en réponse à une perte de poids par restriction calorique chez l'adulte normo-pondéré ne permet pas d'établir de conclusions.
- Certaines études montrent des **changements de l'utilisation des substrats énergétiques** pendant et/ou après la perte de poids. Il ne semble cependant pas exister de consensus sur ces adaptations.
- Les résultats sont contradictoires quant à un potentiel effet sexe sur ces adaptations énergétiques dans le contexte de l'obésité, tandis que ce **dimorphisme sexuel** chez l'adulte normo-pondéré, ainsi que **l'effet de l'utilisation d'une CH**, demeurent **inexplorés**.

Les adaptations énergétiques durant une perte de poids en réponse à une restriction calorique, particulièrement mises en avant au repos, vont atténuer la balance énergétique négative lors d'un déficit énergétique. Après une période de suivi post-interventionnel, certains travaux ont souligné la persistance d'une DE réduite, ainsi qu'une altération de l'oxydation des lipides au repos. Ces adaptations pourraient favoriser un regain de poids, et notamment de MG à moyen et long terme. Par ailleurs, la composition corporelle et le métabolisme énergétique étant tous les deux impliqués dans la régulation de la prise alimentaire, les adaptations engendrées par une perte de poids sur ces variables vont potentiellement être associées à des modifications compensatoires du contrôle des AE.

4. Adaptations du contrôle de la prise alimentaire à la perte de poids

La prise alimentaire est un comportement initié par un ensemble de signaux et de processus internes et externes à l'organisme. D'après le modèle homéostatique-hédonique de Lowe et Lewine, on distingue deux types de régulation des AE (Lowe et Levine 2005). La régulation « homéostatique » est caractérisée par un système de contrôle périphéro-central agissant à deux niveaux en fonction des besoins nutritionnels et énergétiques de l'organisme (**Figure 14**) : i) les signaux épisodiques influencent chaque épisode de prise alimentaire, notamment l'initiation et la fin d'un repas et ii) une modulation plus lente est médiée par les signaux toniques provenant des réserves de tissus, agissant sur l'intensité de la faim ainsi que la satiété entre deux repas (Hopkins et al. 2000).

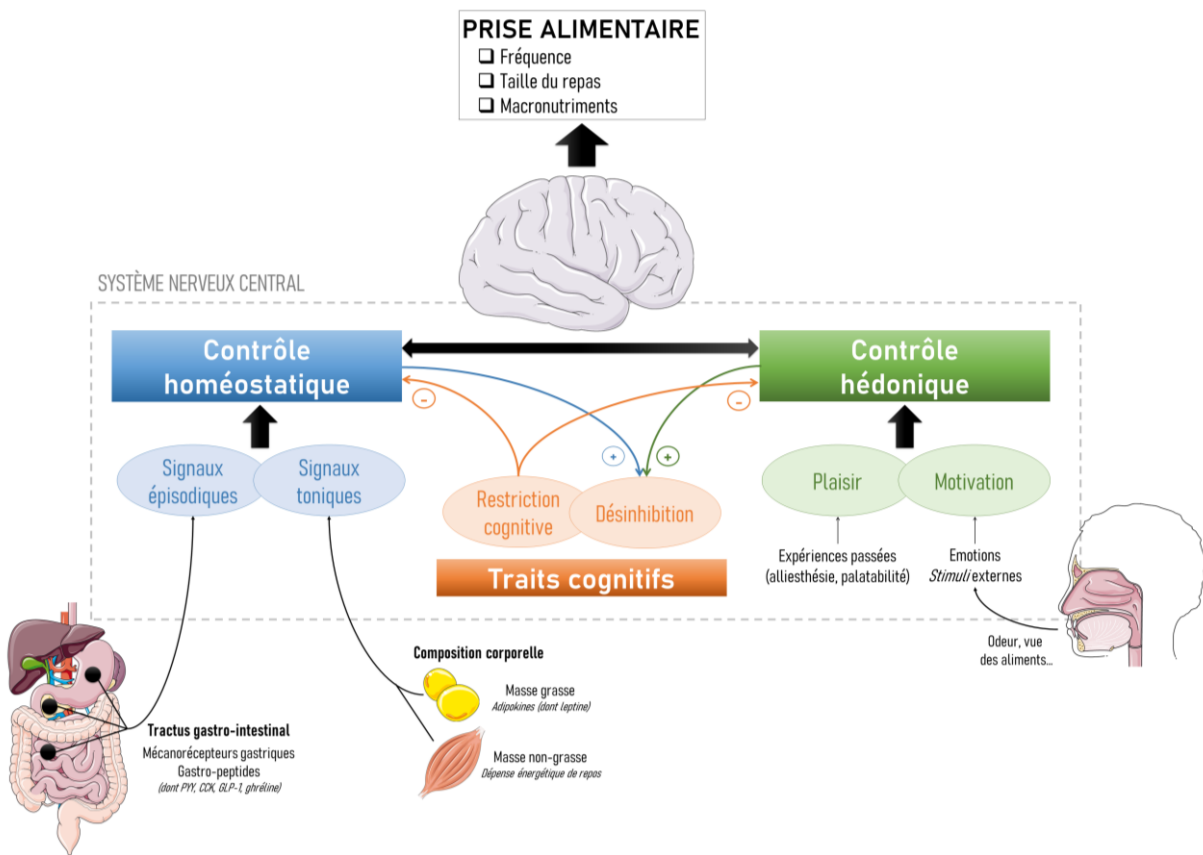


Figure 14. Représentation schématique du contrôle de la prise alimentaire inspiré par le modèle homéostatique-hédonique de l'appétit de Lowe et Levine (2005).

Le contrôle homéostatique répond aux besoins nutritionnels et énergétiques de l'organisme. Il dépend d'un contrôle périphéro-central, médié par des signaux épisodiques, provenant principalement du tractus digestif, et des signaux toniques en lien avec la composition corporelle. Le contrôle hédonique est médié par le plaisir et la motivation à consommer des aliments. Il dépend principalement des expériences antérieures et de *stimuli* externes et internes à l'organisme. Ces deux systèmes de régulation de la prise alimentaire interagissent l'un avec l'autre mais également avec certains traits cognitifs de l'individu liés à l'alimentation. CCK : cholécystokinine, GLP-1 : *glucagon-like peptide-1*, PYY : peptide YY.

Cependant, cette régulation homéostatique s'accompagne d'un contrôle « hédonique », influencé en grande partie par l'environnement externe (Lowe et Levine 2005). Dans nos pays développés où la nourriture est abondante, bon marché, palatable et dense en énergie, le plaisir de manger est devenu un paramètre prédominant de nos comportements alimentaires. Cette régulation hédonique va influencer les AE d'un individu sans forcément considérer les signaux périphériques de l'appétit (Finlayson, King, et Blundell 2007). Ainsi, des efforts cognitifs plus ou moins importants sont nécessaires pour contrebalancer cette régulation hédonique au sein d'un environnement obésogène (Peters et al. 2002), amenant un troisième aspect à considérer dans la régulation des AE (Hopkins et al. 2000). En effet, certains traits cognitifs de l'individu tels que la restriction cognitive, vont également affecter la prise alimentaire au-delà de sa régulation homéostatique (**Figure 14**). La perte de poids, en particulier lorsqu'elle est induite par une intervention diététique, va influencer les comportements alimentaires à travers ces différents systèmes complexes de régulation des AE.

4.1. Effets de la perte de poids sur les apports énergétiques et la régulation homéostatique

Dans le contexte de prise en charge de l'obésité, il est aujourd'hui bien démontré qu'une restriction énergétique affecte la régulation périphéro-centrale de la prise alimentaire par la modification des signaux toniques et épisodiques. En effet, en réponse à une perte de poids, des variations plasmatiques des hormones de l'appétit sont observées et vont influencer le contrôle de la prise alimentaire. À jeun et en condition post-prandiale, la concentration plasmatique de ghréline, hormone orexigène, est augmentée suite à une perte de poids, tandis que celle des hormones anorexigènes (e.g., peptide YY, *glucagon-like peptide-1*) est réduite (Doucet & Cameron, 2007 ; Hintze et al., 2017). La leptine et l'insuline, signaux toniques de la régulation périphéro-centrale, vont également diminuer suite à une perte de poids, stimulant la prise alimentaire à long terme (Geldszus et al. 1996 ; Keim, Stern, et Havel 1998 ; Nymo et al. 2018). Ces variations hormonales peuvent s'accompagner de modifications des sensations d'appétit influençant potentiellement la fréquence et la taille des repas. En réponse à diverses interventions de restriction calorique, les sensations subjectives d'appétit, mesurées par des échelles visuelles analogiques (EVA), sont augmentées à la suite d'une perte de poids, à jeun et en condition post-prandiale (**Figure 15**) (Doucet & Cameron, 2007 ; Stubbs & Turicchi, 2021).

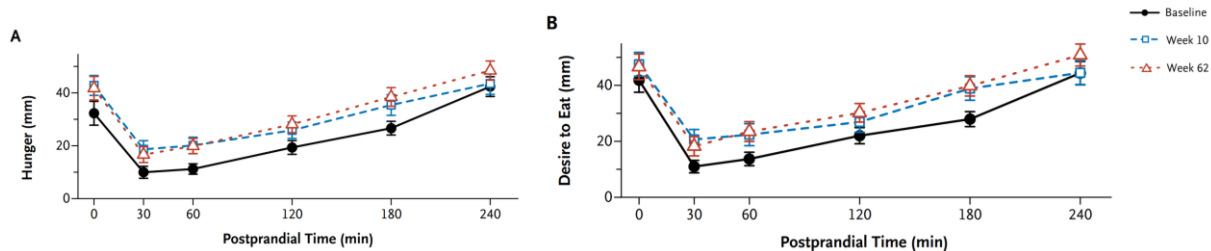


Figure 15. Sensations subjectives de faim et de désir de manger à jeun et en réponse à un repas calibré avant (baseline), après une perte de poids par restriction calorique (semaine 10) et après 52 semaines de maintien du poids (semaine 62) chez des hommes et femmes en situation de surpoids ou d'obésité.

L'intervention correspondait à 8 semaines de régime très faible en calories (apports énergétiques de 500 à 550 kcal.jour⁻¹). Les sensations de faim et de désir de manger sont auto-évaluées à l'aide d'échelles visuelles analogiques allant de 0 à 100 mm, avant (0 min) et après (30 à 240 min) un petit déjeuner calibré (550 kcal, 16% protéines, 33% lipides, 51% glucides). Des valeurs plus élevées indiquent une plus grande faim ou un plus grand désir de manger. La faim et le désir de manger étaient significativement plus élevés durant les semaines 10 et 62 par rapport à la baseline ($p < 0,001$). Il n'y avait pas de différence significative entre la semaine 10 et la semaine 62.

Adapté de Sumithran et al. 2011.

Par ailleurs, certaines études rapportent une variation des concentrations des hormones orexigènes et/ou anorexigènes sans nécessairement observer de changements de l'appétit. Par exemple, les concentrations plasmatiques de ghréline acétylée (forme active de l'hormone) et d'insuline ont augmenté et diminué respectivement, sans influencer les sensations d'appétit à jeun chez 45 hommes en situation d'obésité après 13 semaines de régime très faible en calories (AE fixés à 660 kcal.jour⁻¹) (Nymo et al. 2018). Les variations de ces deux hormones étaient corrélées positivement avec le degré de perte de poids, tandis qu'elles n'étaient pas associées avec les changements de sensations d'appétit (Nymo et al. 2018). En revanche, dans une autre étude, la diminution de la leptine était associée à une augmentation de la sensation de faim, du désir de manger et de la propension à manger en réponse à 12 semaines de restriction calorique (-480 kcal.jour⁻¹, 9% de perte de poids) chez des femmes en situation de surpoids (Keim et al. 1998). À partir d'un modèle mathématique, Polidori et ses collaborateurs ont estimé que les changements d'appétit, en réponse à la perte de poids, engendreraient une augmentation quotidienne des AE de ~100 kcal par kilogramme de poids perdu au-dessus des valeurs initiales (Polidori et al. 2016). De plus, il est important de noter que les effets orexigènes observés en réponse à la restriction calorique peuvent persister plusieurs mois après la fin de la perte de poids, générant des difficultés à maintenir des AE réduits à long terme (Nymo et al. 2018 ; Sumithran et al. 2011). Ces adaptations nutritionnelles, associées aux adaptations énergétiques soulignées dans la partie précédente de ce document, vont d'autant plus favoriser une balance énergétique positive à la suite de la perte de poids et par conséquent, limiter le maintien de poids tout en favorisant son regain.

D'autre part, une amélioration de la sensation de satiété après un repas a aussi été rapportée après une perte de poids dans plusieurs études impliquant des sujets en situation de surpoids ou d'obésité (Andriessen et al. 2018 ; Martins et al. 2023 ; Nymo et al. 2018). Ce résultat pourrait être attribué à une meilleure sensibilité des mécanorécepteurs impliqués dans les signaux de distension gastrique transmis au cerveau au cours d'une prise alimentaire (Horner et al. 2011). Le quotient de satiété (QS) est un indice permettant d'évaluer la sensibilité de l'appétit en réponse à un repas, grâce à la mesure du degré des changements des sensations d'appétit en fonction du contenu calorique du repas (Drapeau et al. 2007). En 2007, Drapeau et ses collaborateurs ont réalisé une analyse chez des hommes et des femmes en situation d'obésité impliqués dans une perte de poids par traitement médicamenteux et/ou restriction calorique (n = 5) ou par AP et restriction calorique (n = 1). En condition de jeûne, la faim, le désir de manger et la propension à manger étaient plus élevés chez les hommes après une perte de poids de ~5%. En revanche, les QS en réponse à un petit déjeuner calibré étaient augmentés, indiquant une amélioration de l'effet satiétogène du repas sur les sensations subjectives d'appétit après la perte de poids (Drapeau et al. 2007). Ces observations suggèrent une potentielle amélioration de la sensibilité du système de contrôle de la prise alimentaire dans l'intégration des signaux périphériques épisodiques. Il est donc important, par la suite, de dissocier : i) les mesures post-prandiales, correspondant à l'interaction entre le système périphéro-central et l'action d'un repas sur les signaux de rassasiement/satiété et ii) les mesures réalisées à jeun, reflétant l'homéostasie énergétique de l'organisme (Blundell et al. 2008), étant donné que la perte de poids pourra engendrer des résultats différents sur ces deux niveaux de régulation (Drapeau et al. 2007 ; King et al. 2009). Par ailleurs, dans l'étude de Drapeau et ses collaborateurs, les sensations d'appétit à jeun ont été soulignées comme des prédicteurs de la perte de poids, illustrant, par exemple, une plus faible perte de poids chez les individus ayant une sensation de faim à jeun plus élevée, alors que les QS n'étaient pas associés avec les variations de poids (Drapeau et al. 2007).

À l'heure actuelle, très peu d'études ont questionné les effets d'une perte de poids par restriction calorique sur le contrôle de la prise alimentaire chez l'adulte normo-pondéré. Dans l'étude de la Minnesota, décrite précédemment, une augmentation conséquente de la faim a été observée durant la semi-famine, tandis qu'elle a diminué progressivement avec la reprise de poids durant la période de réalimentation (**Figure 16**) (Stubbs et Turicchi 2021). Selon des entretiens téléphoniques réalisés 57 ans après l'expérience, les sujets ayant participé à l'étude de la Minnesota ont rapporté que les pensées et préoccupations

concernant la nourriture étaient devenues le sujet de conversation le plus important au quotidien lors de la période de semi-famine (Eckert et al. 2018). Certains ont déclaré avoir augmenté considérablement leur consommation d'eau et de café (jusqu'à 15 tasses par jour) pour tenter de lutter contre la sensation de faim (Eckert et al. 2018).

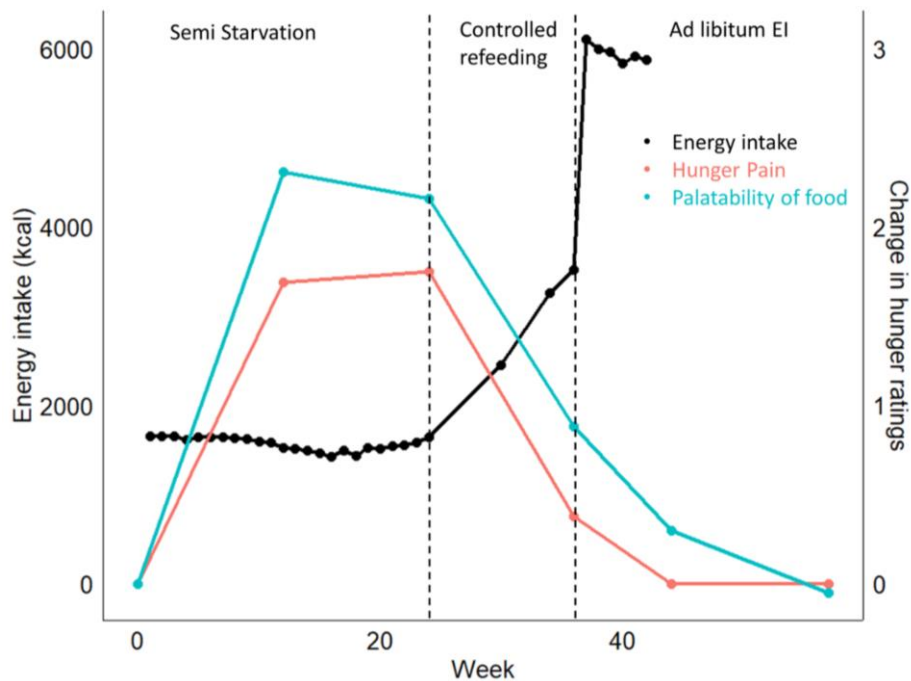


Figure 16. Évolution des sensations subjectives d'appétit et des apports énergétiques au cours de l'étude de la Minnesota avant et pendant la période de semi-famine et durant les 33 semaines de réalimentation.

EI : apports énergétiques.

Adapté de Stubbs & Turrichi 2021.

Par ailleurs, lors des 8 dernières semaines de réalimentation, durant lesquelles la prise alimentaire était *ad libitum*, les AE quotidiens ont augmenté de façon importante, dépassant les valeurs des AE ingérés pendant la période contrôle (*i.e.*, avant perte de poids) chez les 12 sujets ayant poursuivi l'expérience au sein de l'Université du Minnesota (Dulloo, Jacquet, et Girardier 1997 ; Keys et al. 1950). Durant les 4 premières semaines, les AE s'élevaient à plus de 50% au-dessus des AE ingérés durant la période contrôle. Près d'un tiers des sujets ont rapporté des pertes de contrôle alimentaire menant à des épisodes d'hyperphagie (Eckert et al. 2018). Ce comportement est défini, d'après le manuel de diagnostic et statistique des troubles mentaux (DSM)-V, par l'ingestion d'une grande quantité de nourriture en un temps restreint, associée à une impression de perte de contrôle des quantités ingérées ou de l'impossibilité de s'arrêter (American Psychiatric Association 2015). L'apparition récurrente de ces épisodes d'hyperphagie peut mener à des troubles du comportement alimentaire telles que la boulimie ou l'hyperphagie boulimique.

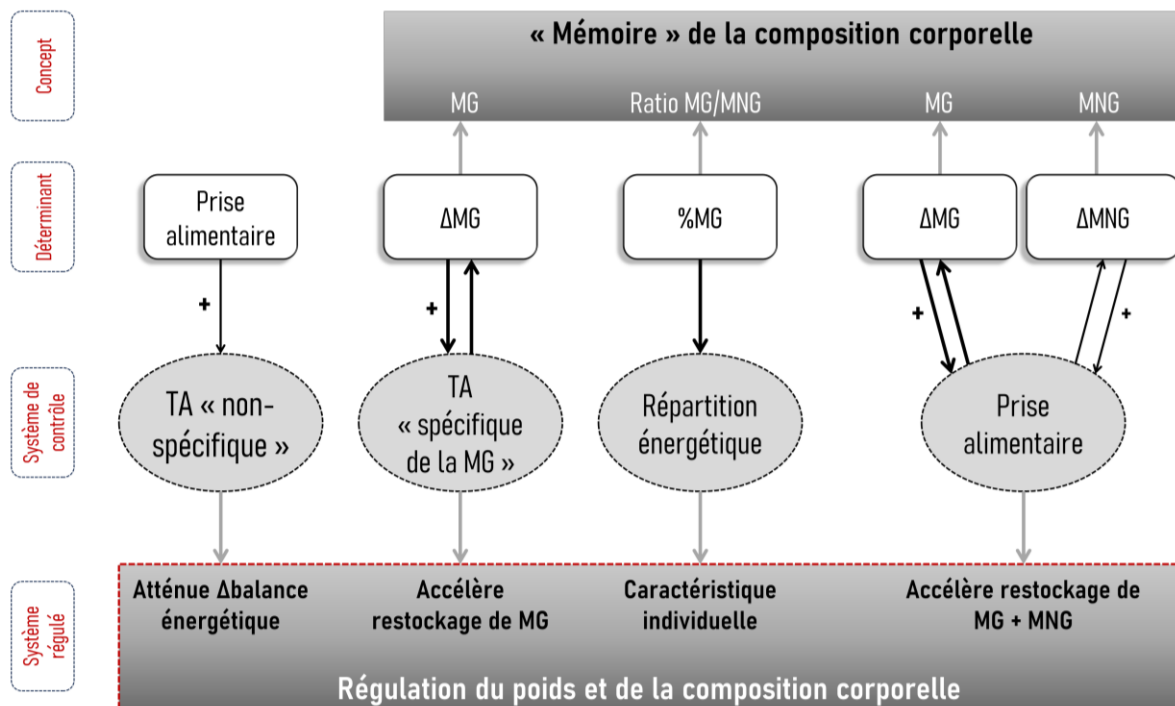


Figure 17. Modèle conceptuel représentant les différents systèmes de contrôle impliqués dans la régulation du poids et de la composition corporelle durant la perte et le regain de poids dans l'étude de la Minnesota. Les systèmes de contrôle sont les suivants : i) la thermogenèse adaptative « non spécifique » est un atténuateur du déséquilibre de la balance énergétique et est médiée par les flux énergétiques plus que par la déplétion de masse grasse (MG), ii) la thermogenèse adaptative « spécifique au tissu adipeux » engendre spécifiquement le regain de MG accéléré et est dépendante de la déplétion de ce tissu, iii) la répartition énergétique (mesurée par exemple par la *P-ratio*) entre la MG et la masse non grasse (MNG), qui est une caractéristique individuelle dépendante du pourcentage de MG initial et iv) l'augmentation de la prise alimentaire, qui est dépendante à la fois de la déplétion de MG et de MNG et qui accélère la restitution de ces deux tissus.

Adapté de Dulloo et al. 2015.

De façon intéressante, l'équipe de Dulloo et ses collaborateurs a mis en avant, lors de ses travaux de réanalyse, que le degré de perte de MG, mais également de perte de MNG, à la fin de la période de réalimentation (par rapport aux valeurs initiales), étaient deux déterminants indépendants de cette élévation des AE (Dulloo et al. 1997). En effet, la surconsommation alimentaire était toujours présente après que la MG ait été totalement restituée et a persisté jusqu'à ce que les valeurs de MNG initiales soient atteintes, entraînant un dépôt collatéral de MG (« *collateral fattening* ») (**Figure 1**). Ces résultats soulignent un rôle actif de ces adaptations de la prise alimentaire, dans lesquelles sont impliquées à la fois les déplétions de MG et MNG, afin de restaurer la composition corporelle initiale (**Figure 17**) (Dulloo et al., 1997). En condition de poids stable, il faut noter que la MNG a été mise en évidence comme un important prédicteur de la faim et des AE *ad libitum* chez des individus normo-pondérés et en situation d'obésité, ce qui n'était pas le cas de la MG (Hopkins et al. 2016 ; Hopkins, Gibbons, et Blundell 2023). Le signal tonique de la prise alimentaire lié à la MNG, et médié par la DE_R , souligne ce tissu métaboliquement actif

comme le reflet du besoin énergétique de l'organisme (**Figure 18**) (Blundell et al. 2012). Cependant, en plus de ce contrôle « passif », la MNG exercerait également un rôle « actif » sur le système de contrôle de la prise alimentaire (Dulloo et al. 2017 ; Stubbs et al. 2018). En effet, la déplétion de MNG agirait en tant que signal orexigène, favorisant l'augmentation des AE à la suite d'une perte de poids (**Figure 18**).

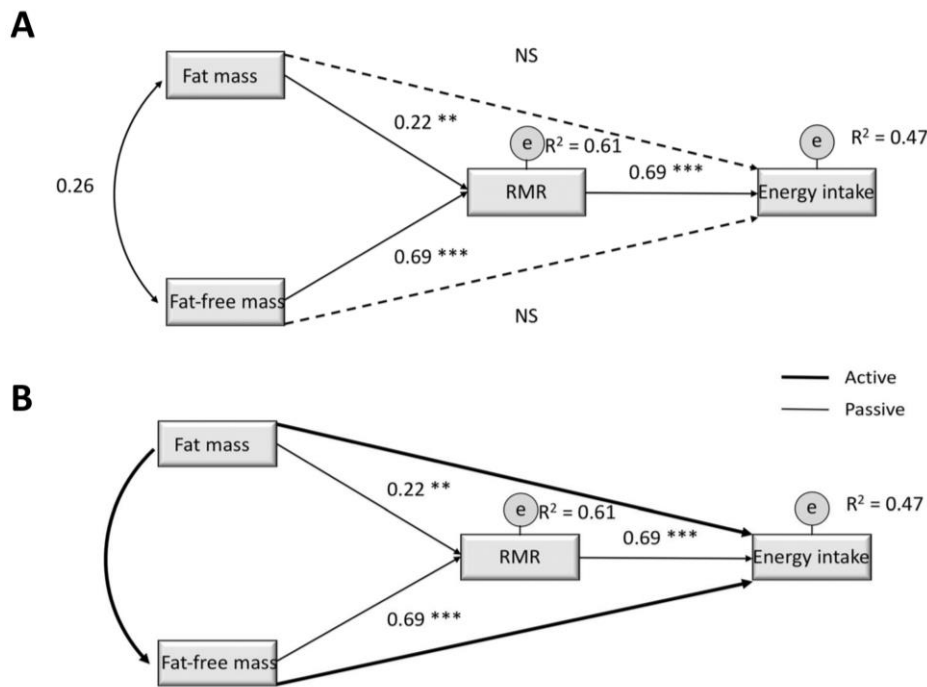


Figure 18. Système de régulation de la prise alimentaire selon un contrôle dépendant de la composition corporelle en condition de poids stable (A) et en réponse à une perte de poids (B).

A : Diagramme des voies de médiation en condition de poids stable, illustrant les coefficients des paramètres standardisés : i) pour les effets directs de la masse grasse (MG) et de la masse-non grasse (MNG) sur le métabolisme énergétique basal (RMR) et les apports énergétiques, ii) l'effet indirect de la MG et de la MNG sur les apports énergétiques médié par le RMR et iii) les corrélations multiples au carré (R^2) pour le RMR et les apports énergétiques. Le modèle de médiation indique que l'effet de la composition corporelle (essentiellement la MNG) sur les apports énergétiques est assuré par le RMR.

B : Diagramme hypothétique des voies de médiation illustrant comment, pendant la perte de poids, les effets directs de la MG et de la MNG sur la faim ou les apports énergétiques peuvent compléter ou dépasser l'effet « passif » (ou « tonique ») de la composition corporelle sur la régulation des apports énergétiques. Lors d'un déficit de MNG et de MG, les trajectoires directes entre la MG et la MNG peuvent devenir significatives et représenter un rôle « actif » qui l'emporte sur le rôle passif de la composition corporelle sur la régulation de la prise alimentaire.

Adapté de Hopkins et al. 2016, Stubbs et al. 2018.

En considérant une perte de MNG plus élevée chez les personnes ayant une adiposité initiale plus faible (Dulloo et al. 1996 ; Forbes 1987), il peut être suggéré que les individus normo-pondérés seraient d'autant plus à risque, par rapport à des personnes en situation de surpoids ou d'obésité, d'une augmentation des signaux orexigènes afin de restituer la MNG suite à une intervention de perte de poids (Dulloo et al. 2017). Cependant, comme souligné auparavant dans ce document, le protocole de semi-famine de la Minnesota, ainsi

que l'ampleur drastique de la perte de poids associée, sont très éloignés des pratiques communes observées aujourd'hui dans la population générale.

Dans l'étude de Roberts et ses collaborateurs, impliquant une perte de poids de ~2,5% par restriction calorique (21 jours à -800 kcal.jour⁻¹) chez 10 hommes normo-pondérés, une élévation des AE au-dessus des valeurs observées avant perte de poids a été observée dans les 10 jours suivants la fin de l'intervention, en parallèle d'une reprise de poids (Roberts et al. 1994). Cette période de suivi s'est prolongée jusqu'à 46 jours, durant laquelle le poids a été entièrement récupéré, mais les AE n'ont pas été ré-évalués lors de cette période, ne permettant pas de déterminer si cette augmentation de la prise alimentaire était encore présente ou avait disparu dès lors que le poids initial avait été repris. Dans une autre étude utilisant un déficit calorique similaire pendant 6 semaines chez 30 femmes normo-pondérées, la « fréquence » de la sensation de faim et de satiété, évaluée par des échelles de Likert, ne semble pas avoir été modifiée par l'intervention (perte de poids de ~4,8%), ni après une période de suivi de 6 mois pendant laquelle le poids a été entièrement repris (Moriguti et al. 2000). En réponse à un jeûne intermittent de 22 jours (alternance d'un jour de jeûne complet avec un jour d'AE *ad libitum*), des hommes très légèrement en surpoids (IMC = 25, 2 ± 1,1 kg.m⁻²) et des femmes normo-pondérées ont perdu 2,5% de leur poids. Les sensations subjectives d'appétit au cours de la journée, mesurées par des EVA lors de 3 jours de jeûne, n'ont pas été modifiées au cours de l'intervention, ni les concentrations de ghreline à jeun (Heilbronn et al. 2005). Cependant, le protocole particulier de restriction calorique (*i.e.*, jeûne intermittent) a pu influencer les résultats observés. Aussi, une revue narrative de notre équipe a mis en évidence qu'un déficit énergétique induit par une restriction calorique, dès le très court terme (*i.e.*, < 3 jours), engendre des adaptations compensatoires par rapport à une condition contrôle chez des individus normo-pondérés (6 études sur 7 incluses dans la revue impliquaient des sujets normo-pondérés) (Thivel et al. 2021). En effet, alors qu'un déficit iso-énergétique par exercice physique n'induisait pas d'adaptation de la prise alimentaire, des changements de concentrations hormonales et de sensations d'appétit à jeun et/ou en condition post-prandiale, associés à une augmentation des AE *ad libitum*, ont été soulignés en réponse à la restriction calorique (**Figure 19**) (Thivel et al. 2021). Cependant, de futures études sont nécessaires afin de déterminer si ces adaptations sont présentes à long terme chez l'adulte normo-pondéré, ainsi que leur évolution après l'intervention diététique.

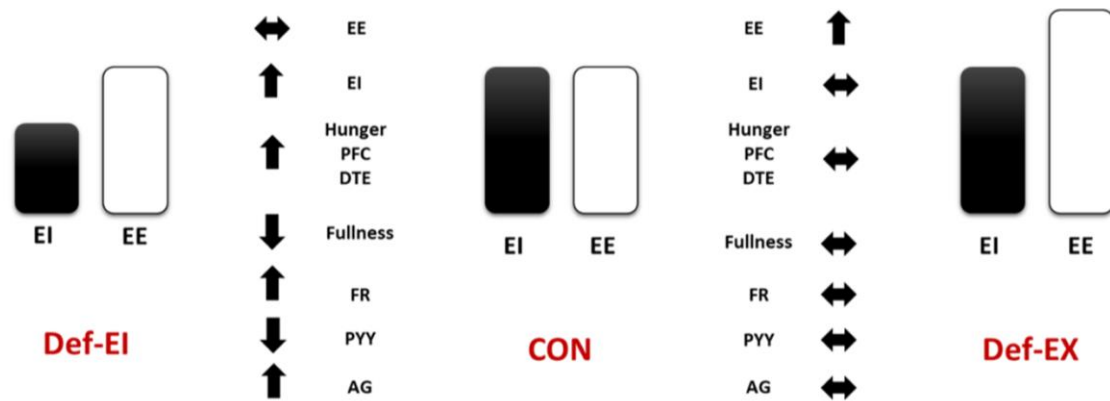


Figure 19. Réponses nutritionnelles (apports énergétiques subséquents, sensations d'appétit, « *food reward* ») et hormones de l'appétit en réponse à un déficit iso-énergétique aigu induit par restriction calorique (Def-EI) ou par exercice physique (Def-EX), comparativement à une condition contrôle (CON). AG : ghréline acétylée, DTE : désir de manger, EE : dépense d'énergie, EI : apports énergétiques, FR : *food reward*, PFC : propension à manger, PYY : peptide YY, ↔ : inchangé, ↓ : diminué ; ↑ : augmenté. Adapté de Thivel et al. 2021.

De manière générale, la littérature actuelle ne semble pas souligner de dimorphisme sexuel sur les modifications des concentrations des hormones de l'appétit et des sensations alimentaires en réponse à une perte de poids dans le contexte de prise en charge de l'obésité (Hintze et al. 2017). Cependant, certaines études montrent des résultats contradictoires. Dans les travaux de Drapeau et ses collaborateurs, chez des sujets en situation d'obésité, la faim, le désir de manger et la propension à manger à jeun ont augmenté à la suite de la perte de poids chez les hommes tandis qu'aucun changement n'a été observé chez les femmes. De même, les QS ont varié uniquement chez les hommes en réponse à la perte de poids, illustrant des réponses satiétogènes améliorées au sein de ce groupe (Drapeau et al. 2007). À l'inverse, dans une autre étude, la sensation de faim n'était augmentée que chez les femmes en situation d'obésité après 13 semaines de restriction calorique (Nymo et al., 2018).

Par ailleurs, bien que l'utilisation d'une CH chez la femme ne semble pas influencer les AE quotidiens (Metz et al. 2021), ses effets sur les adaptations de la prise alimentaire en réponse à une perte de poids pourraient différer par rapport aux femmes sans CH. En effet, l'analyse secondaire de Caldwell et ses collaborateurs a mis en évidence, suite à une intervention de 6 mois combinant une restriction calorique et une pratique d'AP (300 min.semaine⁻¹ d'exercice d'endurance d'intensité modérée, AE de 1200-1600 kcal.jour⁻¹) chez des femmes en situation de surpoids et d'obésité, un regain de poids à 6 et 18 mois uniquement chez les femmes utilisant une pilule contraceptive combinée (Caldwell et al. 2020). Alors que les AE, évalués par des relevés alimentaires, étaient similaires pendant l'intervention entre les deux groupes de femmes, ces derniers ont augmenté significativement uniquement chez les femmes utilisant une pilule contraceptive après la

perte de poids, expliquant potentiellement le regain observé (Caldwell et al. 2020). Par ailleurs, les femmes utilisant une contraception orale consommaient une proportion plus élevée de lipides avant la perte de poids par rapport aux femmes n'en utilisant pas, bien qu'il n'y ait pas de différence pendant l'intervention. En revanche, après la période de suivi, il semblerait que les femmes sous contraception orale aient diminué leurs apports protéiques relatifs (-6%), tandis que la proportion des lipides consommés a augmenté de 6%, revenant à des valeurs proches des macronutriments ingérés avant la perte de poids (Caldwell et al. 2020). Un retour à leur alimentation initiale, du moins en termes de macronutriments, pourrait être expliqué par un manque d'adhésion à l'intervention diététique à long terme. En lien ou non avec cette possible difficulté d'adhésion au régime, l'augmentation de l'apport lipidique pourrait également être attribuée à des adaptations spécifiques du contrôle de la prise alimentaire chez les femmes utilisant une CH. Une étude transversale avait en effet déjà souligné une proportion plus élevée de lipides consommés chez les femmes normo-pondérées utilisant une CH comparativement à celles n'en prenant pas (Eck et al. 1997). Deux études observationnelles ont également questionné l'influence de la prise d'une CH sur les changements des concentrations de cholécystokinine (hormone anorexigène), à jeun (Hirschberg et al. 1996) ou sur 24 heures (Karlsson, Lindén, et von Schoultz 1992). Les résultats ont montré une diminution de ce gastro-peptide anorexigène chez des femmes ayant commencé à utiliser une pilule oestroprogestative monophasique 2 à 5 mois auparavant (Hirschberg et al. 1996 ; Karlsson et al. 1992). Les hormones de l'appétit pourraient donc être une potentielle piste à explorer dans ces adaptations nutritionnelles en réponse à la perte de poids selon l'utilisation ou non d'une CH.

Il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux de recherche questionnant l'influence du statut hormonal (effet du sexe et/ou de l'utilisation d'une CH) sur les modifications des AE et du système périphéro-central à la suite d'une perte de poids chez l'adulte normo-pondéré.

4.2. Effet de la perte de poids sur le contrôle hédonique et cognitif de la prise alimentaire

La perte de poids peut également influencer le contrôle hédonique de la prise alimentaire. D'un point de vue comportemental et en référence à ce système de régulation, le concept de « *food reward* » (« circuit de la récompense à la nourriture ») a émergé dans les années 2000 et peut être défini comme le « plaisir momentané et la motivation à ingérer un aliment qui est vu ou goûté » (Finlayson et al. 2007 ; Oustric et al. 2018). Il est médié par deux composantes interagissant au niveau du cerveau : i) le « plaisir de manger » (« *liking* »),

dépendant du système opioïde au niveau du noyau accumbens et ii) la « motivation à manger » (« *wanting* »), dépendante du système dopaminergique mésolimbique (Finlayson et al. 2007 ; Morales et Berridge 2020).

De manière générale, les études pré-cliniques ont montré qu'une restriction alimentaire entraîne une sensibilité cérébrale accrue aux systèmes de récompense (Avena, Murray, et Gold 2013). Par exemple, des travaux de recherche sur le modèle animal ont rapporté que des rats avaient une plus grande libération de dopamine lors d'une prise alimentaire à la suite d'une perte de poids par exercice physique et restriction calorique, comparativement aux rats ayant un accès *ad libitum* à la nourriture (Verhagen et al. 2009). Chez l'Homme, il est possible d'explorer, par imagerie cérébrale, l'activation neuronale des zones impliquées dans les systèmes de récompense. Suite à un régime faible en calories de 5 à 8 semaines (AE de 800 kcal.jour⁻¹), une augmentation de l'activité neuronale dans plusieurs régions du cerveau en réponse à la visualisation d'images d'aliments a été observée chez 2 hommes et 4 femmes en situation d'obésité après perte et un maintien à -10% de leur poids initial (Rosenbaum et al. 2008). Par ailleurs, ces changements étaient dissipés à la suite d'une administration de leptine, suggérant un rôle de cette hormone dans le contrôle hédonique de l'appétit. Cependant, les études utilisant l'imagerie cérébrale présentent des résultats contradictoires et surtout, ne transposent pas leurs résultats par le biais de mesures cognitives ou comportementales.

Le « *Leeds Food Preferences Questionnaire* » (LFPQ) est une tâche comportementale réalisée sur un ordinateur permettant de mesurer les différentes composantes du « *food reward* », et ce, pour différents types d'aliments (e.g., aliments sucrés *versus* salés, aliments à faible *versus* haute densité énergétique) (Finlayson et al. 2007). Dans un travail de revue systématique, Oustric et ses collaborateurs ont examiné les effets d'interventions de perte de poids modérée (2 à 10% de perte de poids) chez des sujets en situation de surpoids ou d'obésité sur le « *food reward* » mesuré à partir du LFPQ ou d'EVA (Oustric et al. 2018). En contradiction avec les études chez le modèle animal et les protocoles utilisant l'imagerie cérébrale, la majorité des études incluses dans l'analyse a montré une amélioration du « *food reward* » en réponse à la perte de poids, quel que soit le type d'intervention. Une diminution du plaisir de manger et de la motivation à manger des aliments à haute densité énergétique a notamment été soulignée (Oustric et al. 2018). De plus, une étude a montré que l'augmentation du plaisir de manger des aliments à faible densité énergétique était associée au degré de la perte de poids (McVay et al. 2016). Bien que les interventions, ainsi que les méthodes employées pour mesurer le « *food reward* » étaient diverses (Oustric et al. 2018), ces résultats montrent, de manière globale, un effet bénéfique de la perte de

poids d'un point de vue cognitivo-comportemental chez des individus en situation d'obésité.

Il ne semble pas, à l'heure actuelle, exister de travaux de recherche questionnant les effets d'une perte de poids par restriction calorique sur le « *food reward* » chez l'adulte normo-pondéré. Cependant, en réponse à un déficit calorique aigu de 25% (durant 3 jours), une augmentation du « *food reward* », par rapport à la condition contrôle, a été observée chez des hommes normo-pondérés (Cameron et al. 2016). Ces résultats, à court terme, ne s'appliquent toutefois pas nécessairement à un déficit prolongé entraînant une perte de poids. En effet, dans leur revue, Oustric et ses collaborateurs ont discuté d'une potentielle durée minimale d'intervention afin d'observer des effets bénéfiques sur le « *food reward* » (intervention d'au moins 8 semaines) chez des personnes en situation d'obésité (Oustric et al. 2018). Dans l'étude de la Minnesota, une augmentation marquée de la sensation de palatabilité des aliments, mesurée avec une échelle de Likert, a été observée chez les sujets durant la perte de poids (**Figure 16**). Cependant, celle-ci est progressivement retournée à ses valeurs initiales après la période de semi-famine (Stubbs et Turicchi 2021). Bien que le système hédonique soit de plus en plus étudié dans le contexte de prise en charge de l'obésité, c'est un domaine qui demeure peu exploré chez l'adulte normo-pondéré en réponse à une perte de poids. À l'heure actuelle où le plaisir de manger prend une place importante dans la régulation de la prise alimentaire au sein de nos sociétés modernes (Lowe et Levine 2005), identifier les potentielles altérations, ou au contraire, améliorations du contrôle hédonique des AE pourrait être un élément clé dans la gestion du poids et des pratiques de régimes chez l'adulte normo-pondéré à court, moyen et long terme.

En lien avec la régulation hédonique, certains traits cognitifs vont aussi agir sur le contrôle des AE (**Figure 14**). En effets, les facteurs de restriction cognitive et de désinhibition sont apparus comme d'importantes caractéristiques individuelles influençant la régulation du poids. La restriction calorique, comme les termes le suggèrent, est associée à une augmentation de la restriction cognitive afin de réduire les AE (Bryant et al. 2012 ; Chaput et al. 2007 ; Lemoine et al. 2007 ; Urbanek et al. 2015). À ce jour, plusieurs travaux scientifiques ont indiqué que ce trait cognitif était corrélé à la réussite d'une perte de poids et de son maintien (Bas et Donmez 2009 ; Urbanek et al. 2015 ; Westerterp-Plantenga, Kempen, et Saris 1998). Par exemple, l'augmentation de la restriction cognitive suite à une perte de poids par restriction calorique de 18 semaines ($-500 \text{ kcal.jour}^{-1}$, $\sim 5,6\%$ de perte de poids) était associée à une plus grande réduction du poids, de l'IMC et du pourcentage de MG chez des femmes en situation d'obésité (Urbanek et al. 2015).

De façon controversée, dans d'autres travaux de recherche, la restriction cognitive a été soulignée, au contraire, comme un facteur susceptible d'augmenter le risque de gain de poids à long terme (Drapeau et al. 2003 ; Hays et Roberts 2008 ; van Strien, Herman, et Verheijden 2014). Ce comportement, caractérisé par une régulation cognitive des AE occultant les signaux internes, peut être suivi d'une perte de contrôle alimentaire. Un sentiment d'échec ou de culpabilité pourra enclencher, à nouveau, un comportement restrictif, et s'en suit un possible cercle vicieux (Herman 1978 ; Herman et Polivy 1975). Cette théorie est particulièrement plausible dans un environnement obésogène pouvant résulter en un conflit entre le plaisir lié à l'alimentation et le désir de contrôler son poids en régulant ses AE (Bryant et al. 2012). La restriction cognitive a également été associée à une insatisfaction corporelle et à des comportements hyperphagiques (Linardon et Mitchell 2017 ; Luo et al. 2013), soulignant d'autant plus la possibilité que ce trait cognitif ne soit pas un comportement sain pour la santé et la régulation du poids d'un individu.

Par ailleurs, chez des adolescents en situation d'obésité, l'étude de Miguet et ses collaborateurs n'a pas montré d'augmentation de la restriction cognitive en réponse à une intervention pluridisciplinaire de 10 mois. Cependant, les AE *ad libitum* mesurés lors d'un repas test après perte de poids étaient plus élevés chez les sujets qui étaient « non-restreints » initialement et devenus « restreints » avec l'intervention. Aussi, les adolescents « restreints » avant la perte de poids sont ceux qui ont perdu le moins de poids (en %), n'illustrant pas ce trait cognitif comme un facteur de réussite de perte de poids dans cette population (Miguet et al. 2019). De futures études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre l'interaction entre la perte de poids, l'évolution de ces traits cognitifs et la régulation de la prise alimentaire qui en découle, tout en considérant la population étudiée.

Il est important de souligner que le lien entre la restriction cognitive et la propension plus importante à prendre du poids a été particulièrement observé chez les sujets féminins (Drapeau et al. 2003 ; van Strien et al. 2014). Les femmes, comparativement aux hommes, présentent une plus grande susceptibilité à manger en réponse à une émotion aversive (désinhibition interne) ou à des *stimuli* externes (désinhibition externe), tandis qu'elles présentent également des scores de restriction cognitive plus élevés (Drapeau et al. 2003). Or, dans l'étude de Drapeau et ses collaborateurs, un score de restriction cognitive important semblait promouvoir le gain de poids sur 6 ans chez les femmes, tandis que chez leurs homologues masculins, une tendance inverse était observée (Drapeau et al. 2003). Ces résultats soulignent la possibilité d'un cercle vicieux, comme discuté ci-dessus, observé spécifiquement chez la femme et caractérisé par des périodes de restrictions alimentaires

suivies de perte de contrôle et de comportements hyperphagiques, eux-mêmes associées à des variations de poids (*i.e.*, « *weight cycling* ») pouvant favoriser le gain de poids à long terme, comme précédemment évoqué dans ce document.

Étant donné qu'il ne semble pas exister de dimorphisme sexuel concernant la réponse des sensations alimentaires et des hormones de l'appétit à la suite d'une perte de poids, un possible effet sexe sur le contrôle cognitif et hédonique pourrait être envisagé et influencer la désinhibition et les pertes de contrôle alimentaire. Notamment, les fluctuations ovariennes semblent pouvoir moduler les AE durant le cycle menstruel. La littérature scientifique suggère un effet anorexigène des œstrogènes et un effet orexigène de la progestérone (Metz et al. 2021 ; Rogan et Black 2023). Il semblerait que les « fringales alimentaires » (« *food cravings* ») soient plus fréquentes chez la femme durant la phase lutéale (concentration élevée d'œstrogènes et progestérones), par rapport à la phase folliculaire (concentration élevée d'œstrogènes et faible de progestérones) (Davidsen, Vistisen, et Astrup 2007). Aussi, une étude a rapporté une augmentation de la motivation à manger des aliments à haute densité énergétique, associée à une augmentation des apports en lipides, durant la phase mid-lutéale chez des femmes normo-pondérées (McNeil et al. 2013). Des travaux ont également montré que le ratio œstrogène/leptine était positivement associé à la consommation de produits sucrés durant la phase lutéale (Krishnan et al. 2016), soulignant l'importance de considérer les interactions entre hormones ovariennes et hormones de l'appétit. Par ailleurs, cette étude suggère que, chez les femmes n'utilisant pas de CH, la diminution de la leptine en réponse à la perte de poids pourrait d'autant plus affecter la régulation hédonique de l'appétit au cours de leur phase lutéale. Dans ce contexte, l'étude de Geiker et ses collaborateurs, au cours d'un protocole de restriction calorique (AE fixés à 1600 kcal.jour⁻¹) associé à de l'exercice physique chez des femmes en situation de surpoids, a pris en compte les effets du cycle menstruel en autorisant la consommation de chocolat noir (+ 200 kcal.jour⁻¹) durant la phase lutéale. Par rapport au groupe contrôle, les femmes consommant du chocolat durant la phase lutéale ont montré une plus grande compliance au régime et ont perdu plus de poids (Geiker et al. 2016). La régulation de la prise alimentaire au cours du cycle menstruel est donc un élément à prendre en considération, notamment dans le contexte des pratiques de perte de poids par restriction énergétique.

La prise d'une CH pourrait également influencer cette régulation hédonique, notamment l'utilisation des pilules oestro-progestatives. Une étude a questionné l'effet du cycle menstruel et de la prise d'une CH sur le système de récompense alimentaire, mesuré par imagerie cérébrale, au sein d'une population de femmes normo-pondérées (Arnoni-

Bauer et al. 2017). Les régions du cerveau impliquées dans le système de récompense en réponse à la visualisation d'images d'aliments étaient activées de façon plus importante durant la phase lutéale, par rapport à la phase folliculaire, chez les femmes ayant des cycles menstruels naturels. D'autre part, les résultats issus du groupe de femmes utilisant une pilule monophasique combinée étaient comparables aux résultats obtenus durant la phase lutéale des femmes n'utilisant pas de CH (Arnoni-Bauer et al. 2017). En 2016, au sein d'une population de femmes normo-pondérées ou en situation de surpoids n'utilisant pas de CH, l'étude de Basu et al. a comparé l'activité cérébrale en réponse à la visualisation d'images d'aliments avant et après une injection d'acétate de médroxyprogestérone, une forme synthétique de progestérone, utilisée comme contraceptif par voie injectable toutes les 13 semaines ou par prise orale quotidienne. En accord avec les précédents résultats, les auteurs ont souligné une augmentation de l'activation cérébrale, en particulier pour les aliments à haute densité énergétique, 8 semaines après l'injection de l'acétate de médroxyprogestérone (Basu et al. 2016). Bien que ces résultats d'imagerie cérébrale restent à confirmer avec des mesures cognitivo-comportementales, l'utilisation d'une CH semble accroître la sensibilité du système hédonique de la prise alimentaire. Alors que les femmes n'utilisant pas de CH vont être préférentiellement sujettes à des « fringales alimentaires » durant la phase lutéale, les femmes utilisant une CH de façon continue pourraient être à risque de subir plus régulièrement ces « fringales alimentaires ». De plus, une revue narrative a suggéré que parmi les femmes ayant une susceptibilité génétique en faveur de l'apparition de comportements hyperphagiques, la prise d'une pilule oestro-progestative pourrait d'autant plus augmenter ce risque de développer des comportements alimentaires à risque pour la santé (Klump et Di Dio 2022).

Ainsi, une potentielle régulation accrue du système hédonique et une plus grande susceptibilité à des pertes de contrôle alimentaire pourraient augmenter la difficulté des femmes utilisant une CH à maintenir une restriction calorique. Par ailleurs, l'augmentation des AE, et notamment, de la proportion des lipides ingérés suite à une perte de poids chez des femmes utilisant une pilule contraceptive combinée, soulignée précédemment dans l'étude de Caldwell et ses collaborateurs, pourrait être expliquée, du moins en partie, par cette altération du système hédonique de la prise alimentaire (Caldwell et al. 2020).

Points clés

- La restriction calorique est associée à une **augmentation de l'appétit et des signaux orexigènes** provenant du système de régulation périphéro-central, favorisant l'augmentation de la prise alimentaire.
- Le **contrôle hédonique et cognitif** de la prise alimentaire semble être **amélioré** par une perte de poids dans le contexte de prise en charge de l'obésité. Certaines études montrent cependant des résultats contradictoires.
- Le **statut hormonal** pourrait influencer les effets d'une perte de poids sur la régulation de la prise alimentaire, en particulier sur le contrôle hédonique et cognitif.
- La prise alimentaire et sa régulation en réponse à une perte de poids par restriction calorique, en particulier le système hédonique et cognitif, est un domaine qui demeure **largement sous-étudié dans la population normo-pondérée**.

Ainsi, le contrôle de la prise alimentaire peut être influencé par une perte de poids induite par une restriction calorique. L'augmentation des signaux orexigènes provenant du système périphéro-central de l'appétit, stimulant la prise alimentaire, vient s'ajouter à la diminution de la DE observée à la suite d'une perte de poids, atténuant ainsi la balance énergétique négative. Toutefois, les travaux questionnant le contrôle hédonique ainsi que la régulation cognitive de la prise alimentaire en réponse à une restriction calorique viennent à manquer chez l'adulte normo-pondéré.

PARTIE II – CONTRIBUTION PERSONNELLE

1. Objectifs de la thèse

La revue de littérature a mis en exergue un manque de connaissance quant aux effets d'une perte de poids sur l'évolution de la composition corporelle, du métabolisme énergétique et du contrôle de la prise alimentaire dans la population normo-pondérée. Alors qu'un nombre significatif d'adultes normo-pondérés est engagé dans des pratiques de régime pour perdre du poids, il semble important de mieux caractériser les effets de ces pratiques afin de formuler des recommandations spécifiques à cette population et de prévenir les potentiels risques métaboliques et nutritionnels qui peuvent en découler. Ainsi, l'objectif général de ce travail de thèse est d'explorer les effets d'une intervention de perte de poids induite par restriction calorique suivie d'une période post-interventionnelle dans une population d'hommes et de femmes adultes, sains et normo-pondérés. Trois sous-objectifs principaux ont été formulés :

Objectif 1 : Étudier l'évolution du poids et de la composition corporelle en réponse à une restriction calorique et une période de suivi chez l'adulte normo-pondéré.

La MG et la MNG seront diminuées en réponse à la perte de poids par restriction calorique, avant un regain majoré de MG durant la période de suivi.

Objectif 2 : Étudier les adaptations du métabolisme énergétique (DE et oxydation des substrats) en considérant les trois compartiments de la DE (repos à jeun et en post-prandial, AP) en réponse à une restriction calorique et une période de suivi chez l'adulte normo-pondéré.

La DE au repos à jeun et en post-prandial, ainsi qu'à l'exercice, va diminuer en réponse à la restriction calorique, associé à une réduction de l'oxydation des glucides et une augmentation de l'oxydation des lipides. Durant la période de suivi, l'oxydation des lipides et des glucides sera diminuée et augmentée, respectivement, par rapport aux valeurs obtenues avant la perte de poids.

Objectif 3 : Étudier le contrôle de la prise alimentaire en réponse à une restriction calorique et une période de suivi chez l'adulte normo-pondéré.

La restriction calorique va engendrer une activation des signaux orexigènes (et réduction des signaux anorexigènes), engendrant une ré-augmentation de la prise alimentaire en période de suivi.

L'utilisation des données issues du projet NUTRILEX permet de répondre à ces trois objectifs. Cette étude interventionnelle a débuté en mai 2022 et s'achèvera en septembre 2024. La population étudiée et le protocole général sont décrits dans la partie suivante.

2. Méthodologie générale du projet NUTRILEX

2.1. Population

Les participants ont été recrutés progressivement de mai 2022 à janvier 2024 à l'aide de courriels et d'affiches diffusés principalement au sein de l'Université Clermont Auvergne et sur les réseaux sociaux. Pour être inclus, les hommes et les femmes volontaires devaient remplir les critères d'inclusion suivants : i) être âgé entre 18 et 40 ans, ii) être normo-pondéré depuis l'âge adulte (*i.e.*, 18 ans ; IMC entre 18,5 et 24,9 kg.m⁻²), iii) avoir un poids stable depuis au moins 6 mois (variation inférieure à 3% du poids), iv) ne prendre aucun médicament, excepté la prise d'une contraception orale chez les femmes. Les critères de non-inclusion étaient les suivants : i) avoir un niveau d'exercice physique dépassant 5 heures par semaine, ii) présenter une pathologie ou comorbidité pouvant interférer avec les données de l'étude, iii) être engagé dans une perte de poids dans les 6 mois précédant l'inclusion, iv) être une femme enceinte ou allaitante, v) avoir une consommation régulière et élevée de tabac (> 5 cigarettes par jour) ou d'alcool (> 10 verres standard d'alcool par semaine), vi) présenter un trouble du comportement alimentaire diagnostiqué dans le passé ou au moment de l'inclusion, vii) être exposé à un changement de CH au cours des 6 mois précédant l'inclusion chez les femmes.

L'étude a été conduite en accord avec la déclaration de Helsinki. Tous les volontaires ont reçu une notice d'information et ont signé le formulaire de consentement avant le début de l'étude, comme exigé par le comité national de protection des personnes (RHPB 2022 DUCLOS 2022-A00527-36). Le projet NUTRILEX a été enregistré comme étude clinique sur clinicaltrials.gov : NCT05370222.

2.2. Design général du projet NUTRILEX

Après la visite d'inclusion permettant de vérifier les critères d'éligibilité de l'étude, les participants ont rejoint le laboratoire afin de réaliser une visite expérimentale d'une matinée lors de 4 occasions (**Figure 20**) :

- Avant perte de poids (T0),
- Après une perte de poids de 3% du poids initial (T1),
- Après une perte de poids de 6% du poids initial (T2),
- Après une période de suivi de 1 mois post-intervention (T3) (visite optionnelle),
- Après une période de suivi de 4 mois post-intervention (T4) (visite optionnelle).

À noter que, les participants réalisant la visite T1 ne désirant finalement pas poursuivre jusqu'à la visite T2, ont pu réaliser les visites T3 et T4. L'intervention de perte de poids

correspondait à la mise en place d'un rééquilibrage alimentaire et d'une restriction calorique modérée, supervisée par une diététicienne-nutritionniste.

Les 4 visites se déroulaient de façon similaire. La veille, il était demandé aux participants d'éviter toute AP d'intensité vigoureuse ou inhabituelle et de suivre leur alimentation quotidienne. Après une nuit de sommeil et 10 heures de jeûne minimum, les volontaires rejoignaient le laboratoire à 7h15 en évitant tout transport actif de plus de 10 minutes (e.g., marche, vélo) et en favorisant les transports passifs (e.g., voiture, transports en commun). Dans un premier temps, des mesures anthropométriques étaient réalisées et la composition corporelle était déterminée par impédancemétrie. Le métabolisme de repos à jeun était ensuite évalué pendant 20 minutes durant lesquelles les échanges respiratoires et la variabilité de la fréquence cardiaque étaient mesurés en continu par calorimétrie et par un cardiofréquence-mètre, respectivement. À 8h00, les participants devaient compléter le LFPQ afin d'évaluer le « *food reward* » à jeun, puis à 8h15, ils réalisaient un exercice de 30 minutes de marche à faible intensité sur tapis motorisé (*i.e.*, vitesse fixée à 4 km.h⁻¹), durant lequel les paramètres cardiorespiratoires étaient à nouveau évalués en continu. Un petit déjeuner calibré et standardisé (500 kcal ; 11% protéines, 30% lipides, 59% glucides) était servi aux participants à 9h00. Les sensations subjectives d'appétit étaient mesurées avant et jusqu'à 60 minutes à intervalles réguliers après le repas à l'aide d'EVA. L'évaluation des réponses cardiorespiratoires a été réalisée sur une période de 120 minutes après repas. Des questionnaires évaluant le profil alimentaire, le chronotype et la qualité du sommeil, les risques de troubles du comportement alimentaire, la perception corporelle et l'estime de soi ont été complétés par les participants. Pour terminer, la composition corporelle était évaluée par ostéodensitométrie (« *Dual-Energy X-Ray Absorptiometry* »).

La veille ou le lendemain de chaque visite, les participants devaient se rendre dans un laboratoire d'analyses afin de procéder à une prise de sang permettant de mesurer leur profil hormonal et métabolique par dosages biologiques. Par ailleurs, la semaine suivant chaque visite expérimentale, des mesures étaient réalisées au cours de la vie quotidienne des participants (**Figure 20**) :

- Le niveau d'AP et de sédentarité était évalué durant 7 jours par accélérométrie,
- Les AE et les macronutriments ingérés étaient mesurés à partir de relevés alimentaires remplis par les participants durant 3 journées,
- La température corporelle a été évaluée sur 12 à 48 heures (selon la durée de transit) après ingestion d'une capsule télémétrique,
- Les paramètres du sommeil ont été mesurés durant 3 nuits à l'aide de bandeaux portatifs.

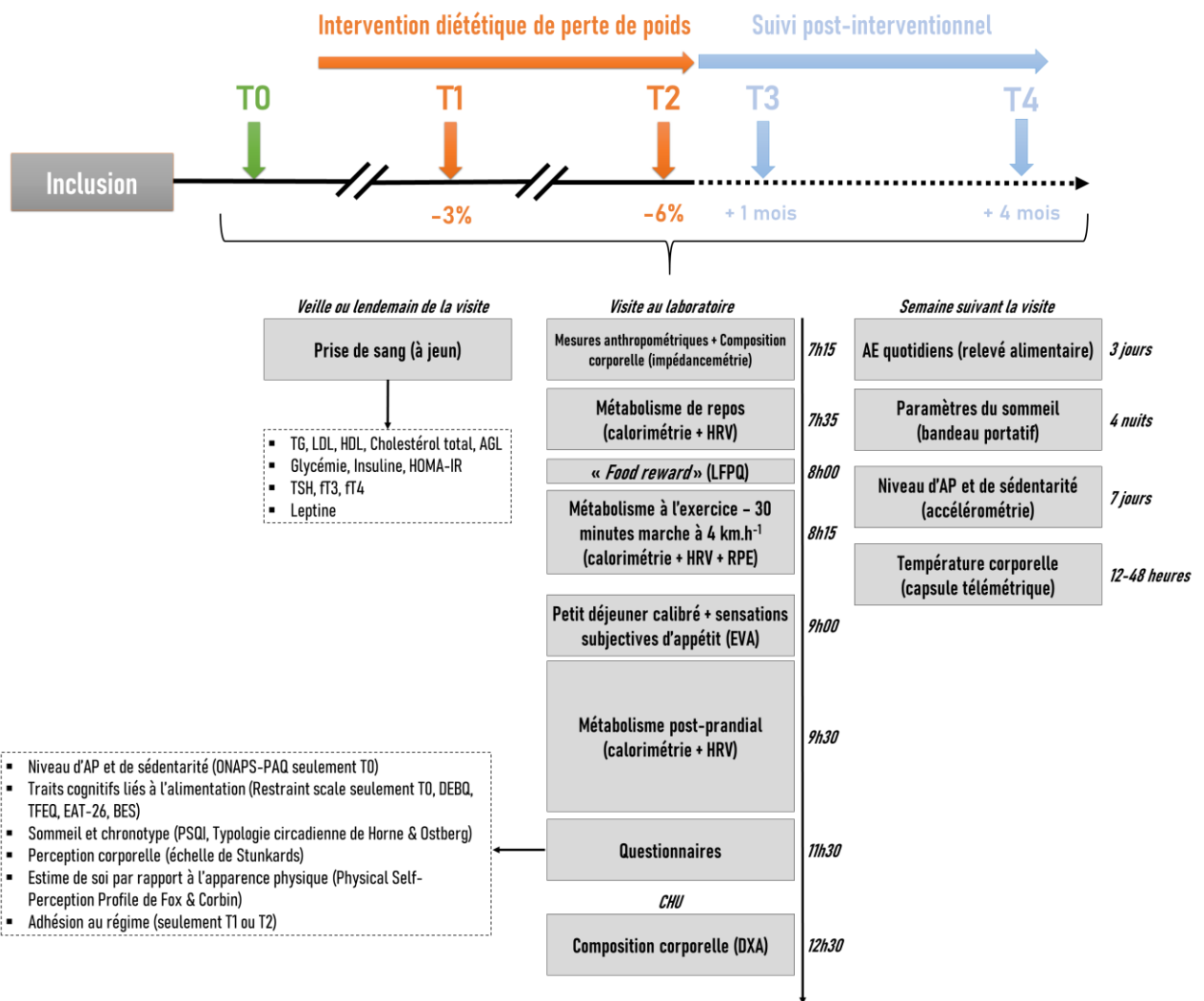


Figure 20. Design général du projet NUTRILEX.

AE : apports énergétiques, AGL: acides gras libres, AP : activité physique, DEBQ : *Dutch Eating Behaviour Questionnaire*, DXA : *dual-energy X-ray absorptiometry*, EAT-26 : *Eating Attitudes Test* à 26 items, EVA : échelles visuelles analogiques, HDL : *high-density lipoprotein*-cholestérol, HOMA-IR : *homeostatic model assessment* de la résistance à l'insuline, HRV : variabilité de la fréquence cardiaque, LDL : *low-density lipoprotein*-cholestérol, LFPQ : *Leeds Food Preferences Questionnaire*, ONAPS-PAQ : questionnaire activité physique et sédentarité de l'Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité, PSQI : index de qualité du sommeil de Pittsburgh, RPE : perception de l'effort, TG : triglycérides, FT3 : triiodothyronine libre, FT4 : thyroxine libre, TFEQ : *Three-Factor Eating questionnaire*, TSH : thyroostimuline.

Pour le calcul de la taille de l'échantillon, la justification du nombre de participants nécessaire repose sur la comparaison des conditions de l'étude en termes de poids corporel. Trente-cinq participants à T0 et au moins la moitié d'entre eux à T2 permettront de mettre en évidence une taille d'effet de l'ordre de 0,5, en considérant un risque d'erreur de première espèce bilatéral de 1,7%, une puissance statistique supérieure à 90% et une valeur de corrélation intra-individuelle d'au moins 0,8 (Chow et al. 2017).

2.3. Intervention diététique

Afin d'atteindre 3% et 6% de perte de poids, les participants étaient suivis individuellement par une diététicienne-nutritionniste durant toute l'intervention. Après la visite T0 et les mesures réalisées la semaine suivante, une première consultation diététique était planifiée afin d'obtenir une description orale des habitudes alimentaires, en plus du relevé alimentaire complété par le participant. La diététicienne fournissait des conseils et un plan alimentaire individualisés à chacun afin de procéder à un rééquilibrage alimentaire, par exemple en introduisant plus de fruits, légumes et aliments à indice glycémique bas à modéré dans l'alimentation et en réduisant la consommation de produits ultra-transformés. Bien qu'individualisés, les plans alimentaires et conseils suivaient les recommandations du Programme National Nutrition Santé (2019-2023), notamment en termes de macronutriments : 10-20% protéines, 35-40% lipides, 40-55% glucides. La quantité de protéine était fixée à 1 g.jour⁻¹.kg⁻¹ du poids initial. De plus, le plan et les conseils diététiques visaient à engendrer un déficit calorique de 200 à 500 kcal.jour⁻¹ (~20% de déficit énergétique), afin d'atteindre une perte de poids de 0,5 à 1 kg par semaine, comme recommandé dans de précédentes publications (Anon 1998 ; Garthe et al. 2011). Une consultation était à nouveau planifiée 1 à 2 semaines plus tard, puis une dernière entre les visites T1 et T2. En plus de ces consultations, la diététicienne conservait un contact régulier (par courriels, messages et/ou appels) avec chaque participant afin d'assurer le suivi et réajuster le plan alimentaire et les conseils si nécessaire.

Durant toute la durée de l'intervention, les participants avaient pour consigne de se peser tous les 2 à 4 jours chez eux à l'aide d'une balance, à jeun le matin et en sous-vêtements. Un expérimentateur contactait régulièrement chaque participant afin de suivre la progression de la perte de poids et planifier la visite lorsque le poids cible était atteint.

2.4. Période de suivi

À la fin de l'intervention de perte de poids (visite T1 ou T2), le désir de continuer le régime alimentaire en autonomie était auto-rapporté par les participants à l'aide d'une échelle de Likert allant de 1 (« Pas du tout ») à 5 (« Totalelement »). Nous avons considéré les participants présentant un score de 4 ou 5 comme ayant la volonté de maintenir le régime (participants « *maintainers* », [MT]). Un score entre 1 et 3 considérait les participants comme ne désirant pas continuer le régime (participants « *non-maintainers* », [NMT]). Pendant la période de suivi post-interventionnel, aucun contact entre la diététicienne ou un personnel du laboratoire n'a été pris avec les participants, excepté pour planifier les visites expérimentales. Comme précisé ci-dessus, certains participants ont réalisé les visites de

suivi après avoir stoppé l'intervention à T1 (3% de perte de poids) ou T2 (6% de perte de poids). Pour plus de clarté lors des analyses spécifiques à la période de suivi, nous avons renommé les visites « Baseline » (T0), « fin de l'intervention » (T1 ou T2) et « + 1 mois » (T3). Les résultats de la dernière visite (T4) ne seront pas présentés dans ce document, étant donné que l'étude est toujours en cours à l'heure où les analyses ont été réalisées et le manuscrit rédigé.

3. Travaux de thèse issus du projet NUTRILEX

Afin de répondre aux objectifs de la thèse, une partie des données issues du projet NUTRILEX a été exploitée. Ainsi, les travaux de doctorat sont structurés en trois sous-analyses faisant chacune l'objet d'une étude, en association avec les trois principaux objectifs décrits précédemment :

- **ÉTUDE 1 - Restriction calorique et composition corporelle chez l'adulte normo-pondéré.**
- **ÉTUDE 2 - Restriction calorique et adaptations énergétiques chez l'adulte normo-pondéré.**
- **ÉTUDE 3 - Restriction calorique et contrôle de la prise alimentaire chez l'adulte normo-pondéré.**

**ÉTUDE 1 - RESTRICTION CALORIQUE ET
COMPOSITION CORPORELLE CHEZ L'ADULTE
NORMO-PONDÉRÉ**

Body composition changes in response to diet-induced weight loss are influenced by initial adiposity but not the rate of weight loss in normal-weight healthy individuals: first results of the NUTRILEX project.

Léna Pélissier¹, Inès Ramos², Bruno Pereira², Yves Boirie³, Martine Duclos^{4,5,6}, Laurie Isacco¹, & David Thivel^{1,4,6}.

¹ Clermont Auvergne University, UPR 3533, Laboratory of the Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

² Biostatistics Unit, DRCl, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

³ Department of Human Nutrition, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

⁴ Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS), Faculty of Medicine, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

⁵ Department of Sport Medicine and Functional Explorations, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

⁶ International Research Chair Health in Motion, Clermont Auvergne University Foundation, Clermont-Ferrand, France

Keywords: lean people, calorie restriction, weight regain, fat-free mass, lean-fat partitioning.

Abstract

While a significant number of normal-weight individuals are engaged in dieting practices, there is a need to better characterize the evolution of body composition during and after weight loss in this population. The study aimed to examine the changes in fat mass and lean body mass in response to a dietary intervention and 1-month follow-up in normal-weight individuals. Thirty-five participants (23 ± 4 y, 23 ± 2 kg.m⁻², 24 females) joined the laboratory to measure body weight and body composition using Dual-energy X-ray absorptiometry on 4 occasions: baseline (T0), 3% weight loss (T1, n = 32), 6% weight loss (T2, n = 18), and 1-month follow-up (T3, n = 18). Body weight, fat mass (kg and %), and lean body mass decreased at T1 and T2 compared to T0 ($p < 0.001$). Significant associations between initial body composition and fat and lean body mass variations indicated that the participants with lower initial adiposity lost more lean body mass and less fat mass at T1 and T2. The rate of weight loss was not associated with changes in body composition. At T3, individuals reported to did not want to continue the diet after the dietary intervention regained more body weight ($p = 0.004$) and lean body mass ($p = 0.01$), but not fat mass, compared to the participants who reported the willingness to sustain the diet. To conclude, the significant lean body mass loss could lead to metabolic adaptations favouring weight loss resistance and weight regain. Although only lean body mass seemed to be regained in the short term, a longer follow-up would be necessary to better identify the potential risk of fat mass regain.

Introduction

The willingness to control our body weight (BW) is a current feature of our society with a constantly increasing number of individuals actively trying to lose weight (Montani, Schutz, et Dulloo 2015; Santos et al. 2017). While weight loss (WL) could be a relevant strategy for the prevention and management of obesity and cardiometabolic diseases, it is surprising to observe that a substantial proportion of individuals engaged in WL practices has a body mass index (BMI) below 25 kg.m⁻² (*i.e.*, “normal-weight” (NW) individuals) (Montani et al. 2015; Zhong, McGuire, et Duncan 2022). For instance, Kruger et al. observed in their study that 6% of NW males and 24% of NW females attempted to lose weight in American adults (Kruger et al. 2004). In a French cohort, among individuals reporting to lose BW in the last year using diet, 33% of males and 57% of females were NW (Julia et al. 2014). The societal and media norms and pressure, in line with body perception, are the main mentioned reasons to explain this phenomenon (Mikolajczyk et al. 2010; Yaemsiri, Slining, et Agarwal 2011). However, while WL has incontestable health benefits for those needing to regulate BW and, most importantly, fat mass (FM), potential adverse health outcomes should be considered and controlled. In particular, compensatory adaptations in response to WL, such as adaptative thermogenesis or increased appetite, reduce energy imbalance during WL and favour weight regain (Casanova et al. 2019). Interestingly, in a recent systematic review and meta-analysis, among NW individuals, habitual dieters have been shown with a higher average BW than non-dieters and 75% of the interventional studies included have underlined metabolic and nutritional adaptations in response to WL favouring weight regain (Pélissier et al. 2023). In addition, in a tightly controlled study of 4129 Finnish twins, the lower the individual’s initial BMI, as well as the greater the number of intentional WL episodes, and the higher the increase in BMI from 16 to 25 years (Pietiläinen et al. 2012). These results highlighted the interaction between WL practices and the initial BW status as a risk of future weight gain, independently of genetic factors (Pietiläinen et al. 2012).

The seminal Minnesota Starvation Experiment provided conceptual support for an increased risk of weight regain, and particularly FM regain, after a drastic WL (~25% of BW) induced by semi-starvation among healthy NW males (Dulloo 2021). This study highlighted a desynchronization of the FM and fat-free mass (FFM) tissue depositions during the period of refeeding, with an accelerated FM recovery (*i.e.*, preferential catch-up fat) driven by adaptive thermogenesis and overeating (Dulloo 1998; Dulloo, Jacquet, et Girardier 1996, 1997). Moreover, the overeating observed during weight regain persisted until FFM was

completely recovered, leading to a collateral fat deposition and consequently, weight and fat overshoots (*i.e.*, BW and FM exceeding initial pre-starvation values) (Dulloo et al. 1997). Importantly, the degree of fat overshoot was found to be negatively related to the initial percentage of FM before semi-starvation, suggesting that NW individuals would be more at risk of this major FM regain compared to individuals with overweight or obesity (Dulloo 2021; Dulloo, Miles-Chan, et Schutz 2018). In line with Forbes' curves, the leaner the individual initially is, the higher the FFM loss during an energy deficit (Forbes 1987), and consequently hence the higher the risk of collateral fattening and fat overshoot. However, the phenomenon of catch-up fat and fat overshoot was mainly observed in studies involving drastic calorie restriction (*i.e.*, ranging from -800 to -1900 kcal.day⁻¹) in healthy individuals (Dulloo et al. 1996; Friedl et al. 2000; Heyman et al. 1992) or in individuals suffering from malnutrition (e.g., patients with anorexia or cancer) (van Eys 1985; Scalfi et al. 2002). Indeed, this hat does not represent the actual dieting practices largely observed in the overall population.

A better understanding of the evolution of body composition during a moderate calorie restriction in NW individuals seems today necessary to give first insights into the potential risks of BW and FM regain following WL. Therefore, the present study aimed to characterize the pattern of body composition changes in response to diet-induced WL (3% and 6% of initial BW), and 1-month follow-up, in healthy NW male and female individuals.

Methods

Population

The participants were recruited using posters and e-mails mainly diffused within Clermont Auvergne University listing (France) and on social media. To be included, they had to meet the following inclusion criteria: i) aged 18-40 years, ii) males, females not using any hormonal contraceptive, or females using oral contraceptive, iii) be NW since their adult life (*i.e.*, 18 years; BMI between 18.5 and 24.9 kg.m⁻²), iv) stable BW over the last six months at least (variation < 3% of BW), v) be free of any medications (except oral contraceptive use). The non-inclusion criteria were as follows: i) high levels of physical activity (> 5 hours of physical exercise per week), ii) comorbidities or pathologies that may interfere with study data, iii) individuals under exercise and/or diet-induced WL program at the time of inclusion or within the last six months, iv) pregnant or breastfeeding females, v) regular consumption of tobacco (> 5 cigarettes per day) or alcohol (> 10 standard glasses of alcohol per week), vi) past or present diagnostic of eating disorders and, vii) females who changed her

contraceptive use in the last six months. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and all volunteers received information sheets and signed consent forms as requested by the national ethical authorities (RHPB 2022 DUCLOS 2022-A00527-36).

Experimental design

The present analysis displays the first results of a broader study including energetic and nutritional assessments: the NUTRILEX Study. After a first inclusion visit to verify their eligibility, the participants came to the laboratory on 4 different occasions: at baseline (T0), after 3% WL (T1), 6% WL (T2), and 1-month follow-up (T3) (**Figure 1**). For each visit, the participants joined the laboratory in the morning, after, at least, a 10-hour overnight fast. Anthropometric measurements and body composition assessments using bioimpedance and Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) were performed. The following week, physical activity and sedentary behaviours were assessed by accelerometry for 7 consecutive days and daily energy intake (EI) was measured using a 3-day food record.

After the baseline visit (T0), the participants followed a behavioural dietary intervention to lose 3% and 6% of their initial BW, within a maximum of 4 and 6 months, respectively. During the intervention, they were instructed to not change their physical activity and sedentary levels and to weigh themselves regularly (every 2 to 4 days) at home with a digital scale, in the morning and fasted state. A research experimenter kept in regular contact with each participant in order to follow the WL evolution. The T1 and T2 visits were planned when the participants reached 3% and 6% WL of initial BW, respectively, and the T3 visit (optional visit) was proposed to them one month after the end of the intervention. If a participant completed the T1 visit and finally did not want to continue the intervention until T2, the T3 visit was anyway proposed to him/her. In any case, following the last WL visit (T1 or T2), the participants were asked to preserve their daily life diet and activities for one supplementary week during which the accelerometer was worn and the food record completed. After that, the supervised dietary intervention was stopped, and the participants were free to change their EI, physical activity and sedentary habits. No contact by the study dietician or experimenter was made from the end of the intervention to 1-month follow-up visit (**Figure 1**). For more clarity, when considering analyses in the participants completing the follow-up visit, time points were renamed as follows: baseline (T0), end of intervention (T1 or T2), and +1 month (T3).

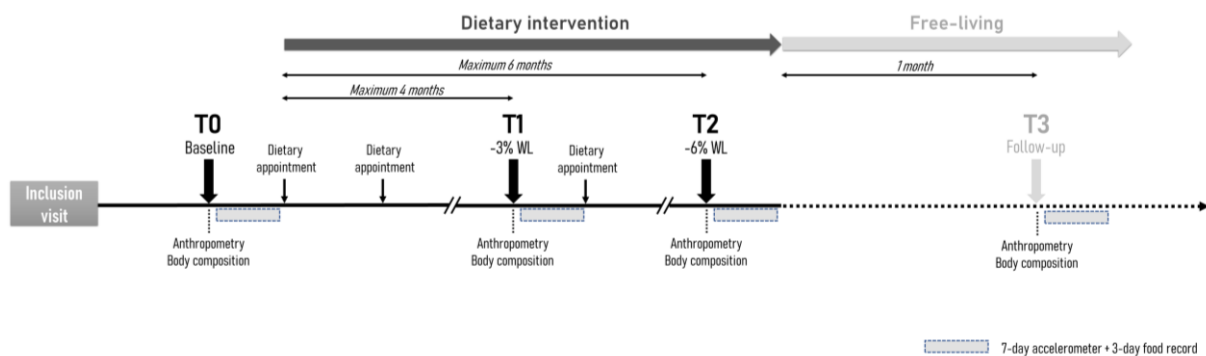


Figure 1. Design of the NUTRILEX study.

After the inclusion and baseline (T0) visits, normal-weight male and female participants were enrolled in a behavioural dietary intervention to lose 3% (T1) and 6% (T2) of their initial body weight, in a maximum period of 4 and 6 months from the beginning of the intervention (*i.e.*, from the first dietary appointment), respectively. Regular dietary appointments were planned with a dietician after T0. The dietician and an experimenter kept in regular contact with the participants during all the intervention to adjust dietary recommendations and follow the body weight evolution. The T3 visit was proposed (optional visit) one month after the end of the dietary intervention, a period in which the participants were free to change their daily life energy intake, as well as sedentary and physical activity levels. Anthropometric and body composition measurements were realized during the laboratory visits (T0, T1, T2, and T3). Sedentary time and physical activity level, as well as daily energy and macronutrient intake, were assessed by accelerometry (7 days) and a food record (3 days), respectively, during the week following each laboratory visit. WL: weight loss.

Dietary intervention

To achieve a WL of 3% and 6% of their initial BW, the participants were followed and advised by a dietician throughout the intervention. After the T0 visit (baseline), and the subsequent week of daily life assessments, a first appointment in videoconferencing was planned to obtain an oral description of the participant's dietary habits in addition to the 3-day food record. After this first meeting, the dietician provided dietary advice and an individualized food plan to each participant. The dietary advice and food plan aimed to rebalance the diet, for instance, by limiting ultra-processed foods and favouring foods of good quality such as whole grains. Although individualized, the food plan met the health recommendations of the French National Nutrition Health Program in terms of macronutrients (*Programme National Nutrition Santé 2019-2023*): 10-20% of protein, 40-55% of carbohydrate (CHO), and 35-40% of fat. The amount of protein was fixed to achieve $1 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ of initial BW. Moreover, the food plan, mainly based on the 3-day food record completed after the T0 visit, aimed to achieve an individual deficit from 200 to 500 kcal ($\sim 20\%$ of energy deficit) in order to reach 0.5 to 1 kg of BW loss per week, as recommended in previous publications (Anon 1998; Garthe et al. 2011). A second appointment was then planned one to two weeks later, and a third between the T1 and T2 visits (**Figure 1**). In addition to these videoconferencing appointments, the dietician remained in regular contact with the participants, especially to readjust the food plan if the participant was in a

stable BW period for too long (> 2 weeks) with difficulty losing BW, or, conversely, lost too quickly (> 1 kg.week⁻¹ of WL).

At the end of the intervention, the desire to maintain the diet in autonomy (without supervision by the dietician or an experimenter) was assessed using a self-reported Likert scale from 1 to 5, with “not at all” and “fully” at the extremities. In the present analysis, a score of 4 or 5 was considered as a desire to continue the diet (*i.e.*, “maintainers” [MT] participants), and a score below 4 considered the participant as a “non-maintainer” (NMT).

Anthropometric and body composition measurements

Fasting BW and height were measured to the nearest 0.1 kg with a digital scale and the nearest 0.1 cm using a wall-mounted stadiometer, respectively. BMI was calculated as BW (kg) divided by height squared (m²). The waist circumference was measured in a standing position with a nonelastic tape that was applied horizontally midway between the costal arch and the iliac crest. Total body water was obtained by bioimpedance (MC-780; Tanita Corporation of America, Inc, Arlington Heights, IL). Body composition (*i.e.*, FM, lean body mass [LBM], bone mineral content [BMC]) was determined using DXA (QDR4500A scanner, Hologic, Waltham, MA, USA). Data were analysed by the same experimenter using Hologic QDR software (version 12.6), with a validity and reproducibility protocol previously reported (Fuller, Laskey, et Elia 1992). The whole-body and regional measurements (*i.e.*, arms, legs, trunk, and head) delineated by specific anatomical landmarks were obtained. Total bone mineral density (BMD, g.cm⁻²) was also obtained by dividing the total BMC (g) by the total surface of the bone (cm²), and FFM was calculated as the addition of BMC and LBM. Abdominal FM (visceral and subcutaneous tissues) and LBM (organ and skeletal muscle tissues) were determined manually by drawing a rectangular box around the region of interest delimited by the vertebral bodies L1 and L4. The upper limit was set with the horizontal line going through the T12/L1 vertebral space, and the lowest limit was set with a horizontal line going through the L4 and L5 vertebral space (Glickman et al. 2004; Isacco et al. 2013). Lower body FM and LBM were assessed from lower limb measurement, and appendicular FM (subcutaneous tissue) and LBM (skeletal muscle tissue) were calculated as the sum of each tissue in both right and left arms and legs. The abdominal/lower body (A/LB) ratio was calculated for both FM and LBM. The ratio between FFM change and total BW change ($\Delta\text{FFM}/\Delta\text{BW}$) was calculated for the following variations: $\Delta\text{T1-T0}$, $\Delta\text{T2-T1}$, and $\Delta\text{T2-T0}$. The rate of WL was also obtained in g.day⁻¹, from the amount of WL (g) and the WL duration (in days, using the first dietician meeting as the reference for the beginning of WL).

Daily energy and macronutrient intake

After each experimental visit, the participants completed a hard-copy 3-day food record during two “week” days (between Monday and Friday) and one “week-end” day (between Saturday and Sunday). During the experimental day, a research experimenter carefully explained to the participants how to complete it in daily life conditions. They were instructed to record with as much detail as possible all the information related to the nature and quantity of everyday food and drink (except water) consumed. If it was not possible to weigh food, the participants were provided with validated reference images from the SUVIMAX study to estimate the portion size and weight. Total energy and macronutrient intake (absolute and relative) were calculated using the Nutrilog software (Version 3.20) (Nutrilog Europe Society, Marans, France). Protein intake was also calculated in $\text{g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg}$ of BW^{-1} . For each outcome, the average of the 3 days was calculated for each subject at each time point evaluation.

Daily time spent physically active and sedentary

After each experimental visit, daily life physical activities and sedentary behaviours were assessed by accelerometry. The participants had to wear continuously for 7 days (5 “week” days and 2 “week-end” days) an ActiGraph wGT3X-BT accelerometer (ActiGraph, Inc, Pensacola, FL) on the right hip on an elastic belt during waking hours. Data were collected at a frequency of 60 Hz and converted to counts per 60-second epoch using the manufacturer’s software (ActiLife version 6.11.9). Non-wear time was defined as 90 minutes of 0 cpm with an allowance of 2 minutes of activity when it is placed between two 30-minute windows of 0 cpm (Choi et al. 2012). Data were analysed if there were at least 4 days of wear (including one “week-end” day), with monitor wear time of $\geq 10 \text{ hours}\cdot\text{day}^{-1}$ (Tudor-Locke, Camhi, et Troiano 2012). Sedentary time was calculated with the vertical axis and physical activity with vector magnitude. Sedentary and moderate-to-vigorous intensity physical activity (MVPA) times were defined as $< 150 \text{ counts}\cdot\text{min}^{-1}$ (Kozey-Keadle et al. 2011) and $\geq 2690 \text{ counts}\cdot\text{min}^{-1}$ (Sasaki, John, et Freedson 2011), respectively.

Statistical

Statistical analyses were performed using Stata software (version 15; StataCorp, College Station, TX, USA) and Jamovi (version 2.3.28). All tests were two-sided, with an alpha level set at 5%. Continuous variables were described as mean \pm standard deviation. To assess the effect of the intervention on anthropometric, body composition, energy and macronutrient intake, and physical activity and sedentary times variables, a mixed linear

regression model was used with the time of “intervention” (T0, T1, T2 and T3) as fixed effect and individuals were considered as random effects. Similarly, a mixed linear regression model was performed for the comparison between delta changes from T0 to T1, T0 to T2 and T0 to T3 for BW, FM (kg and %), and LBM. The associations between: 1) changes in BW and body composition and 2) age, initial body composition, initial MVPA time, WL duration, and rate of WL, were also assessed using Spearman’s correlation coefficients. The coefficients (absolute values) were interpreted as strong correlation (≥ 0.70), moderate correlation (0.50 to 0.69), low correlation (0.30 to 0.49), and no or negligible correlation (0.00 to 0.29). Finally, to compare the subgroups of MT and NMT participants at baseline and for the changes from the end of intervention to +1 month, unpaired T tests were used.

Results

Flow chart and main characteristics of the participants

Among the 62 participants included at T0, 58 were enrolled in the dietary intervention. A total of 35 participants reached 3% and/or 6% WL, including 32 (23 females) and 18 (11 females) who completed the T1 (-3% WL) and T2 (-6% WL) visits, respectively. Finally, 18 participants (12 females) realized the T3 visit (follow-up) after completing the intervention until T1 (n = 4) or T2 (n = 14). The flow chart and details of the dropouts are available in **Supplementary file 1**. The main results at baseline will be presented for the 35 participants who realized the T1 and/or T2 visits. At the inclusion, the mean age was 23.3 ± 3.8 years.

Daily energy and macronutrient intake, and time spent physically active and sedentary

As expected, results showed a main intervention effect on daily EI ($p < 0.001$). Compared to baseline (T0), EI was reduced at T1 (-459 ± 437 kcal, $p < 0.001$), T2 (-489 ± 410 kcal, $p < 0.001$), and T3 (-300 ± 464 , $p = 0.004$), without any significant difference between the other time points. There was a main intervention effect on both fat and CHO intake (in absolute and %), as well as protein intake (only in %), as detailed in **Supplementary file 2**. The daily protein intake relative to BW was 1.1 ± 0.3 g.day⁻¹.kg of BW⁻¹ at baseline and was similar throughout the study. At T0, the average sedentary and MVPA times were 669 ± 87 min.day⁻¹ and 348 ± 165 min.week⁻¹, respectively. There was no intervention effect on these parameters (data not shown).

Anthropometric variables, WL duration and rate of WL

There was a main intervention effect on BW, BMI, and waist circumference ($p < 0.001$) (**Table 1**). Compared to baseline (T0), BW decreased at T1 ($-3.0 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$), T2 ($-6.0 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$), and T3 ($-3.7 \pm 2.6\%$, $p < 0.001$). BW at T2 ($p < 0.001$) and T3 ($p = 0.02$) was significantly reduced compared to T1, while it was higher at T3 compared to T2 ($p < 0.001$). Similar results were obtained for BMI (**Table 1**). Waist circumference was lower at T1 (-2.2 ± 1.7 cm, $p < 0.001$), T2 (-4.4 ± 1.6 cm, $p < 0.001$), and T3 (-2.8 ± 1.8 cm, $p < 0.001$) compared to T0. It was lower at T2 compared to T1 ($p < 0.001$) and T3 ($p = 0.007$), while it was not different between T1 and T3 ($p = 0.20$). BW changes from baseline were illustrated in **Figure 2**. From the first meeting with the dietician, the average WL duration at T1 and T2 was 58 ± 27 days and 93 ± 47 days, respectively, while the rate of WL was -48 ± 40 g.day⁻¹ and -59 ± 44 g.day⁻¹, respectively.

Body composition

Results illustrated a main intervention effect on all body composition parameters ($p < 0.001$), except for BMC and BMD (**Table 1**). Compared to T0, FM (kg and %) was reduced at T1 ($p < 0.001$), T2 ($p < 0.001$), and T3 ($p < 0.001$). While FM (kg) was lower at T1 compared to T2 ($p < 0.001$), there was no significant difference in FM (%) between these two visits ($p = 0.57$). FM (kg and %) at T3 was not significantly different compared to T1 and T2 (**Table 1**). Compared to baseline, LBM and FFM were reduced at T1 ($p = 0.04$) and T2 ($p < 0.001$), but not at T3. LBM was lower at T2 compared to T1 ($p = 0.002$) and T3 ($p = 0.005$). Total body water was significantly higher in all time points compared to T0 ($p < 0.001$). Changes in BW and whole-body composition are illustrated in **Figure 2**. The respective contribution of FFM loss was $35 \pm 36\%$ from T0 to T1, $60 \pm 37\%$ from T1 to T2, with an average value of $45 \pm 25\%$ from T0 to T2.

Table 1. Anthropometric and whole-body composition variables before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 32)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p-value</i>	ΔT1-T0	ΔT2-T0	ΔT3-T0	ΔT3-T2(T1)
Anthropometry									
BW (kg)	64.9 ± 8.7	63.0 ± 8.6 ***	63.0 ± 8.6 *** ααα	63.6 ± 7.6 *** αμμμ	< 0.001	-1.9 ± 0.6	-4.0 ± 0.8	-2.4 ± 1.7	0.9 ± 1.2
BMI (kg.m ⁻²)	22.8 ± 1.9	22.2 ± 1.9 ***	21.9 ± 1.6 *** ααα	22.4 ± 1.8 *** ααμμμ	< 0.001	-0.7 ± 0.2	-1.4 ± 0.2	-0.9 ± 0.5	0.6 ± 0.8
WC (cm)	73.9 ± 7.6	71.6 ± 7.3 ***	72.4 ± 7.6 *** ααα	72.6 ± 5.7 *** μμ	< 0.001	-2.2 ± 1.7	-4.4 ± 1.6	-2.8 ± 1.8	0.7 ± 1.3
Whole-body composition									
FM (%)	23.4 ± 5.8	22.5 ± 5.1 ***	22.2 ± 5.6 ***	21.6 ± 6.2 ***	< 0.001	-1.5 ± 1.4	-1.9 ± 1.4	-2.0 ± 1.3	-0.2 ± 0.8
FM (kg)	15.3 ± 3.4	14.2 ± 2.9 ***	14.0 ± 2.9 *** ααα	13.6 ± 3.4 *** £	< 0.001	-1.4 ± 0.9	-2.2 ± 1.0	-2.0 ± 1.0	0.1 ± 0.5
LBM (kg)	48.9 ± 9.2	48.0 ± 8.9 *	48.2 ± 9.5 *** αα	48.6 ± 9.1 μμ	< 0.001	-0.6 ± 1.2	-1.8 ± 1.2	-0.6 ± 1.6	1.0 ± 1.6
FFM (kg)	51.1 ± 9.4	50.1 ± 9.2 *	50.5 ± 9.7 *** ££	50.8 ± 9.3 μμ	< 0.001	-0.6 ± 1.2	-1.8 ± 1.2	-0.6 ± 1.6	0.9 ± 1.6
BMC (g)	2188 ± 331	2168 ± 324	2209 ± 302	2193 ± 311	0.05	4 ± 35	18 ± 31	-10 ± 45	-22 ± 36
BMD (g.cm ⁻²)	1.15 ± 0.07	1.14 ± 0.07	1.15 ± 0.06	1.15 ± 0.07	0.60	0.00 ± 0.02	0.00 ± 0.01	-0.01 ± 0.01	0.00 ± 0.01
TBW (%)	54.6 ± 3.9	55.1 ± 3.7 ***	55.1 ± 3.4 ***	56.3 ± 4.8 *** £	< 0.001	0.8 ± 1.3	1.3 ± 1.2	0.8 ± 1.3	0.2 ± 1.0

Data are presented as mean ± standard deviation. BMC: bone mineral content, BMD: bone mineral density, BMI: body mass index, BW: body weight, FFM: fat-free mass, FM: fat mass, LBM: lean body mass, TBW: total body water, WC: waist circumference. *P-values* in bold are < 0.05. If omnibus *p-value* is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: * *p* < 0.05, *** *p* < 0.001, compared to T0; £ < 0.05, α *p* < 0.05, αα *p* < 0.01, ααα *p* < 0.001, compared to T1; μμ *p* < 0.01, μμμ *p* < 0.001, compared to T2.

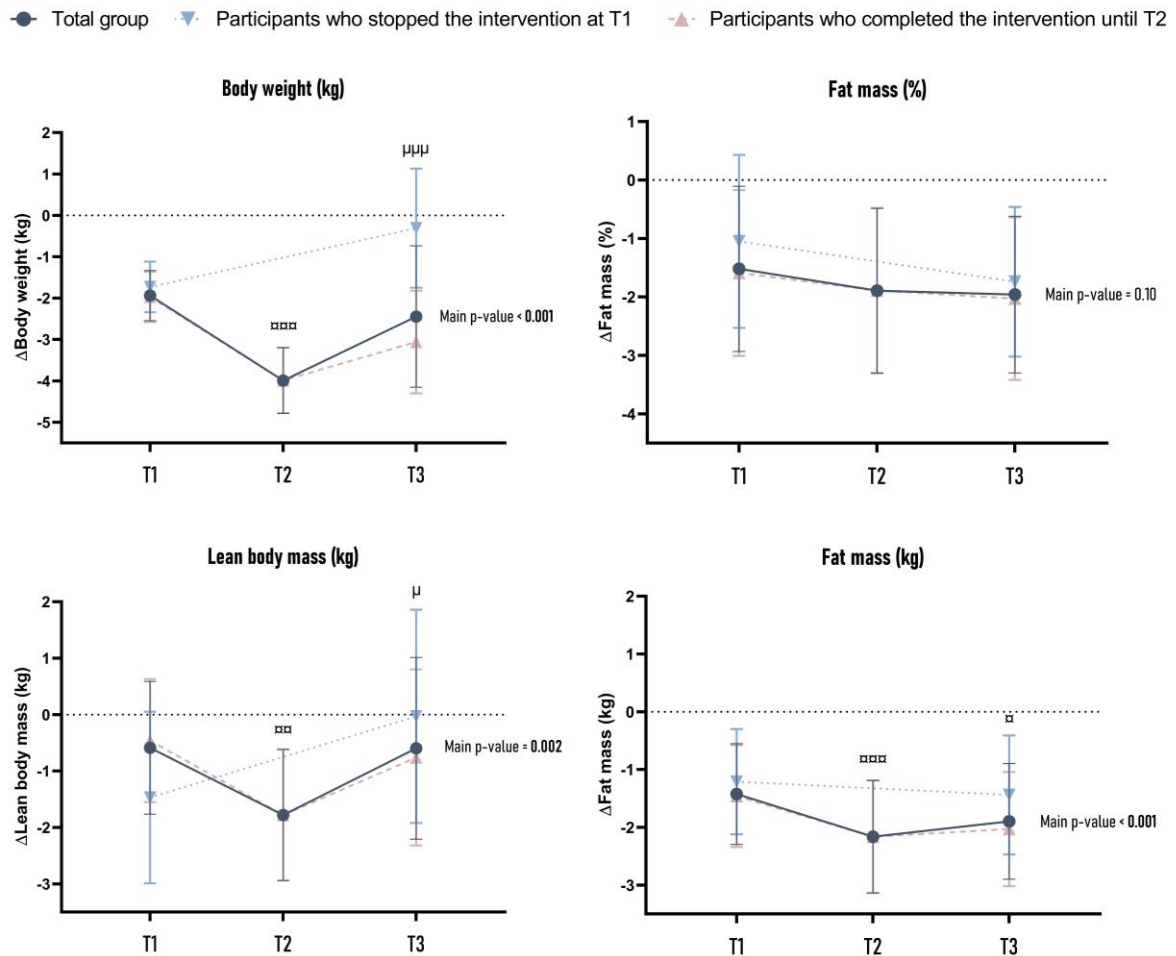


Figure 2. Body weight and body composition changes from baseline to 3% (T1) and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

Data are presented as mean \pm standard deviation. A total of 35 participants were enrolled in the dietary intervention and completed the T1 (N = 32), T2 (N = 18), and T3 (N = 18) visits. N = 4 participants stopped the intervention after T1 and realized the T3 visit, while N = 14 completed the intervention until T2 and realized the T3 visit. Comparison between delta changes were performed only in the whole sample. *P-values* in bold are < 0.05. If omnibus *p-value* is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: α p < 0.05, $\alpha\alpha$ p < 0.01, $\alpha\alpha\alpha$ p < 0.001 compared to T1; μ p < 0.05, $\mu\mu\mu$ p < 0.001 compared to T2.

Results illustrated a main intervention effect for all regional body composition variables (p < 0.001), except for A/LB ratios (**Table 2**). Compared to baseline, appendicular and trunk FM (in % and kg) was decreased at all time points (p < 0.001). Trunk LBM was reduced at T1 (p = 0.002) and T2 (p < 0.001), but not at T3 (p = 0.24) compared to baseline and was lower at T2 compared to T1 (p = 0.03) and T3 (p = 0.004). Appendicular LBM was lower at T2 compared to T0 (p < 0.001) and T1 (p = 0.004), while there was no significant difference between the other time points.

Table 3. Regional body composition before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 32)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p</i> -value	ΔT1-T0	ΔT2-T0	ΔT3-T0	ΔT3-T2(T1)
Trunk region									
FM (%)	18.4 ± 4.3	17.3 ± 3.8 ***	17.7 ± 3.7 ***	17.0 ± 4.2 ***	< 0.001	-1.5 ± 1.4	-1.8 ± 1.8	-1.6 ± 1.9	0.1 ± 1.1
FM (kg)	5.6 ± 1.5	5.0 ± 1.4 ***	5.2 ± 1.3 *** αα	5.0 ± 1.3 ***	< 0.001	-0.62 ± 0.39	-0.97 ± 0.60	-0.73 ± 0.68	0.16 ± 0.23
LBM (kg)	24.3 ± 4.2	23.6 ± 4.2 **	24.0 ± 4.4 *** α	24.2 ± 4.2 μμ	< 0.001	-0.53 ± 0.68	-1.19 ± 0.70	-0.40 ± 1.22	0.69 ± 0.92
Appendicular region									
FM (%)	28.7 ± 8.7	27.6 ± 7.8 ***	26.8 ± 8.9 ***	26.2 ± 9.6 ***	< 0.001	-1.9 ± 1.8	-2.3 ± 1.4	-2.5 ± 1.6	-0.4 ± 1.1
FM (kg)	8.8 ± 2.3	8.3 ± 2.0 ***	7.9 ± 2.2 *** αα	7.7 ± 2.5 *** αα	< 0.001	-0.80 ± 0.56	-1.17 ± 0.45	-1.17 ± 0.59	-0.11 ± 0.32
LBM (kg)	21.5 ± 4.8	21.3 ± 4.6	21.2 ± 4.9 *** αα	21.3 ± 4.8	< 0.001	-0.05 ± 0.67	-0.53 ± 0.62	-0.19 ± 0.52	0.22 ± 0.48
Abdominal/Lower body ratio									
FM	0.17 ± 0.08	0.16 ± 0.09	0.19 ± 0.09	0.18 ± 0.09	0.17	-0.01 ± 0.2	-0.01 ± 0.03	-0.01 ± 0.03	0.01 ± 0.03
LBM	0.33 ± 0.04	0.32 ± 0.04	0.34 ± 0.03	0.34 ± 0.04	0.26	-0.00 ± 0.02	-0.00 ± 0.03	0.00 ± 0.03	0.01 ± 0.02

Data are presented as mean ± standard deviation. FM: fat mass, LBM: lean body mass. *P*-values in bold are < 0.05. If omnibus *p*-value is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001, compared to T0; α *p* < 0.05, αα *p* < 0.01 compared to T1; μμ *p* < 0.01 compared to T2.

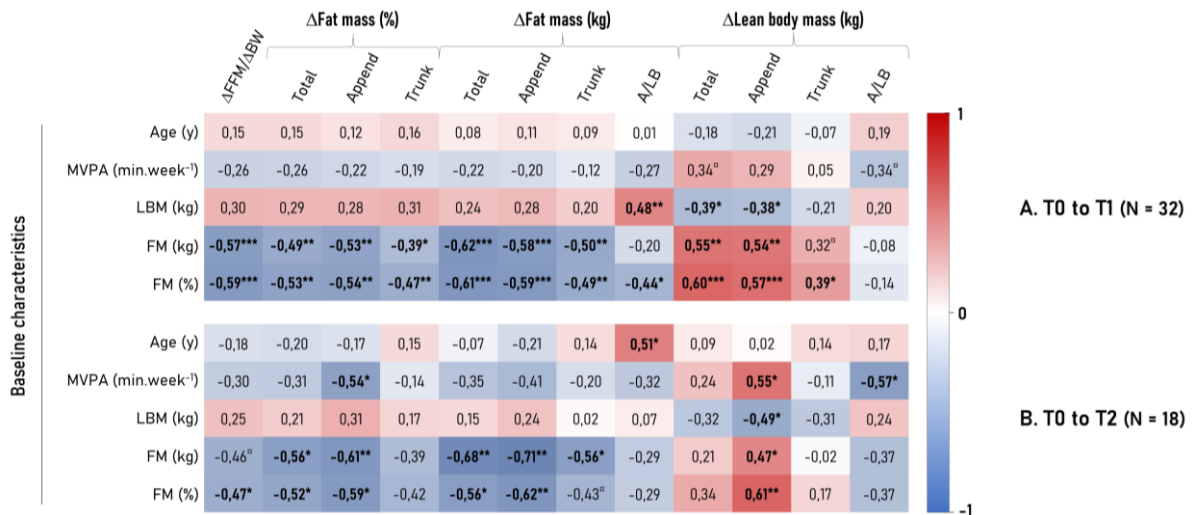


Figure 3. Heat maps of Spearman's correlation coefficients between initial characteristics of the participants and body composition changes from T0 to T1 (A, 3% weight loss) and from T0 to T2 (B, 6% weight loss) in normal-weight male and female individuals.

A/LB: abdominal/lower body ratio, Append: appendicular, FFM: fat-free mass, FM: fat mass, LBM: lean body mass, MVPA: moderate-to-vigorous physical activity. ^α *p* < 0.08, * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001.

Associations between body composition changes during the intervention and initial characteristics of the participants, weight loss duration and rate of weight loss

Correlations illustrated low-to-strong associations between both initial FM (kg and %) and LBM (kg) and body composition changes from T0 to T1 and T0 to T2 (**Figure 3**). From T0 to T2, initial MVPA was also associated with changes in FM (%) and LBM (kg). No significant association was observed between WL duration or rate of WL and body composition changes during the intervention (data not shown). Individual values of changes in FM and LBM in function of WL duration are illustrated in **Figure 4**.

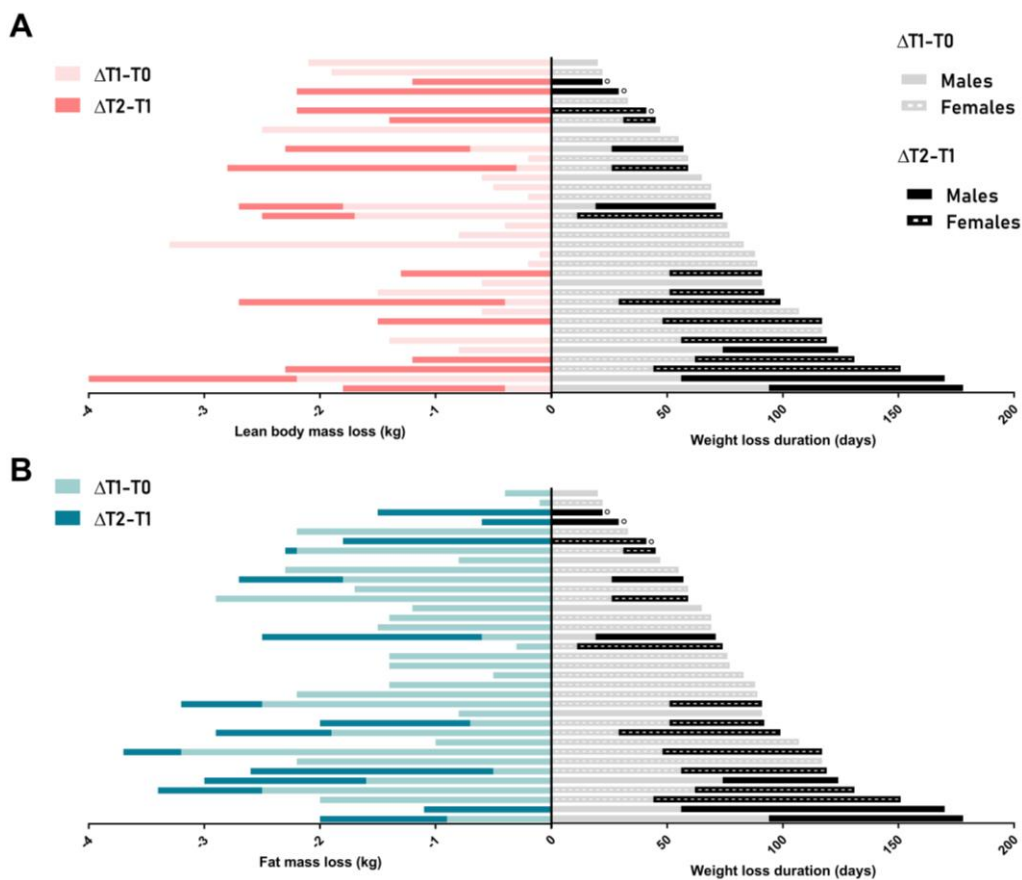


Figure 4. Individual values of lean body mass (A) and fat mass (B) loss in function of weight loss duration from baseline (T0) to 3% (T1) and from 3% (T1) to 6% (T2) weight loss induced by diet in normal-weight male and female individuals.

Note: $\Delta T2-T1$ values of 3 participants who did not complete the T1 visit correspond to their $\Delta T2-T0$ values (empty circles). From T0 to T1, positive values of changes (gain) in lean body mass ($n = 8$) and fat mass ($n = 1$) during weight loss were not illustrated in the graphs.

Body weight and body composition after 1-month follow-up: an individualized approach

Among the participants who completed the T3 visit, 9 of them (7 females) declared the desire to continue the diet in autonomy (MT participants) after the end of the supervised dietary intervention, while the other 9 participants (5 females) declared to do not want to continue the diet (NMT participants). Baseline anthropometric and body composition

variables were similar between the two subgroups (data not shown). Individual evolution of BW and body composition through the study is illustrated in **Figure 5**. After 1-month follow-up, NMT regained a higher absolute BW ($p = 0.004$) and percentage of BW ($p = 0.004$) compared to MT participants. While FM variations were not significantly different between the two subgroups, there was a higher LBM regain in NMT compared to MT participants ($p = 0.01$). Regarding regional body composition, only appendicular LBM change was significantly different between the two subgroups (**Table 4**). There was no significant correlation between changes in BW and body composition at the end of the intervention and changes of these variables at +1-month follow-up, except a negative association between change in FM variation (%) at the end of the intervention and change in this variable during 1-month follow-up (**Figure 6**). There was no significant correlation between WL duration or rate of WL during the intervention and change in BW and body composition at +1 month (data not shown).

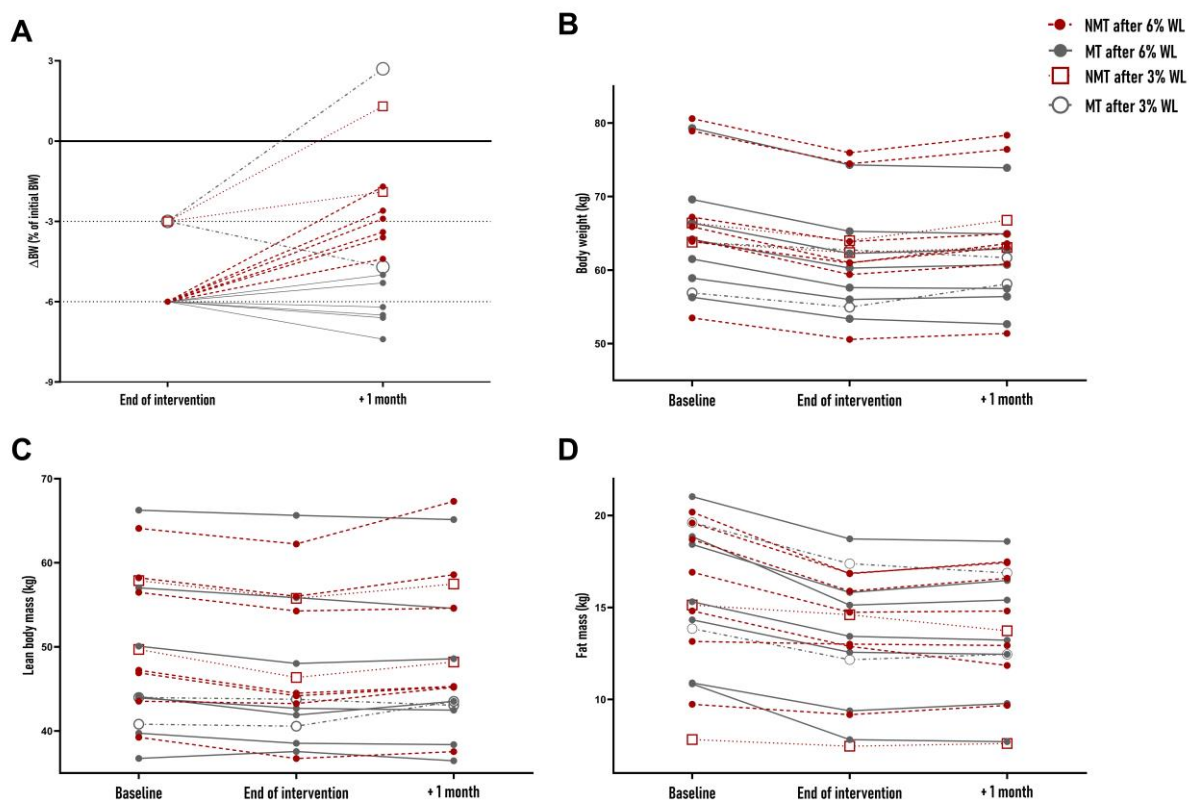


Figure 5. Individual evolution of body weight variation in percentage (A), absolute body weight (B), lean body mass (C), and fat mass (D) at baseline, after a diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up, in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

End of intervention corresponds to the visit realized after 3% ($n = 4$) or 6% ($n = 14$) weight loss (WL) induced by a dietary intervention. +1 month corresponds to the visit realized after a period of one month following the end of the supervised dietary intervention.

Table 4. Comparison of body weight and body composition changes from the end of the diet-induced weight loss intervention to 1-month follow-up in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

	NMT (n = 9)	MT (n = 9)	<i>p</i> -value
Anthropometry			
BW (%)	2.7 ± 1.2	0.4 ± 2.2	0.004
BW (kg)	1.8 ± 0.8	0.2 ± 1.2	0.004
WC (cm)	1.5 ± 1.2	0.2 ± 1.3	0.06
Whole-body composition			
FM (%)	-0.4 ± 0.9	0.0 ± 0.7	0.23
FM (kg)	0.1 ± 0.6	0.1 ± 0.4	0.96
LBM (kg)	1.8 ± 1.4	0.1 ± 1.4	0.01
Regional body composition			
<i>Trunk region</i>			
FM (%)	-0.3 ± 1.1	0.6 ± 1.0	0.10
FM (kg)	0.1 ± 0.3	0.2 ± 0.4	0.34
LBM (kg)	1.0 ± 1.1	0.3 ± 1.2	0.09
<i>Appendicular region</i>			
FM (%)	-0.6 ± 1.1	-0.2 ± 1.2	0.48
FM (kg)	0.0 ± 0.4	-0.2 ± 0.4	0.34
LBM (kg)	0.7 ± 0.4	-0.2 ± 0.3	< 0.001
<i>A/LB ratio</i>			
FM	-0.00 ± 0.02	0.01 ± 0.04	0.35
LBM	0.01 ± 0.02	0.01 ± 0.02	0.37

Data are presented as mean ± standard deviation. A/LB: abdominal/lower body, BW: body weight, FM: fat mass, LBM: lean body mass, MT: maintainers participants, NMT: non-maintainers participants, WC: waist circumference. *P*-values in bold are < 0.05.

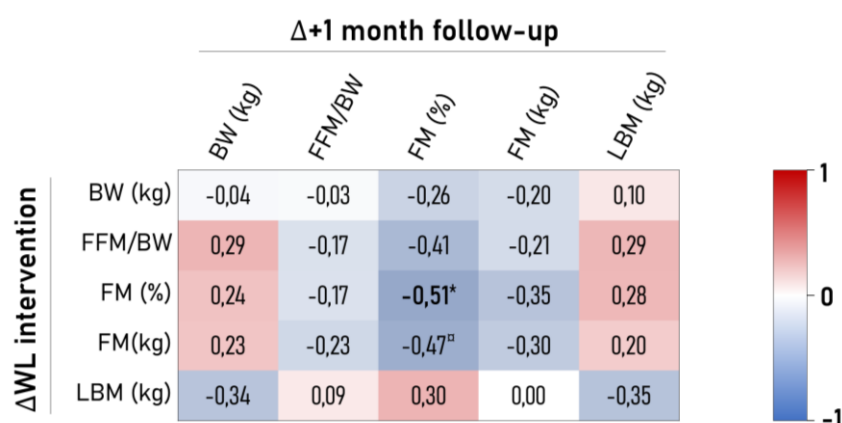


Figure 6. Heat maps of Spearman's correlation coefficients between body weight and body composition variations in response to a diet-induced weight loss intervention and subsequent 1-month follow-up in normal-weight male and female individuals.

BW: body weight, FFM: fat-free mass, FM: fat mass, LBM: lean body mass, WL: weight loss. [□] *p* < 0.08, * *p* < 0.05.

Discussion

Diet-induced WL has emerged in the literature as a risk factor for long-term BW and FM gain, particularly in NW individuals who are increasingly engaged in these practices (Dulloo et al. 2015; Montani et al. 2015). The present study aimed to characterize the evolution of body composition in response to 3% and 6% WL induced by diet, and 1-month follow-up, in healthy NW males and females. Overall, FM and LBM were significantly reduced at T1 and T2, and the depletion of these tissues was influenced by initial body composition characteristics and daily life MVPA level, but not WL duration or rate of WL. The participants who declared that they did not want to continue the diet after the WL intervention regained more BW and LBM after the 1-month follow-up.

According to our results, the participants who lost 6% of their initial BW followed the moderate calorie restriction for about 13 weeks, with 55% and 45% of this WL corresponding to FM and FFM reductions, respectively. These proportions are far from the “quarter FFM rule”, expecting an approximate contribution of FFM by 25% of total BW loss, as regularly observed in the context of obesity management (Heymsfield et al. 2014, 2024). The distinct results obtained in NW could be attributed to the characteristics of the population in terms of body composition. Indeed, according to the Forbes’ curves, and confirmed by our results, the higher the initial participant’s adiposity, the lower the FFM depletion in response to WL (Forbes 1987). This “sparing protein” effect of adiposity may partly explain the higher proportion of FFM loss experienced by the individuals in the present study compared to what is usually observed in individuals with overweight or obesity (Beavers et al. 2011; Das et al. 2017; Heymsfield et al. 2014). In a protocol including NW males, the proportion of FFM loss was higher than our results, reaching 56% of total BW loss after 21 days of severe calorie restriction (~7.6% WL, -50% of initial EI) (Müller et al. 2015). In addition to potential differences in body composition, the higher rate of WL, induced by a larger energy deficit, may also be a determinant factor of body composition changes during WL. In a recent systematic review and meta-analysis, while FFM loss was similar between rapid *versus* gradual WL induced by diet, FM loss was lower in response to rapid WL, indicating a larger contribution to FFM in total BW loss using higher rate of WL in individuals with overweight or obesity (Ashtary-Larky et al. 2020). The present results showed a low rate of WL (~0.6 kg.week⁻¹ for the 6% WL), but there were also important inter-individual differences in both WL duration and rate of WL (see **Figure 4**). However, there was no relationship between these two variables and body composition changes in response to the intervention, whether after 3% or 6% WL, in contradiction with previous

studies suggested the rate of WL as an important contributor to FFM maintenance and successful FM loss (Ashtary-Larky et al. 2017; Bagheri et al. 2023). Furthermore, the pattern of body composition change seems to depend on the extent of WL. FFM loss corresponded to 35% of total BW loss at T1, while this proportion reached 60% from T1 to T2. When considering more specifically the regional body composition, the trunk LBM decreased at 3% and then 6%, while the appendicular LBM was reduced only at 6% WL. These results suggest a potential loss of both skeletal muscle and organ tissues (e.g., liver, kidney) located in the trunk from 3%, while mainly skeletal muscle mass (appendicular region) was depleted for a higher degree of WL. Interestingly, an association of MVPA level and change in appendicular LBM was observed at 6% WL, suggesting that the participants involved in a higher amount of MVPA were the ones who maintained the most skeletal muscle mass during WL, especially with increasing WL (*i.e.*, 6%). This result is in line with previous works about weight management in the context of obesity or in athletes, illustrating physical activity as an important factor in preserving LBM during WL (Bagot et al. 2023; McCarthy et Berg 2021; Stiegler et Cunliffe 2006). Importantly, loss of high metabolic tissues, such as organs or skeletal muscle, could lead to a decrease in resting energy expenditure, a large component of daily energy expenditure depending largely on FFM (Johnstone et al. 2005). Given that this decrease in energy expenditure could attenuate the energy deficit and promote WL resistance or weight regain (Casanova et al. 2019), finding strategies to prevent FFM loss during diet-induced WL appears important, especially in NW individuals presenting a higher risk of decrease in lean tissue.

One month after the end of the supervised dietary intervention, important inter-individual differences were observed in terms of BW evolution, and it may be hypothesized that this was likely due to differences in degree of WL (absolute and percentage), given that some participants stopped the intervention after 3% while others continued until 6%. However, our results showed no association between changes in BW and body composition during WL and changes from the end of the intervention to 1-month follow-up, except a relationship illustrating that individuals with a higher percentage of FM loss were those who regained the more FM (%). There was also no association between the rate of WL or WL duration and BW and body composition variations during the follow-up. Importantly, the participants self-declared the desire to continue the diet in autonomy after the last WL visit. The NMT participants (those who declared that they did not want to continue the diet) regained more BW (+2.7%) at one month compared to MT participants (+0.4%). As underlined in the literature (Dabas et al. 2024), these first insights point out the importance of diet adherence to maintain BW or continue to lose BW after a supervised dietary

intervention. Compensatory adaptations driving appetite and EI are regularly observed in response to diet-induced energy deficits in both NW individuals and people with overweight and obesity (Stubbs et Turicchi 2021; Thivel et al. 2021), and may compromise diet adherence during and/or after WL. Interestingly, FFM depletion has been suggested as an active tonic signal stimulating appetite (Dulloo et al. 2017; Stubbs et al. 2018). Here again, FFM loss, particularly observed in individuals with low adiposity, could generate WL resistance and/or favour weight regain. Moreover, a high dropout rate among the participants was observed in the present study, with 65% of them reporting difficulties in losing BW or following the diet. Although no experimental visit was performed in the participants who didn't reach the target WL, the compensatory adaptations previously mentioned, on both the energy and nutritional side of energy balance, could partly explain these dropouts. This result also leads to the question about the relevance of the dietary intervention proposed in NW individuals. Controlled diet interventions, in which meals are provided by the laboratory during the intervention with often very-low-calorie diet (*i.e.*, < 800 kcal.day⁻¹), are less prescribed and recommended in the context of obesity management (Kim 2021). In contrast, behavioural dietary interventions, as used in the present study, aimed to individually encourage behaviour changes and are promoted for long-term WL maintenance (Hawkins et al. 2024). In an observational study realized in dieter individuals, including 57% and 33% of NW males and females, respectively, the most common practices used were adherence to dietary recommendations, a commercial diet plan, and self-imposed dietary restrictions (Julia et al. 2014). In contrast, a diet prescribed by a health professional was reported only by 2% of the participants. The present behavioural intervention, consisting of advice and a food plan for a rebalanced diet in line with the recommendations, and the resultant implementation of self-imposed behaviours in the participants' daily life, appears close to the common diet practices declared by dieter individuals. Perhaps the context of the study requiring to achieve a specific BW loss percentage partly contributed to the important number of dropouts observed. Therefore, there is a need for further analyses questioning the WL attempts, as well as the methods used and the difficulties felt, among NW individuals engaged in WL practices.

Surprisingly, on average, NMT participants seem to have regained only LBM compared to MT, while FM seemed to be maintained at 1-month follow-up in both subgroups. The WL duration and rate of WL, as well as the degree of BW, FM, or LBM loss did not appear to influence this LBM recovery. In recent years, some authors have postulated a major risk of weight regain following WL in NW individuals, and especially FM, mainly based on observational studies and the seminal Minnesota experiment. In the latter,

involving 32 NW males, after 24 weeks of semi-starvation, an accelerated FM recovery (*i.e.*, catch-up fat phenomenon) was observed during the 20-week rehabilitation period, driven by both adaptive thermogenesis and post-WL “hyperphagia” (*i.e.*, defined by the authors as an increase in EI above pre-WL values). Indeed, in the last 8 weeks recovery period, during which the EI was *ad libitum*, an increase in EI until 50% above the baseline values was observed and persisted until the complete recovery of FFM, leading to fat overshooting (*i.e.*, FM values exceeding initial values) in the participants with the larger FFM depletion during WL (Dulloo et al. 2018; Jacquet et al. 2020). Consequently, while the participants with lower adiposity lost a larger proportion of FFM, they also conversely regained a higher amount of FM during recovery (Dulloo et al. 1996). However, the prolonged drastic energy deficit (*i.e.*, -50% of EI during 24 weeks), associated with a huge WL (~25% WL), makes this protocol very far from the current practices observed and recommended in the overall population (Jensen et al. 2014; Kim 2021). Moreover, a recent systematic review of our research group underlined that none of the five interventional protocols included in the analysis showed a major FM regain in NW individuals after WL, except the Minnesota experiment (Pélissier et al. 2023). Indeed in studies using a more moderate degree of WL, after 6 weeks of diet-induced WL (~-1000 kcal.day⁻¹, ~5% WL), FM and FFM return to baseline values following 24 weeks of *ad libitum* EI in NW males and females (Moriguti et al. 2000). In Kajioaka et al.’s study, involving NW females, after ~8.4% WL, FM and FFM were recovered after 14 days of *ad libitum* EI. Although there was no significant difference with initial values, FFM was regained in a higher proportion compared to WL (45% of the weight regain *versus* 28% of the WL). Interestingly, in this study, after the first cycle of WL and weight regain, the participants were involved in a second identical 30-day diet-induced WL, followed by a last *ad libitum* EI period of 106 days. In this second cycle of WL and follow-up, female participants lost a lower proportion of FM compared to the first WL period, and regained 95% of FM, suggesting a potential effect of repeated cycles of WL and weight regain (Kajioaka et al. 2002). In our study, although the participants seem to preserve FM loss and regain only LBM, the short-term follow-up (*i.e.*, 1-month) limits the assumptions regarding the evolution of body composition after WL and a longer follow-up period may be necessary to highlight a recovery of FM in the participants regaining BW.

The present results have to be interpreted in light of some limitations. First, due to the design, we did not assess experimental visits in the participants who did not reach the target WL, limiting our conclusions on the potential physiological adaptations related to the high dropout rate observed. However, all participants completing the WL visits achieved a

similar and accurate relative WL of 3% and 6%, which allowed us to compare the adaptations in function of the degree of WL, but which also generated differences in absolute BW loss and WL duration. Then, to assess body composition by DXA, hydration of FFM was assumed to be constant, which is not the case in our study. Given that total body water has significantly increased at all points compared to baseline, there may have been a potential underestimation of FFM loss. Finally, the heterogeneity of BW variations and dietary profile during the follow-up limits our investigations and conclusions on the pattern of body composition recovery after WL. However, this design is close to ecological conditions, in which people follow a supervised behavioural dietary intervention and some continue or not the diet in autonomy after.

To conclude, a 3% and 6% WL induced by a moderate calorie restriction in NW male and female individuals generated a significant loss of both FM and FFM tissues. Initial body composition characteristics played a role in this pattern of changes in response to WL. Furthermore, while body composition changes were not influenced by rate of WL or WL duration, higher levels of daily MVPA seemed attenuate the appendicular LBM loss observed at 6% WL. This depletion of active tissue could be associated with compensatory adaptations favouring weight regain. One month after WL, the participants who desired to stop the diet after the intervention (self-declared) were those who partly regained BW. Interestingly, only LBM was significantly recovered after this short-term period, dismissing, at first sight, the risk of major FM regain following WL. Importantly, the influence of hormonal status (e.g., sex, hormonal contraceptive use in women) in terms of body composition may affect the pattern of FM and LBM changes during WL and could be an important aspect to consider in further analyses among NW individuals.

References

- Anon. 1998. « Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(4):899-917. doi: 10.1093/ajcn/68.4.899.
- Anon. s. d. « Programme National Nutrition Santé 2019-2023 ».
- Ashtary-Larky, Damoon, Reza Bagheri, Amir Abbasnezhad, Grant M. Tinsley, Meysam Alipour, et Alexei Wong. 2020. « Effects of Gradual Weight Loss v. Rapid Weight Loss on Body Composition and RMR: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *British Journal of Nutrition* 124(11):1121-32. doi: 10.1017/S000711452000224X.
- Ashtary-Larky, Damoon, Matin Ghanavati, Nasrin Lamuchi-Deli, Seyedeh Arefeh Payami, Sara Alavi-Rad, Mehdi Boustaninejad, Reza Afrisham, Amir Abbasnezhad, et Meysam Alipour. 2017. « Rapid Weight Loss vs. Slow Weight Loss: Which Is More Effective on Body Composition and Metabolic Risk Factors? » *International Journal of Endocrinology and Metabolism* 15(3):e13249. doi: 10.5812/ijem.13249.
- Bagheri, Reza, Damoon Ashtary-Larky, Bradley T. Elliott, Darryn S. Willoughby, Mehdi Kargarfard, Meysam Alipour, Nasrin Lamuchi-Deli, Wesam Kooti, Omid Asbaghi, et Alexei Wong. 2023. « The Effects of Gradual vs. Rapid Weight Loss on Serum Concentrations of Myokines and Body Composition in Overweight and Obese Females ». *Archives of Physiology and Biochemistry* 129(3):821-28. doi: 10.1080/13813455.2021.1874020.
- Bagot, Sarah, Léna Pélissier, Bruno Pereira, Emilie Chanséaume Bussiere, Martine Duclos, Abdul Dulloo, Jennifer Miles-Chan, Keyne Charlot, Yves Boirie, David Thivel, et Laurie Isacco. 2023. « Weight Regain, Body Composition, and Metabolic Responses to Weight Loss in Weight Cycling Athletes: A Systematic Review and Meta-Analyses ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* e13658. doi: 10.1111/obr.13658.
- Beavers, Kristen M., Mary F. Lyles, Cralen C. Davis, Xuewen Wang, Daniel P. Beavers, et Barbara J. Nicklas. 2011. « Is lost lean mass from intentional weight loss recovered during weight regain in postmenopausal women?123 ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 94(3):767-74. doi: 10.3945/ajcn.110.004895.
- Casanova, Nuno, Kristine Beaulieu, Graham Finlayson, et Mark Hopkins. 2019. « Metabolic Adaptations during Negative Energy Balance and Their Potential Impact on Appetite and Food Intake ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 78(3):279-89. doi: 10.1017/S0029665118002811.
- Choi, Leena, Suzanne Capen Ward, John F. Schnelle, et Maciej S. Buchowski. 2012. « Assessment of Wear/Nonwear Time Classification Algorithms for Triaxial Accelerometer ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 44(10):2009-16. doi: 10.1249/MSS.0b013e318258cb36.
- Dabas, Jyoti, S. Shunmukha Priya, Akshay Alawani, et Praveen Budhrani. 2024. « What Could Be the Reasons for Not Losing Weight Even after Following a Weight Loss

- Program?» *Journal of Health, Population, and Nutrition* 43(1):37. doi: 10.1186/s41043-024-00516-4.
- Das, Sai Krupa, Susan B. Roberts, Manjushri V. Bhapkar, Dennis T. Villareal, Luigi Fontana, Corby K. Martin, Susan B. Racette, Paul J. Fuss, William E. Kraus, William W. Wong, Edward Saltzman, Carl F. Pieper, Roger A. Fielding, Ann V. Schwartz, Eric Ravussin, Leanne M. Redman, et CALERIE-2 Study Group. 2017. « Body-Composition Changes in the Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE)-2 Study: A 2-y Randomized Controlled Trial of Calorie Restriction in Nonobese Humans ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 105(4):913-27. doi: 10.3945/ajcn.116.137232.
- Dulloo, A. G. 1998. « Partitioning between Protein and Fat during Starvation and Refeeding: Is the Assumption of Intra-Individual Constancy of P-Ratio Valid? » *The British Journal of Nutrition* 79(1):107-13. doi: 10.1079/bjn19980015.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et L. Girardier. 1996. « Autoregulation of Body Composition during Weight Recovery in Human: The Minnesota Experiment Revisited ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 20(5):393-405.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et L. Girardier. 1997. « Poststarvation Hyperphagia and Body Fat Overshooting in Humans: A Role for Feedback Signals from Lean and Fat Tissues ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 65(3):717-23. doi: 10.1093/ajcn/65.3.717.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. L. Miles-Chan, et Y. Schutz. 2017. « Passive and Active Roles of Fat-Free Mass in the Control of Energy Intake and Body Composition Regulation ». *European Journal of Clinical Nutrition* 71(3):353-57. doi: 10.1038/ejcn.2016.256.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. P. Montani, et Y. Schutz. 2015. « How Dieting Makes the Lean Fatter: From a Perspective of Body Composition Autoregulation through Adipostats and Proteinstats Awaiting Discovery ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:25-35. doi: 10.1111/obr.12253.
- Dulloo, Abdul G. 2021. « Physiology of Weight Regain: Lessons from the Classic Minnesota Starvation Experiment on Human Body Composition Regulation ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 2:e13189. doi: 10.1111/obr.13189.
- Dulloo, Abdul G., Jennifer L. Miles-Chan, et Yves Schutz. 2018. « Collateral Fattening in Body Composition Autoregulation: Its Determinants and Significance for Obesity Predisposition ». *European Journal of Clinical Nutrition* 72(5):657-64. doi: 10.1038/s41430-018-0138-6.
- van Eys, J. 1985. « Nutrition and Cancer: Physiological Interrelationships ». *Annual Review of Nutrition* 5:435-61. doi: 10.1146/annurev.nu.05.070185.002251.
- Forbes, G. B. 1987. « Lean Body Mass-Body Fat Interrelationships in Humans ». *Nutrition Reviews* 45(8):225-31. doi: 10.1111/j.1753-4887.1987.tb02684.x.
- Friedl, K. E., R. J. Moore, R. W. Hoyt, L. J. Marchitelli, L. E. Martinez-Lopez, et E. W. Askew. 2000. « Endocrine Markers of Semistarvation in Healthy Lean Men in a Multistressor

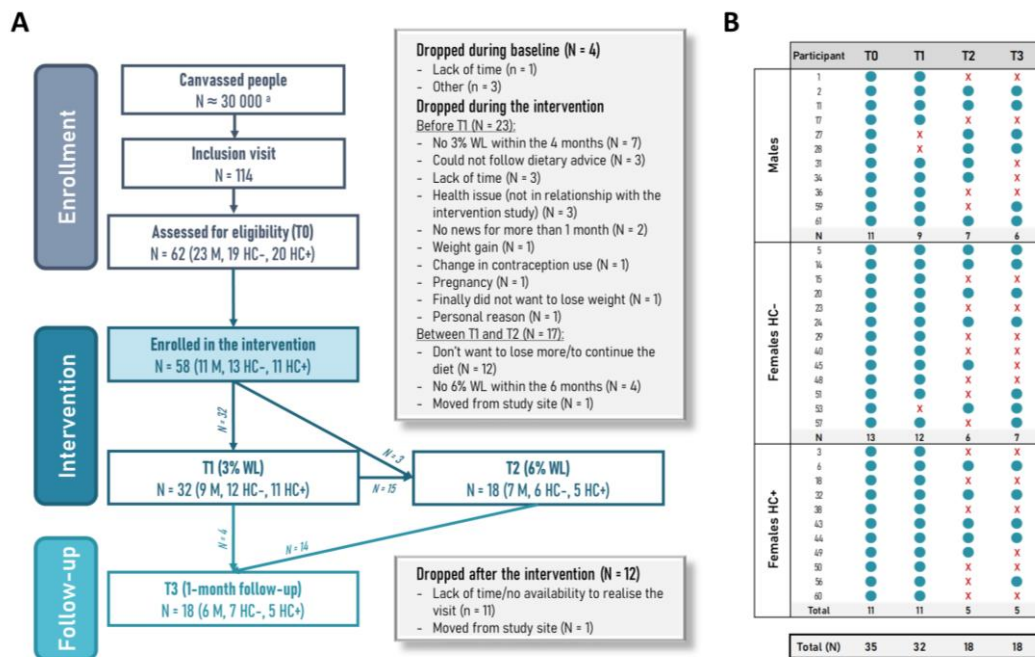
- Environment ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 88(5):1820-30. doi: 10.1152/jappl.2000.88.5.1820.
- Fuller, N. J., M. A. Laskey, et M. Elia. 1992. « Assessment of the Composition of Major Body Regions by Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), with Special Reference to Limb Muscle Mass ». *Clinical Physiology (Oxford, England)* 12(3):253-66. doi: 10.1111/j.1475-097x.1992.tb00831.x.
- Garthe, Ina, Truls Raastad, Per Egil Refsnes, Anu Koivisto, et Jorunn Sundgot-Borgen. 2011. « Effect of Two Different Weight-Loss Rates on Body Composition and Strength and Power-Related Performance in Elite Athletes ». *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 21(2):97-104. doi: 10.1123/ijsnem.21.2.97.
- Glickman, Scott G., Charles S. Marn, Mark A. Supiano, et Donald R. Dengel. 2004. « Validity and Reliability of Dual-Energy X-Ray Absorptiometry for the Assessment of Abdominal Adiposity ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 97(2):509-14. doi: 10.1152/japplphysiol.01234.2003.
- Hawkins, Lily K., Lorna Burns, Dawn Swancutt, Shokraneh Moghadam, Jonathan Pinkney, Mark Tarrant, et PROGROUP Programme Team. 2024. « Which Components of Behavioral Weight Management Programs Are Essential for Weight Loss in People Living with Obesity? A Rapid Review of Systematic Reviews ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* e13798. doi: 10.1111/obr.13798.
- Heyman, M. B., V. R. Young, P. Fuss, R. Tsay, L. Joseph, et S. B. Roberts. 1992. « Underfeeding and Body Weight Regulation in Normal-Weight Young Men ». *The American Journal of Physiology* 263(2 Pt 2):R250-257. doi: 10.1152/ajpregu.1992.263.2.R250.
- Heymsfield, S. B., M. C. C. Gonzalez, W. Shen, L. Redman, et D. Thomas. 2014. « Weight Loss Composition Is One-Fourth Fat-Free Mass: A Critical Review and Critique of This Widely Cited Rule ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 15(4):310-21. doi: 10.1111/obr.12143.
- Heymsfield, Steven B., Shengping Yang, Cassidy McCarthy, Jasmin B. Brown, Corby K. Martin, Leanne M. Redman, Eric Ravussin, Wei Shen, Manfred J. Müller, et Anja Bosity-Westphal. 2024. « Proportion of Caloric Restriction-Induced Weight Loss as Skeletal Muscle ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 32(1):32-40. doi: 10.1002/oby.23910.
- Isacco, Laurie, Pascale Duche, David Thivel, Anne Meddahi-Pelle, Sophie Lemoine-Morel, Martine Duclos, et Nathalie Boisseau. 2013. « Fat Mass Localization Alters Fuel Oxidation during Exercise in Normal Weight Women ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 45(10):1887-96. doi: 10.1249/MSS.0b013e3182935fe3.
- Jacquet, Philippe, Yves Schutz, Jean-Pierre Montani, et Abdul Dulloo. 2020. « How Dieting Might Make Some Fatter: Modeling Weight Cycling toward Obesity from a Perspective of Body Composition Autoregulation ». *International Journal of Obesity (2005)* 44(6):1243-53. doi: 10.1038/s41366-020-0547-1.
- Jensen, Michael D., Donna H. Ryan, Caroline M. Apovian, Jamy D. Ard, Anthony G. Comuzzie, Karen A. Donato, Frank B. Hu, Van S. Hubbard, John M. Jakicic, Robert F. Kushner, Catherine M. Loria, Barbara E. Millen, Cathy A. Nonas, F. Xavier Pi-Sunyer,

- June Stevens, Victor J. Stevens, Thomas A. Wadden, Bruce M. Wolfe, et Susan Z. Yanovski. 2014. « 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society ». *Journal of the American College of Cardiology* 63(25, Part B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.
- Johnstone, Alexandra M., Sandra D. Murison, Jackie S. Duncan, Kellie A. Rance, et John R. Speakman. 2005. « Factors Influencing Variation in Basal Metabolic Rate Include Fat-Free Mass, Fat Mass, Age, and Circulating Thyroxine but Not Sex, Circulating Leptin, or Triiodothyronine ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 82(5):941-48. doi: 10.1093/ajcn/82.5.941.
- Julia, Chantal, Sandrine Péneau, Valentina A. Andreeva, Caroline Méjean, Léopold Fezeu, Pilar Galan, et Serge Hercberg. 2014. « Weight-Loss Strategies Used by the General Population: How Are They Perceived? » *PLoS ONE* 9(5):e97834. doi: 10.1371/journal.pone.0097834.
- Kajioka, Taeko, Shigeki Tsuzuku, Hiroshi Shimokata, et Yuzo Sato. 2002. « Effects of Intentional Weight Cycling on Non-Obese Young Women ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 51(2):149-54. doi: 10.1053/meta.2002.29976.
- Kim, Ju Young. 2021. « Optimal Diet Strategies for Weight Loss and Weight Loss Maintenance ». *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 30(1):20-31. doi: 10.7570/jomes20065.
- Kozey-Keadle, Sarah, Amanda Libertine, Kate Lyden, John Staudenmayer, et Patty S. Freedson. 2011. « Validation of Wearable Monitors for Assessing Sedentary Behavior ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 43(8):1561-67. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820ce174.
- Kruger, Judy, Deborah A. Galuska, Mary K. Serdula, et Deborah A. Jones. 2004. « Attempting to Lose Weight: Specific Practices among U.S. Adults ». *American Journal of Preventive Medicine* 26(5):402-6. doi: 10.1016/j.amepre.2004.02.001.
- McCarthy, David, et Aloys Berg. 2021. « Weight Loss Strategies and the Risk of Skeletal Muscle Mass Loss ». *Nutrients* 13(7):2473. doi: 10.3390/nu13072473.
- Mikolajczyk, Rafael T., Annette E. Maxwell, Walid El Ansari, Christiane Stock, Janina Petkeviciene, et Francisco Guillen-Grima. 2010. « Relationship between Perceived Body Weight and Body Mass Index Based on Self- Reported Height and Weight among University Students: A Cross-Sectional Study in Seven European Countries ». *BMC Public Health* 10:40. doi: 10.1186/1471-2458-10-40.
- Montani, J. P., Y. Schutz, et A. G. Dulloo. 2015. « Dieting and Weight Cycling as Risk Factors for Cardiometabolic Diseases: Who Is Really at Risk? » *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:7-18. doi: 10.1111/obr.12251.
- Moriguti, J. C., S. K. Das, E. Saltzman, A. Corrales, M. A. McCrory, A. S. Greenberg, et S. B. Roberts. 2000. « Effects of a 6-Week Hypocaloric Diet on Changes in Body Composition, Hunger, and Subsequent Weight Regain in Healthy Young and Older

- Adults ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 55(12):B580-587. doi: 10.1093/gerona/55.12.b580.
- Müller, Manfred James, Janna Enderle, Maryam Pourhassan, Wiebke Braun, Benjamin Eggeling, Merit Lagerpusch, Claus-Christian Glüer, Joseph J. Kehayias, Dieter Kiosz, et Anja Bosy-Westphal. 2015. « Metabolic Adaptation to Caloric Restriction and Subsequent Refeeding: The Minnesota Starvation Experiment Revisited ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 102(4):807-19. doi: 10.3945/ajcn.115.109173.
- Pélessier, Léna, Sarah Bagot, Jennifer Lynn Miles-Chan, Bruno Pereira, Yves Boirie, Martine Duclos, Abdul Dulloo, Laurie Isacco, et David Thivel. 2023. « Is Dieting a Risk for Higher Weight Gain in Normal-Weight Individual? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Nutrition* 130(7):1190-1212. doi: 10.1017/S0007114523000132.
- Pietiläinen, K. H., S. E. Saarni, J. Kaprio, et A. Rissanen. 2012. « Does Dieting Make You Fat? A Twin Study ». *International Journal of Obesity (2005)* 36(3):456-64. doi: 10.1038/ijo.2011.160.
- Santos, I., F. F. Sniehotta, M. M. Marques, E. V. Carraça, et P. J. Teixeira. 2017. « Prevalence of Personal Weight Control Attempts in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 18(1):32-50. doi: 10.1111/obr.12466.
- Sasaki, Jeffer E., Dinesh John, et Patty S. Freedson. 2011. « Validation and Comparison of ActiGraph Activity Monitors ». *Journal of Science and Medicine in Sport* 14(5):411-16. doi: 10.1016/j.jsams.2011.04.003.
- Scalfi, L., A. Polito, L. Bianchi, M. Marra, A. Caldara, E. Nicolai, et F. Contaldo. 2002. « Body Composition Changes in Patients with Anorexia Nervosa after Complete Weight Recovery ». *European Journal of Clinical Nutrition* 56(1):15-20. doi: 10.1038/sj.ejcn.1601290.
- Stiegler, Petra, et Adam Cunliffe. 2006. « The Role of Diet and Exercise for the Maintenance of Fat-Free Mass and Resting Metabolic Rate during Weight Loss ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 36(3):239-62. doi: 10.2165/00007256-200636030-00005.
- Stubbs, R. James, M. Hopkins, G. S. Finlayson, C. Duarte, C. Gibbons, et J. E. Blundell. 2018. « Potential Effects of Fat Mass and Fat-Free Mass on Energy Intake in Different States of Energy Balance ». *European Journal of Clinical Nutrition* 72(5):698-709. doi: 10.1038/s41430-018-0146-6.
- Stubbs, R. James, et Jake Turicchi. 2021. « From Famine to Therapeutic Weight Loss: Hunger, Psychological Responses, and Energy Balance-Related Behaviors ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 2:e13191. doi: 10.1111/obr.13191.
- Thivel, D., L. Metz, V. Julian, L. Isacco, J. Verney, G. Ennequin, K. Charlot, K. Beaulieu, G. Finlayson, et J. A. King. 2021. « Diet- but Not Exercise-Induced Iso-Energetic Deficit Induces Compensatory Appetitive Responses ». *European Journal of Clinical Nutrition*. doi: 10.1038/s41430-020-00853-7.

- Tudor-Locke, Catrine, Sarah M. Camhi, et Richard P. Troiano. 2012. « A Catalog of Rules, Variables, and Definitions Applied to Accelerometer Data in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006 ». *Preventing Chronic Disease* 9:E113. doi: 10.5888/pcd9.110332.
- Yaemsiri, S., M. M. Slining, et S. K. Agarwal. 2011. « Perceived Weight Status, Overweight Diagnosis, and Weight Control among US Adults: The NHANES 2003-2008 Study ». *International Journal of Obesity (2005)* 35(8):1063-70. doi: 10.1038/ijo.2010.229.
- Zhong, Yongqi, F. Hunter McGuire, et Alexis E. Duncan. 2022. « Who Is Trying to Lose Weight? Trends and Prevalence in Past-Year Weight Loss Attempts among US Adults 1999-2018 at the Intersection of Race/Ethnicity, Gender, and Weight Status ». *Eating Behaviors* 47:101682. doi: 10.1016/j.eatbeh.2022.101682.

Supplementary files



Supplementary file 1. Flow chart (A) and individual visits realized by the participants (B) in the NUTRILEX study.

After a baseline visit (T0), normal-weight male and female participants were enrolled in a dietary intervention to lose 3% (T1 visit) and 6% (T2 visit) of their initial body weight, in a maximum period of 4 and 6 months from the beginning of the intervention, respectively. The T3 visit was proposed (optional visit) one month after the end of the dietary intervention, 11 months in which the participants were free to change their daily life energy intake, sedentary and physical activity levels. HC-: females not using hormonal contraceptive, HC+: females using hormonal contraceptive (only oral contraceptive), M: males, WL: weight loss. a: crude estimation.

Supplementary file 2. Daily energy and macronutrient intake before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 30)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p-value</i>
EI (kcal.day ⁻¹)	1865 ± 521	1414 ± 485 ***	1421 ± 392 ***	1663 ± 448 **	< 0.001
Fat intake (g.day ⁻¹)	78 ± 25	61 ± 23 ***	61 ± 18 **	75 ± 20	< 0.001
CHO intake (g.day ⁻¹)	199 ± 60	134 ± 54 ***	135 ± 44 ***	165 ± 56 *** @	< 0.001
Protein intake (g.day ⁻¹)	74 ± 25	68 ± 23	68 ± 21	69 ± 21	0.06
Fat intake (%)	39 ± 6	41 ± 6	40 ± 5	42 ± 5 *	0.05
CHO intake (%)	45 ± 7	39 ± 5 ***	39 ± 5 ***	41 ± 5 *	< 0.001
Protein intake (%)	17 ± 4	21 ± 4 ***	20 ± 4 ***	17 ± 4 μ	< 0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. CHO: carbohydrate, EI: energy intake. *P-values* in bold are < 0.05. If omnibus *p-value* is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001, compared to T0; μ *p* < 0.01 compared to T1; @ *p* < 0.08, μ *p* < 0.05, compared to T2.

**ÉTUDE 2 - RESTRICTION CALORIQUE ET
ADAPTATIONS ÉNERGÉTIQUES CHEZ L'ADULTE
NORMO-PONDÉRÉ**

Energetic adaptations at rest and during a low-intensity exercise in response to moderate calorie restriction-induced weight loss and 1-month follow-up in normal-weight adults.

Léna Pélissier ¹, Inès Ramos ², Bruno Pereira ², Jennifer Miles-Chan ³, Abdul Dulloo ⁴, Yves Boirie ⁵, Martine Duclos ^{6,7,8}, David Thivel ^{1,6,8}, & Laurie Isacco ¹.

¹ Clermont Auvergne University, UPR 3533, Laboratory of the Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

² Biostatistics Unit, DRCl, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

³ Human Nutrition Unit, School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

⁴ Department of Endocrinology, Metabolism and Cardiovascular System, Faculty of Science and Medicine, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

⁵ Department of Human Nutrition, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

⁶ Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS), Faculty of Medicine, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

⁷ Department of Sport Medicine and Functional Explorations, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

⁸ International Research Chair Health in Motion, Clermont Auvergne University Foundation, Clermont-Ferrand, France

Keywords: lean people, diet, physical activity, energy expenditure, substrate oxidation.

Abstract

Despite a considerable prevalence of normal-weight individuals engaged in dieting practices, energetic adaptations in response to weight loss are poorly studied in this population. The study aimed to examine the change in energy expenditure and substrate oxidation at rest and during exercise after a diet-induced weight loss and 1-month follow-up in normal-weight individuals. Thirty-five participants (11 males) completed 4 identical experimental visits: baseline (T0, n = 35), 3% weight loss (T1, n = 32), 6% weight loss (T2, n = 18), and 1-month follow-up (T3, n = 18). During each visit, calorimetry measurements were obtained during fasting and post-prandial (120 minutes) rested conditions, and a fasting 30-minute low-intensity walking exercise. There was no change in fasting rested metabolism. Post-prandial carbohydrate oxidation decreased, and fat oxidation increased (in absolute and %), at T1 and T2 ($p < 0.001$), but not T3, compared to T0. Exercise energy expenditure in absolute and relative to body weight and lean body mass decreased at all time points compared to T0 ($p < 0.001$). During exercise, there was a decrease in absolute carbohydrate oxidation at T1 and T2 ($p < 0.001$), while absolute fat oxidation was reduced at T3 ($p < 0.001$), compared to T0. Weight regain at T3 was associated with an increase in absolute carbohydrate oxidation during exercise ($p < 0.01$) and a decrease in relative fat oxidation at rest ($p < 0.05$) and during exercise ($p < 0.05$). The lower fat oxidation and higher energy efficiency during low-intensity exercise after a diet-induced weight loss in normal-weight individuals may promote long-term body weight and fat regain.

Introduction

Although there is a growing number of individuals engaging in weight loss (WL) strategies (Santos et al. 2017), a large majority of them experiences WL resistance and/or difficulties in maintaining a reduced body weight (BW) (Dabas et al. 2024; Kraschnewski et al. 2010). Compensatory mechanisms have been emphasized to explain both WL resistance and BW regain, involving increased signals driving appetite, as well as a decrease in non-resting and resting energy expenditure (REE) (Greenway 2015). These adaptations have been mostly described in the context of obesity management (Casanova et al. 2019), whereas they remain underexplored among normal-weight (NW) individuals (*i.e.*, body mass index (BMI) between 18.5 and 24.9 kg.m⁻²) despite their increasing engagement in dieting practices (Montani, Schutz, et Dulloo 2015). While the societal norms and pressure to leanness in our modern society are mainly advanced to explain this phenomenon (Mikolajczyk et al. 2010; Yaemsiri, Slining, et Agarwal 2011), diet-induced WL has been recently systematically reviewed and found to potentially favour subsequent BW (re)gain in NW people (Pélissier et al. 2023). The so-called “adaptive thermogenesis”, representing an energy efficiency unexplained by the body composition changes, and regularly observed in patients with obesity during WL (for review, see Nunes et al., 2022), has also been described in NW participants (Dulloo et Jacquet 1998; Müller et al. 2015). Some interventional studies observed a decrease in REE adjusted for fat-free mass (FFM) and fat mass (FM), or REE relative to FFM, after WL and even after BW recovery in NW males (Dulloo et Jacquet 1998; Heyman et al. 1992). Both animal and human studies have underlined the potential role of altered circulating hormones such as thyroid and leptin hormones (Bosy-Westphal et al. 2009; Rosenbaum et al. 2018), as well as cellular adaptations, for instance, a reduced skeletal muscle protein turnover (Calonne et al. 2019; Mauriège et al. 2013; Summermatter et al. 2008), to partly explain this “thrifty metabolism”.

Most of the currently available evidence regarding energy efficiency in response to WL is based on the exploration of fasting REE, whereas energetic adaptations have also been suggested to concern resting in post-prandial conditions (Bessard, Schutz, et Jéquier 1983; Roberts et al. 1996), as well as in the non-resting compartment (Dulloo et al. 2012; Müller et Bosy-Westphal 2013). Some exercise-related energy expenditure (EE) changes in response to WL have indeed been observed in both NW individuals and people with obesity (Nymo et al., 2018; Müller et al., 2015). Although the existence of energetic adaptations following WL seems supported by the actual literature, most of the results come from studies performed among patients with obesity, or using drastic energy deficit (e.g., semi-

starvation) when conducted in NW people (Dulloo et Jacquet 1998; Heyman et al. 1992; Müller et al. 2015; Roberts et al. 1996). There is today a need to better understand these compensatory adaptations in response to a moderate calorie restriction in NW individuals, considering the different components of daily EE, in order to prevent the potential adverse consequences related to WL in the absence of overweight or obesity.

Therefore, the main objective of the present study was to explore the energetic adaptations in fasting and post-prandial rested conditions, and during a low-intensity walking exercise, in response to diet-induced WL of 3% and 6% of initial BW and subsequent 1-month follow-up in healthy NW males and females. A second objective was to address the relationships between the changes in energy metabolism and the changes in BW, body composition, insulin and thyroid hormones concentrations in response to WL.

Methods

Population

The participants were recruited *via* advertisements within Clermont Auvergne University listing (France) and on social media. Male and female volunteers were included if they meet the following inclusion criteria: i) aged 18-40 years, ii) BMI between 18.5 and 24.9 kg.m⁻² since their adult life (*i.e.*, 18 y), iii) stable BW over, at least, the last 6 months (variation < 3% of BW), v) be free of any medications (except oral contraceptive use in females). The non-inclusion criteria were as follows: i) high levels of physical activity (> 5 hours of physical exercise per week), ii) comorbidities or pathologies that may interfere with study data, iii) individuals trying to lose BW or losing BW through diet and/or exercise at the time of inclusion or within the last six months, iv) pregnant or breastfeeding females, v) high and regular consumption of tobacco (> 5 cigarettes per day) or alcohol (> 10 standard glasses of alcohol per week), vi) diagnostic of eating disorders and, vii) change in contraceptive use within the last 6 months in females. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and all volunteers received information sheets and signed consent forms as requested by the national ethical authorities (RHPB 2022 DUCLOS 2022-A00527-36).

Experimental design

The present analysis displays the results of a broader project called the "NUTRILEX Study", which was previously described in **Study 1**. After a first inclusion visit to check all the inclusion and non-inclusion criteria, the participants joined the laboratory for 4 identical visits: at baseline (T0), and after 3% WL (T1), 6% WL (T2), and 1-month follow-up (T3). The 3% and 6% WL were achieved within a maximum of 4 and 6 months, respectively, through

a behavioural dietary intervention. From the inclusion until the end of the intervention, the participants were instructed not to change their physical activity level and sedentary behaviours and to weigh themselves regularly (every 2 to 4 days) at home, in the morning in fasted state. A research experimenter kept in regular contact with each participant to follow the WL evolution and planned the T1 and T2 visits when the target BW was achieved. The day before each visit, the participants were instructed to avoid any high-intensity and/or unhabitual physical activity and to follow their usual diet, which was verified by the experimenter before starting each session. They joined the laboratory at 7:15 a.m., after, at least, a 10-hour overnight fast, and by favouring passive transport (e.g., car, urban transport) and avoiding active one (e.g., walking, cycling) for more than 10 minutes. First, anthropometric measurements and assessment of total body water using bioimpedance were performed. Fasting metabolism at rest was then assessed for 20 minutes during which respiratory gas exchanges were continuously measured using gas analysers. At 8:15 a.m., the participants had to perform a 30-minute low-intensity walking exercise on a treadmill, during which respiratory gas exchanges were also continuously measured. At 9 a.m., a standardized and calibrated 500-kcal breakfast (11% protein, 59% carbohydrate [CHO], 30% fat) was served and the participants were instructed to eat the whole meal within 30 minutes. Respiratory gas exchange assessments were performed immediately after the meal ingestion for two hours post-meal. Finally, body composition was evaluated using Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). The day before or after the laboratory visit, the participants went to a biological laboratory for a blood sample in order to determine their glycemic, lipid, and thyroid profiles. The week following each experimental visit, physical activity level and sedentary behaviours were assessed by an actigraph for 7 consecutive days, and daily energy intake was measured using a 3-day food record. In addition, the desire to maintain the diet in autonomy (without supervision by the dietician or an experimenter) was assessed using a self-declared Likert scale from 1 to 5, with “not at all” and “fully” at the extremities, at the end of the WL intervention. In the present analysis, a score of 4 or 5 considered the participant as a diet “maintainer” (MT) while a score from 1 to 3 assumed the participant as a diet “non-maintainer” (NMT).

Dietary intervention

All the details of the behavioural dietary intervention are available in **Study 1**. Briefly, during appointments *via* videoconferencing, a dietician provided dietary advice and an individualized food plan to each participant, aimed to rebalance the diet. In terms of macronutrients, the food plan met the health recommendations of the French National

Nutrition Health Program (*Programme National Nutrition Santé 2019-2023*): 10-20% protein, 40-55% CHO, and 35-40% fat. The amount of protein was fixed at 1 g.kg⁻¹.day⁻¹ in function of the initial participants' BW. Moreover, the food plan provided an individual deficit from 200 to 500 kcal (~20% of energy deficit) in order to reach 0.5 to 1 kg of WL per week, as previously recommended (Anon 1998; Garthe et al. 2011).

After the last WL visit and the subsequent 1-week daily life measurements (accelerometer and food record), the supervised dietary intervention was stopped. For note, if a participant completed the T1 visit and finally did not want to continue the intervention until T2, the T3 visit was anyway proposed to him/her. In the follow-up analyses, time points were renamed as follows: baseline (T0), end of intervention (corresponding to T1 or T2 in function of each participant), and +1 month (T3). There was no contact between the participants and the laboratory personnel during the follow-up period, except to plan the experimental visit after one month.

Anthropometric and body composition measurements

Fasting BW and height were measured to the nearest 0.1 kg with a digital scale and the nearest 0.1 cm using a wall-mounted stadiometer, respectively, and BMI was calculated as BW (kg) divided by height squared (m²). Total body water was obtained by bioimpedance, after, at least, a 10-hour overnight fast, voided bladder, and without drinking water at least 2 hours before the visit (MC-780; Tanita Corporation of America, Inc, Arlington Heights, IL). Body composition (FM, lean body mass [LBM], and bone mineral content) was determined using DXA (QDR4500A scanner, Hologic, Waltham, MA, USA) and FFM was calculated as the sum of LBM and bone mineral content. The ratio between FFM change and total BW change ($\Delta\text{FFM}/\Delta\text{BW}$) was calculated for the variations from T0 to T1, T0 to T2, and end of intervention to +1 month.

Fasting and post-prandial rested metabolism

Fasting metabolism at rest was assessed after, at least, a 10-hour overnight fast, comfortably installed, in a semi-lying position, in a deckchair for 20 minutes. The participants were requested to stay calm, not speak, and avoid any movements or fidgeting. Similar conditions were applied to the 2-hour post-meal assessment period except that they watched a neutral film to limit weariness and boredom. Respiratory gas exchanges were continuously measured using gas analysers (MetaMax 3b, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany) throughout the fasting and post-prandial conditions.

Fasting low-intensity exercise

From 8:15 to 8:45 a.m., the participants performed a 30-minute low-intensity walking exercise on a treadmill in a fasted state. The walking speed was fixed at 4 km.h⁻¹ and respiratory gas exchanges were continuously measured using gas analysers (MetaMax 3b, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany) throughout the exercise bout. The rate of perceived exertion (RPE) was assessed in 10-minute intervals using the modified Borg scale (0-10) (Borg 1982; Haddad et al. 2013). The Borg scale allows the evaluation of the subjective perceived intensity during an exercise, with 0 being defined as no exertion, and 10 as maximal exertion.

Energy expenditure and substrate oxidation

Throughout the rested (fasting and post-prandial conditions) and exercise periods, oxygen consumption (VO₂) and carbon dioxide production (VCO₂) were continuously measured breath by breath through a mask connected to gas analysers (MetaMax 3b, Cortex Biophysik, Leipzig, Germany). EE (kcal.min⁻¹) was calculated as VO₂ × energy equivalent of oxygen. Fat and CHO oxidation rates were obtained according to the following equations (Péronnet et Massicotte 1991):

$$\text{CHO (mg.min}^{-1}\text{)} = 4.585 \times \text{VCO}_2 \text{ (ml.min}^{-1}\text{)} - 3.2255 \times \text{VO}_2 \text{ (ml.min}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Fat (mg.min}^{-1}\text{)} = 1.6946 \times \text{VO}_2 \text{ (ml.min}^{-1}\text{)} - 1.7012 \times \text{VCO}_2 \text{ (ml.min}^{-1}\text{)}$$

EE, CHO, and fat oxidation rates were expressed in absolute values and relative to BW and LBM. The relative contribution in percentage of fat and CHO oxidized to energy supply was calculated from absolute values in mg.min⁻¹. The net energy cost of walking (kcal.m⁻¹) during exercise was calculated as follows: [Exercise EE (kcal.min⁻¹) - REE (kcal.min⁻¹)] / Walking speed (m.s⁻¹); and was expressed in absolute value and relative to BW and LBM.

Calculations were performed: i) in fasting rested condition: on a 5-minute steady state after, at least, the first 5 minutes of measurement (Fullmer et al. 2015), ii) in post-prandial rested condition: on the last 2 minutes of each considered period (*i.e.*, 0-15, 15-30, 30-45, 45-60, 60-90, and 90-120 minutes post-meal), and iii) during exercise: for the total duration of exercise. Areas under the curve (AUC) for post-prandial EE (in kcal), as well as absolute fat and CHO oxidation (in mg), were calculated from 15 to 60 minutes, 15 to 90 minutes, and 15 to 120 minutes post-meal.

Biological measurements

The day before or after each experimental visit, participants went to a medical laboratory after, at least, a 12-hour fast overnight, for a blood sample. The latter was performed by an experienced nurse and plasma samples were then centrifuged, aliquoted, and stored at -80°C until analysis. Plasma glucose was assessed by the glucose oxidase method (GLUC HK Gen.3, Roche Diagnostic). Plasma triglycerides (TRIGL, Roche Diagnostic), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C Gen.4, Roche Diagnostic), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C Gen.3, Roche Diagnostic), total cholesterol (CHOL HiCo Gen 2., Roche Diagnostic), and fatty free acids (NEFA HR (2) R1 Set, Roche Diagnostic) were measured by an enzymatic method using commercial kits. Free triiodothyronine (FT3; FT3 G3 Elecsys E2G 300 V2, Roche Diagnostic), free thyroxine (FT4; FT4 G4 Elecsys E2G 300, Roche Diagnostic), and thyroid-stimulating hormone (TSH; Elecsys TSH Gen 2 E2G, Roche Diagnostic), as well as plasma insulin (Elecsys Insulin, Roche Diagnostic), were obtained from chemiluminescent immunoassay. The homeostasis model assessment (HOMA) was used to calculate insulin resistance (IR) as follows: $\text{HOMA-IR} = \text{fasting insulin } (\mu\text{U}\cdot\text{ml}^{-1}) \times \text{fasting glucose } (\text{mmol}\cdot\text{l}^{-1}) / 22.5$ (Matthews et al. 1985).

Free-living measurements

After each experimental visit, the participants completed a 3-day food record as previously detailed in **Study 1**. Overall, they were instructed to record in as much details as possible all the information related to the nature and quantity of everyday food and beverage consumed (except water). Total energy and macronutrient intake (absolute and relative) were calculated using the Nutrilog software (Version 3.20) (Nutrilog Europe Society, Marans, France), and the average of the three days was calculated for each participant at each time point evaluation.

In order to objectively control the physical activity and sedentary behaviours, participants had to wear continuously for 7 days an ActiGraph wGT3X-BT accelerometer (ActiGraph, Inc, Pensacola, FL) on the right hip. Data were collected at a frequency of 60 Hz and converted to counts per 60-second epoch using the manufacturer's software (ActiLife version 6.11.9). Non-wear time was defined as 90 minutes of 0 cpm with an allowance of 2 minutes of activity when it is placed between two 30-minute windows of 0 cpm (Choi et al. 2012). Sedentary behaviours were calculated with the vertical axis and physical activity with vector magnitude. Sedentary behaviours and moderate-to-vigorous intensity physical activity were defined as $< 150 \text{ counts}\cdot\text{min}^{-1}$ (Kozey-Keadle et al. 2011) and ≥ 2690

counts.min⁻¹ (Sasaki, John, et Freedson 2011), respectively, whereas light-intensity physical activity was obtained by subtracting the time spent in sedentary behaviours and data below 2690 counts.min⁻¹.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using Stata software (version 15; StataCorp, College Station, TX, USA) and Jamovi (version 2.3.28). All tests were two-sided with the type-I error set at 5%. Data were presented with mean \pm standard deviation. For all variables except post-prandial condition, longitudinal analyses were performed using mixed linear regression models to assess the effect of “intervention” (T0, T1, T2, and T3, as fixed covariate, and individuals as random effects). Post-prandial variables were evaluated in addition to the intervention using “intervention” (T0, T1, T2, and T3) and post-prandial “time” (15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes post-meal) and their interaction as fixed effects and individuals considered random effects, in a linear mixed model. The associations between changes in variables of energy metabolism (EE and substrate oxidation) and changes in BW, body composition, HOMA-IR, and insulin and thyroid concentrations were also assessed using Spearman’s correlation coefficients, for the following variations: i) T0 to T1, ii) T0 to T2, and iii) end of intervention to +1 month. The coefficients were interpreted as follows (absolute value): ≥ 0.70 (strong correlation), 0.50 to 0.69 (moderate correlation), 0.30 to 0.49 (low correlation), and 0.00 to 0.29 (no or negligible correlation). Unpaired T tests were performed to compare baseline characteristics and the variations from the end of intervention to +1 month between MT and NMT participants.

Results

Flow chart and main characteristics of the participants

The flow chart, details of the dropouts, and individual visits realized by the participants are available in **Supplementary file 1**. A total of 35 participants (11 males) lost BW until T1 or T2 visits. Thirty-two (9 males) and 18 (7 males) participants completed the T1 and T2 visits, respectively, while 18 participants (6 males) realized the T3 visit. Four participants stopped the intervention after T1 visit and completed the T3 visit one month after (**Supplementary file 1**). Two participants were unable to realize all the respiratory gas exchange measurements at T3, and one participant the post-prandial ones at T1, as they did not have any availability for a full morning experimental laboratory visit. One other

participant did not realize the exercise at T3 due to foot pain on the day of the visit and thus did not complete the post-prandial measurements following exercise.

The main results at baseline (T0) are presented for the 35 participants who realized the T1 and/or T2 visits (*i.e.*, end of intervention). At the inclusion, the mean age and BMI were 23.3 ± 3.8 years and 22.8 ± 1.9 kg.m⁻², respectively. Initial BW and body composition characteristics are available in **Table 1**.

Table 1. Body weight and body composition variables before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 32)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p</i> -value	ΔT1-T0	ΔT2-T0	ΔT3-T0	ΔT3-T2(T1)
BW (kg)	64.9 ± 8.7	63.0 ± 8.6 ***	63.0 ± 8.6 *** ααα	63.6 ± 7.6 *** α μμμ	< 0.001	-1.9 ± 0.6	-4.0 ± 0.8	-2.4 ± 1.7	0.9 ± 1.2
FM (%)	23.4 ± 5.8	22.5 ± 5.1 ***	22.2 ± 5.6 ***	21.6 ± 6.2 ***	< 0.001	-1.5 ± 1.4	-1.9 ± 1.4	-2.0 ± 1.3	-0.2 ± 0.8
FM (kg)	15.3 ± 3.4	14.2 ± 2.9 ***	14.0 ± 2.9 *** ααα	13.6 ± 3.4 *** £	< 0.001	-1.4 ± 0.9	-2.2 ± 1.0	-2.0 ± 1.0	0.1 ± 0.5
LBM (kg)	48.9 ± 9.2	48.0 ± 8.9 *	48.2 ± 9.5 *** αα	48.6 ± 9.1 μμ	< 0.001	-0.6 ± 1.2	-1.8 ± 1.2	-0.6 ± 1.6	1.0 ± 1.6
FFM (kg)	51.1 ± 9.4	50.1 ± 9.2 *	50.5 ± 9.7 *** αα	50.8 ± 9.3 μμ	< 0.001	-0.6 ± 1.2	-1.8 ± 1.2	-0.6 ± 1.6	0.9 ± 1.6
TBW (%)	54.6 ± 3.9	55.1 ± 3.7 ***	55.1 ± 3.4 ***	56.3 ± 4.8 *** £	< 0.001	0.8 ± 1.3	1.3 ± 1.2	0.8 ± 1.3	0.2 ± 1.0

Data are presented as mean ± standard deviation. BW: body weight, FFM: fat-free mass, FM: fat mass, LBM: lean body mass, TBW: total body water. *P*-values in bold are < 0.05. If omnibus *p*-value is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: * *p* < 0.05, *** *p* < 0.001 compared to T0; £ < 0.08, α *p* < 0.05, αα *p* < 0.01, ααα *p* < 0.001 compared to T1; μμ *p* < 0.01, μμμ *p* < 0.001 compared to T2.

Free-living measurements

Details of the energy and macronutrient intake are available in **Supplementary file 2**. Briefly, results showed a main intervention effect on daily energy intake (*p* < 0.001), with a decrease at T1 (-459 ± 437 kcal, *p* < 0.001), T2 (-489 ± 410 kcal, *p* < 0.001), and T3 (-300 ± 464 , *p* = 0.004) compared to baseline (T0), without any significant difference between the other time points. There was a main intervention effect on both absolute and relative fat and CHO intake, as well as relative protein intake, but no significant intervention effect was observed for absolute protein intake. CHO intake in absolute and percentage decreased at all time points compared to T0. Fat intake in absolute was only reduced at T1 and T2 compared to T0. Fat intake in percentage was higher at T3 compared to T0 while relative protein intake was reduced at T3 compared to T1 and T2, but not T0 (**Supplementary file 2**).

At T0, the average time spent in sedentary behaviours, low-intensity physical activity, and moderate-to-vigorous physical activity was 669 ± 87 min.day⁻¹, 172.0 ± 59.6 min.day⁻¹, and 348 ± 165 min.week⁻¹, respectively. There was no intervention effect on all sedentary and physical activity parameters through the WL intervention and during follow-up (data not shown).

Body weight and body composition

There was a main intervention effect on BW ($p < 0.001$), illustrating a decrease at T1 ($-3.0 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$), T2 ($-6.0 \pm 0.8\%$, $p < 0.001$), and T3 ($-3.7 \pm 2.6\%$, $p < 0.001$) compared to T0. BW at T2 ($p < 0.001$) and T3 ($p = 0.02$) was reduced compared to T1, while it was higher at T3 compared to T2 ($p < 0.001$) (**Table 1**). A main intervention effect for all body composition parameters was observed. Compared to T0, FM (kg and %) was reduced at T1 ($p < 0.001$), T2 ($p < 0.001$), and T3 ($p < 0.001$). While FM (kg) was lower at T1 compared to T2 ($p < 0.001$), there was no significant difference in FM (%) between these two visits ($p = 0.57$). FM (kg and %) at T3 was not significantly different compared to T1 and T2 (**Table 1**). Compared to baseline, LBM and FFM were reduced at T1 ($p = 0.04$) and T2 ($p < 0.001$), but not at T3 ($p = 0.17$ and $p = 0.15$, respectively). LBM was lower at T2 compared to T1 ($p = 0.002$) and T3 ($p = 0.005$). Total body water was significantly higher in all time points compared to T0 ($p < 0.001$).

Fasting rested metabolism

Absolute (**Figure 1.A**), as well as BW- and LBM-related REE (**Figure 1.B**) were similar throughout the study (**Supplementary file 3**). There was a main intervention effect on substrate oxidation (both in absolute and percentage). Post-hoc analyses showed no significant difference in these parameters at T0 compared to all the other time points. In contrast, there was an increase in the percentage of CHO oxidized and a concomitant decrease in the proportion of fat oxidized at T3 compared to T1 ($p = 0.006$) and T2 ($p = 0.04$) (**Figure 1.C**). Absolute CHO oxidation was higher at T3 compared to T1 ($p = 0.01$) and there was a marginal difference between T3 and T2 ($p = 0.06$) (**Figure 1.D**). Absolute fat oxidation decreased at T3 compared to T1 ($p = 0.02$) and T2 ($p = 0.04$). The difference between T1 and T3 persisted when fat oxidation was related to LBM ($p = 0.01$) (data not shown).

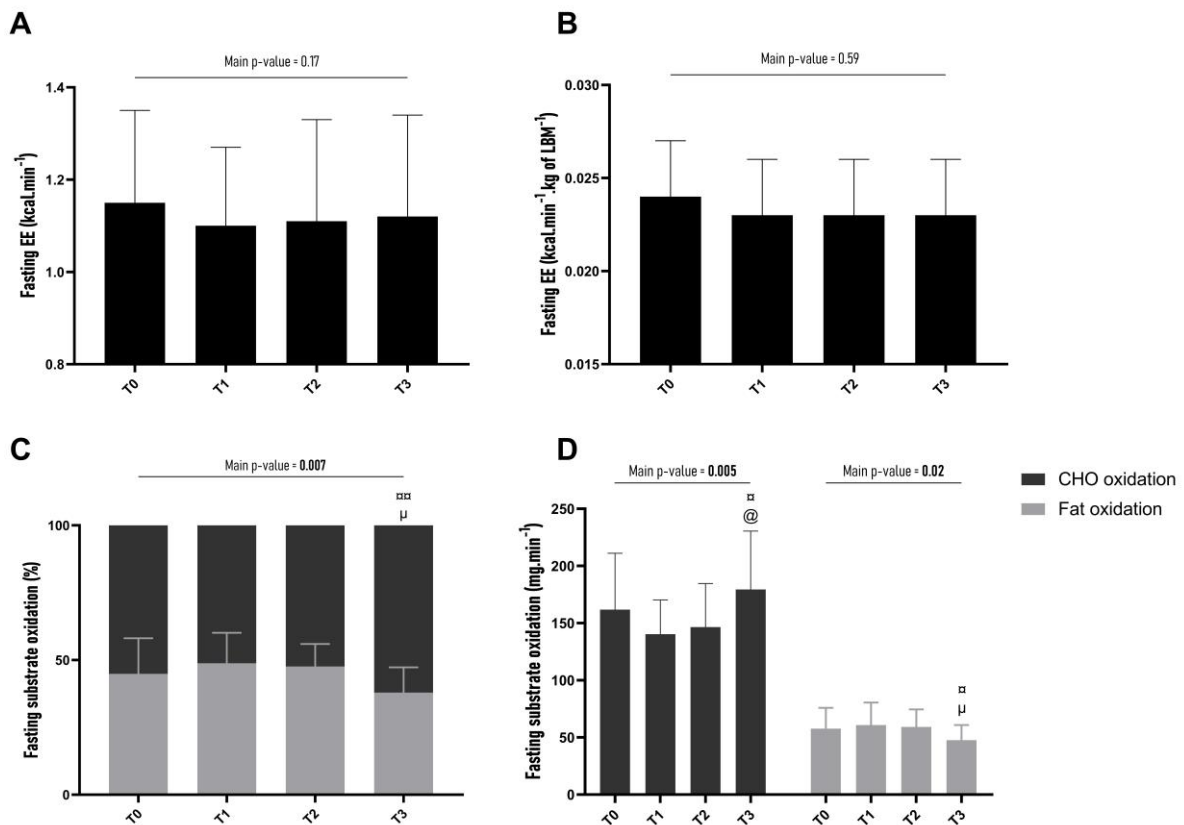


Figure 1. Absolute energy expenditure (A), lean body mass-related to energy expenditure (B), relative substrate oxidation to energy supply (C), and absolute substrate oxidation (D) in fasting rested condition before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

Data are presented as mean \pm standard deviation. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure, LBM: lean body mass. *P-values* in bold are < 0.05 . If omnibus *p-value* is < 0.05 , the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: α $p < 0.05$, $\alpha\alpha$ $p < 0.01$ compared to T1; @ $p < 0.08$, μ $p < 0.05$ compared to T2.

Post-prandial rested metabolism

There was a main time effect on absolute post-prandial EE ($p < 0.001$), percentage of substrate oxidized ($p = 0.02$), and absolute CHO oxidation ($p = 0.001$) (**Figure 2**). There was only a marginal time effect on post-prandial absolute fat oxidation ($p = 0.06$). A marginal intervention effect was observed on absolute post-prandial EE ($p = 0.051$) and post-hoc analyses showed a marginal difference between T0 and T2 visits ($p = 0.053$). A significant main intervention effect ($p < 0.001$) was found for post-prandial substrate oxidation, both in absolute and percentage (**Figure 2**). Compared to T0 and T3, absolute and relative CHO oxidation was lower at T1 ($p < 0.001$) and T2 ($p < 0.001$). It was also reduced at T2 compared to T1 ($p = 0.008$ and $p = 0.003$ for relative and absolute CHO oxidation, respectively). Compared to T0 and T3, relative and absolute fat oxidation was higher at T1 ($p < 0.001$) and T2 ($p < 0.001$) and was increased at T2 compared to T1 ($p = 0.008$ and $p = 0.03$ for relative

and absolute fat oxidation, respectively). There was no significant difference in substrate oxidation between T0 and T3. No significant interaction effect between post-meal timing and intervention was observed for all post-prandial variables.

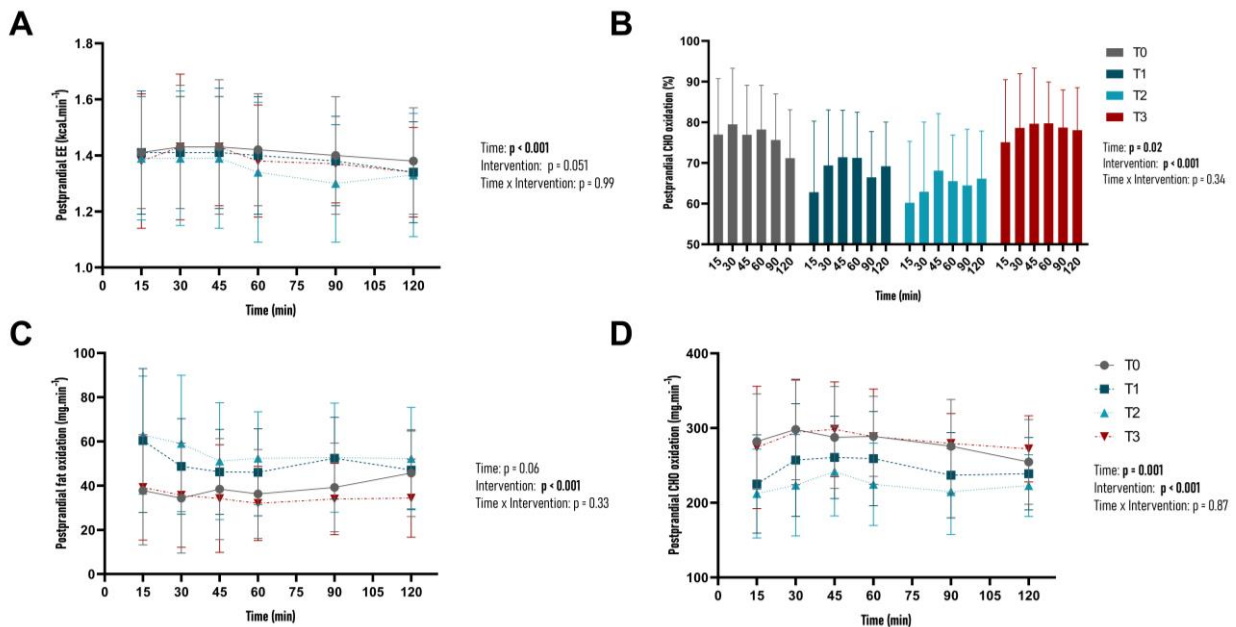


Figure 2. Absolute energy expenditure (A), relative carbohydrate oxidation to energy supply (B), absolute fat oxidation (C), and absolute carbohydrate oxidation (D) during post-prandial rested condition before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

Data are presented as mean \pm standard deviation. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure. *P-values* in bold are < 0.05 .

Fasting metabolism and rate of perceived exertion during exercise

There was a main intervention effect on exercise EE and net energy cost (in absolute and relative to BW and LBM values), illustrating a decrease in these variables at T1 ($p < 0.001$), T2 ($p < 0.001$), and T3 ($p < 0.001$) compared to T0 (**Supplementary file 3, Figure 3.A**). Absolute exercise EE was also lower at T3 compared to T1 ($p = 0.045$). The proportion of CHO oxidized during exercise, as well as absolute CHO oxidation and absolute CHO oxidation relative to LBM, were reduced at T1 and T2 compared to T0 and T3 (**Figure 3**). Results were similar for CHO oxidation relative to BW (data not shown). Although absolute fat oxidation was similar from T0 to T2, it was decreased at T3 compared to all the other time points ($p < 0.001$) (**Figure 3.C**). Results were similar for absolute fat oxidation relative to BW (data not shown) and LBM (**Figure 3.D**). For RPE, a main intervention effect (regardless of exercise timing) was also observed ($p < 0.001$), with a decrease in this variable at all time points compared to T0 ($p < 0.001$), and at T3 compared to T1 ($p = 0.002$) (**Supplementary file 3**).

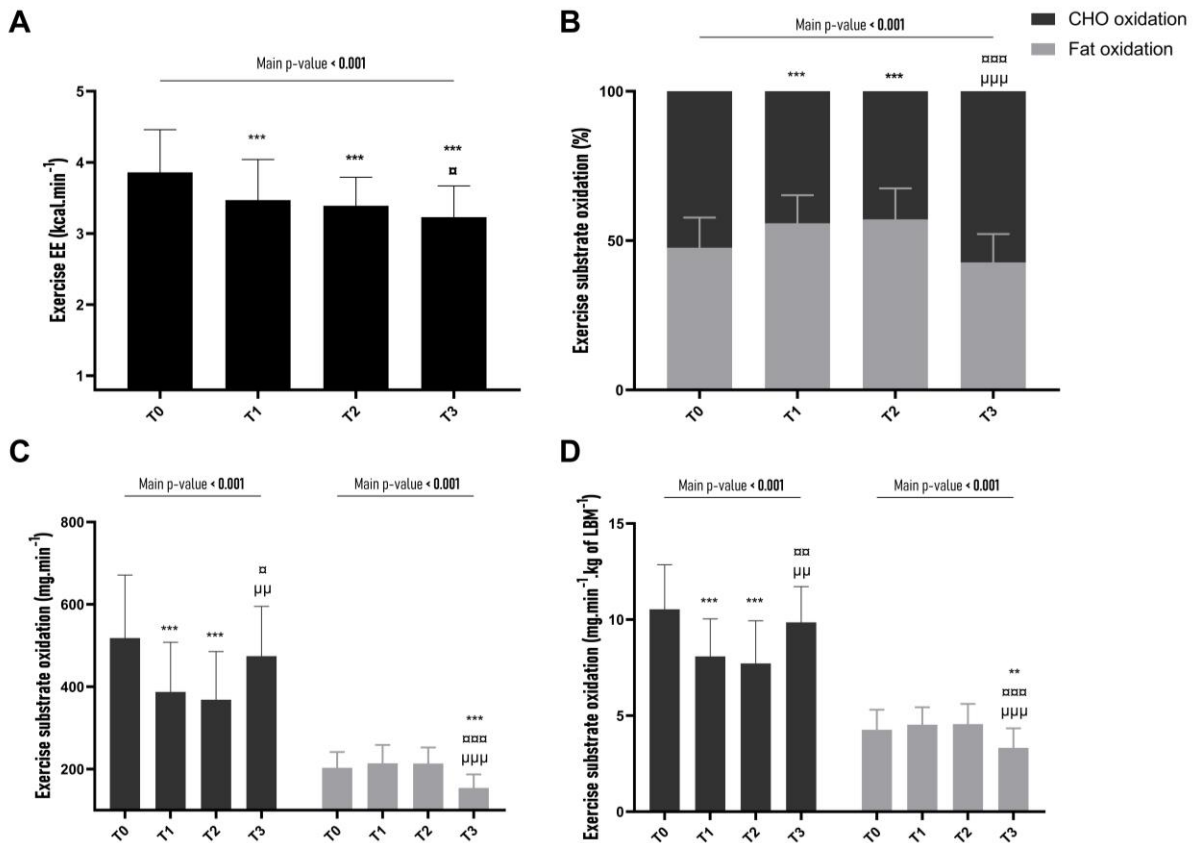


Figure 3. Absolute energy expenditure (A), relative substrate oxidation to energy supply (B), absolute substrate oxidation (C), and absolute substrate oxidation relative to lean body mass (D) during fasting 30-minute low-intensity walking exercise before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

Data are presented as mean \pm standard deviation. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure. *P-values* in bold are < 0.05 . If omnibus *p-value* is < 0.05 , the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to T0; α $p < 0.05$, $\alpha\alpha$ $p < 0.01$, $\alpha\alpha\alpha$ $p < 0.001$ compared to T1; $\mu\mu$ $p < 0.01$, $\mu\mu\mu$ $p < 0.001$ compared to T2.

Metabolic and thyroid profile

Data were missing for 2 participants at T1 and 2 participants at T3 because they were not available to collect the blood sample immediately before or after the day of the experimental laboratory visit. The metabolic and thyroid profile of the participants was similar throughout the intervention except the triglycerides, which were reduced at T2 compared to T0 ($p = 0.02$) (Table 2).

Table 2. Fasting metabolic and thyroid profile before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 30)	T2 (n = 18)	T3 (n = 16)	<i>p-value</i>
Glycemia (g.l ⁻¹)	0.87 ± 0.07	0.87 ± 0.06	0.87 ± 0.07	0.87 ± 0.07	0.90
Insulin (μU.ml ⁻¹)	7.15 ± 3.31	6.35 ± 2.78	6.38 ± 2.37	6.47 ± 2.48	0.49
HOMA-IR	1.54 ± 0.72	1.39 ± 0.67	1.38 ± 0.55	1.41 ± 0.58	0.59
Tot cholesterol (g.l ⁻¹)	1.83 ± 0.33	1.77 ± 0.28	1.79 ± 0.35	1.78 ± 0.34	0.09
Triglycerides (g.l ⁻¹)	0.76 ± 0.31	0.68 ± 0.23	0.64 ± 0.25 *	0.74 ± 0.23	0.02
HDL-cholesterol (g.l ⁻¹)	0.63 ± 0.13	0.63 ± 0.13	0.62 ± 0.14	0.63 ± 0.14	0.83
LDL-cholesterol (g.l ⁻¹)	1.08 ± 0.34	1.04 ± 0.28	1.09 ± 0.35	1.05 ± 0.33	0.32
FFA (mg.l ⁻¹)	111.1 ± 39.0	121.9 ± 47.4	128.7 ± 50.2	123.1 ± 54.6	0.56
Free T3 (ng.l ⁻¹)	3.39 ± 0.38	3.26 ± 0.37	3.34 ± 0.51	3.26 ± 0.51	0.18
Free T4 (ng.l ⁻¹)	1.26 ± 0.14	1.30 ± 0.19	1.34 ± 0.22	1.25 ± 0.19	0.12
TSH (mUI.l ⁻¹)	1.98 ± 1.15	1.99 ± 1.17	1.94 ± 1.51	2.28 ± 2.14	0.77

Data are presented as mean ± standard deviation. FFA: fatty-free acids, HDL: high-density lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, LDL: low-density lipoprotein, T3: triiodothyronine, T4: thyroxine, Tot: total, TSH: thyroid-stimulating hormone. *P-values* in bold are < 0.05. If omnibus *p-value* is < 0.05 the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols: * p < 0.05 compared to T0.

Associations between changes in variables of energy metabolism and changes in body weight, body composition, HOMA-IR, insulin and thyroid hormones concentrations

There were low-to-strong correlations between changes in fasting metabolism, both at rest and during exercise, and changes in BW and/or body composition from T0 to T1 (**Figure 4.A**) and from the end of intervention to +1 month (**Figure 4.C**), but not from T0 to T2 (**Figure 4.B**). There was not significant association between changes in post-prandial rested metabolism and BW or body composition variations (data not shown).

From T0 to T1, there were low-to-strong correlations between changes in variables of energy metabolism in all conditions and changes in insulin, HOMA-IR, and FT4 hormone variations (**Figure 5.A**). From T0 to T2, there was only a positive association between change in post-prandial CHO oxidation (120 AUC) and change in insulin concentration (**Figure 5.B**). There was no significant correlation for the changes from the end of intervention to 1-month follow-up (**Figure 5.C**).



Figure 4. Heat maps of Spearman's correlation coefficients between changes in fasting energy metabolism (at rest and during exercise) and changes in body weight and body composition from T0 to T1 (A, 3% weight loss), T0 to T2 (B, 6% weight loss), and the end of the intervention to T3 (C, 1-month follow-up) in normal-weight male and female individuals.

The exercise corresponds to 30-minute low-intensity walking bout on a treadmill at 4 km.h⁻¹. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure, EX: exercise, FFM: fat-free mass, FM: fat mass, LBM: lean body mass. [□] p < 0.08, * p < 0.05, ** p < 0.01.

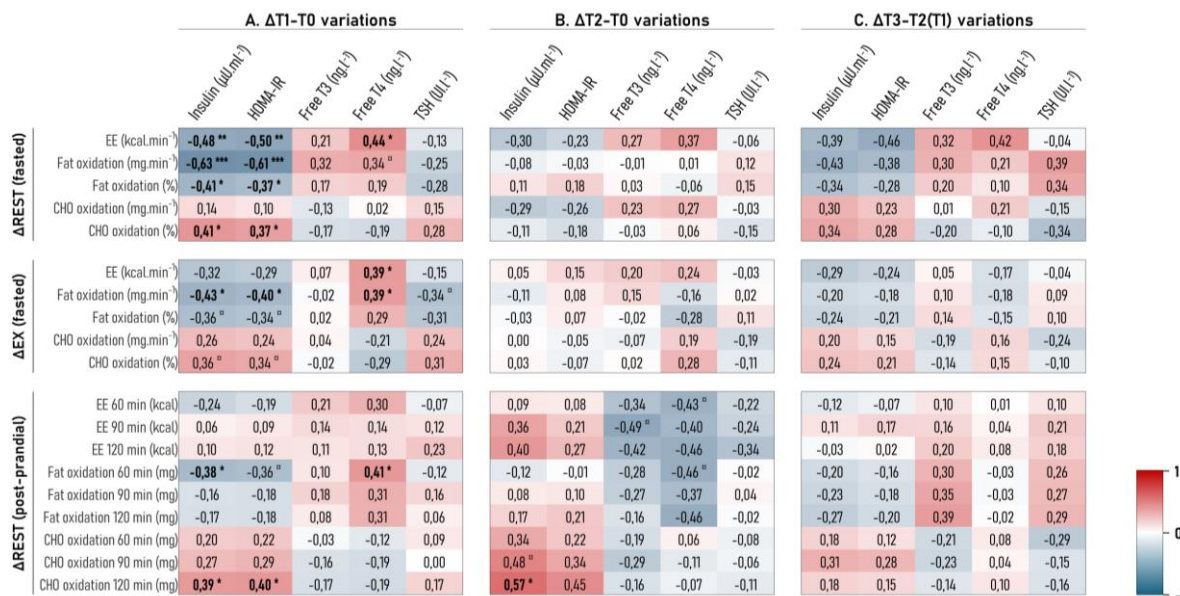


Figure 5. Heat maps of Spearman's correlation coefficients between changes in fasting (at rest and exercise) and post-prandial (at rest) energy metabolism and changes in HOMA-IR, insulin and thyroid profile from T0 to T1 (A, 3% weight loss), T0 to T2 (B, 6% weight loss), and the end of the intervention to T3 (C, 1-month follow-up) in normal-weight male and female individuals.

The exercise corresponds to 30-minute low-intensity walking bout on a treadmill at 4 km.h⁻¹. Measures of post-prandial metabolism correspond to the areas under the curve calculated from 0 to 60-, 90-, and 120-minute post-meal period. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure, EX: exercise, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, T3: triiodothyronine, T4: thyroxine, TSH: thyroid-stimulating hormone. [□] p < 0.08, * p < 0.05, ** p < 0.01.

Energy metabolism and metabolic and thyroid profiles after 1-month follow-up: an individualized approach

At the end of intervention, 9 participants (2 males) reported the desire to continue the diet in autonomy after the intervention (MT participants), while the 9 other participants (4 males) did not (MTN participants).

At +1 month, NMT participants regained a higher absolute BW (1.8 ± 0.8 versus 0.2 ± 1.2 kg, $p = 0.004$), percentage of BW (2.7 ± 1.2 versus $0.4 \pm 2.2\%$, $p = 0.004$), and LBM (1.8 ± 1.4 versus 0.1 ± 1.4 kg, $p = 0.01$) compared to MT. FM variations were similar between the subgroups in absolute (NMT: 0.1 ± 0.6 kg versus MT: 0.1 ± 0.4 kg, $p = 0.96$) and in percentage (NMT: $-0.4 \pm 0.9\%$ versus MT: $0.0 \pm 0.7\%$, $p = 0.23$). At baseline, all variables of energy metabolism, as well as metabolic and thyroid profiles, were similar in the two subgroups except a marginal difference for free fatty acid concentrations. From the end of the dietary intervention to 1-month follow-up, changes in fasting and post-prandial rested metabolism were similar between NMT and MT participants, except a marginal difference for a higher decrease in EE during post-prandial condition (AUC 90 minutes) in NMT (**Supplementary file 4**). The **Figure 6** presents the individual evolution of the fasting rested energy metabolism variables.

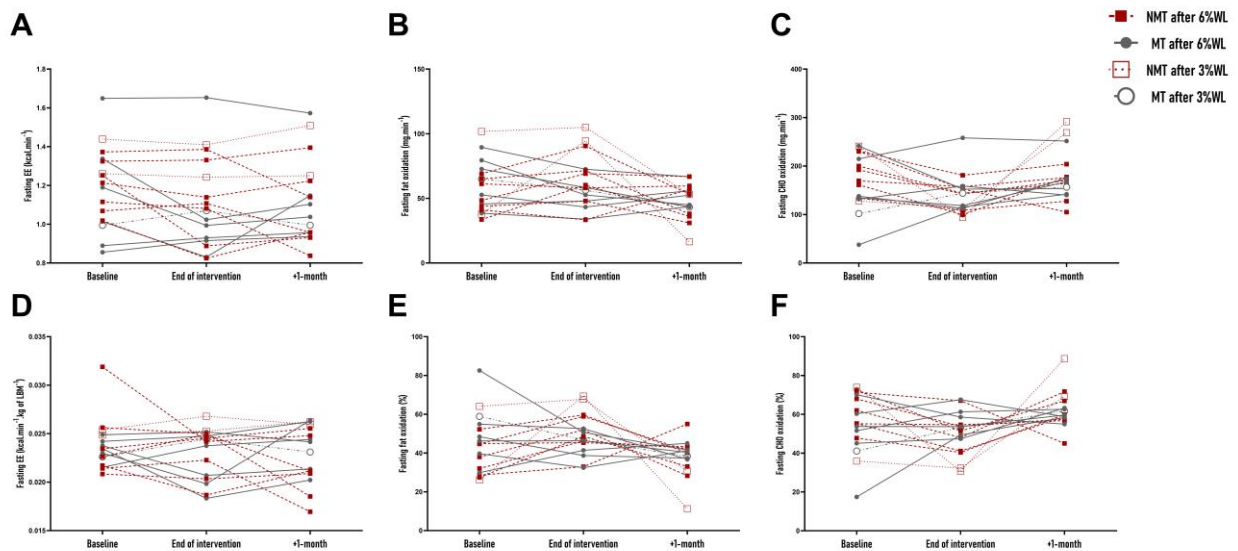


Figure 6. Individual evolution of energy expenditure (A), absolute fat oxidation (B), fat oxidation relative to energy supply (C), lean-body mass related-energy expenditure (D), absolute carbohydrate oxidation (E), and carbohydrate oxidation relative to energy supply (F) in fasting rested condition at baseline, after a diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up, in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

End of intervention corresponds to the visit realized after 3% ($n = 3$) or 6% ($n = 13$) weight loss (WL) induced by a dietary intervention. +1 month corresponds to the visit realized after a period of one month following the end of supervised dietary intervention. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure, LBM: lean body mass, MT: maintainer participants, NMT: non-maintainer participants.

During exercise, there was a higher increase in absolute CHO oxidation in NMT compared to MT participants (168 ± 129 versus 38 ± 62 mg.min⁻¹, $p = 0.03$), and a marginal difference for absolute CHO oxidation relative to BW and LBM in NMT participants at 1-month follow-up (**Supplementary file 4**). Individual evolution of fasting energy metabolism during exercise is available in **Figure 7**. Metabolic and thyroid profile variations at +1 month were not significantly different between the two subgroups (**Supplementary file 4**).

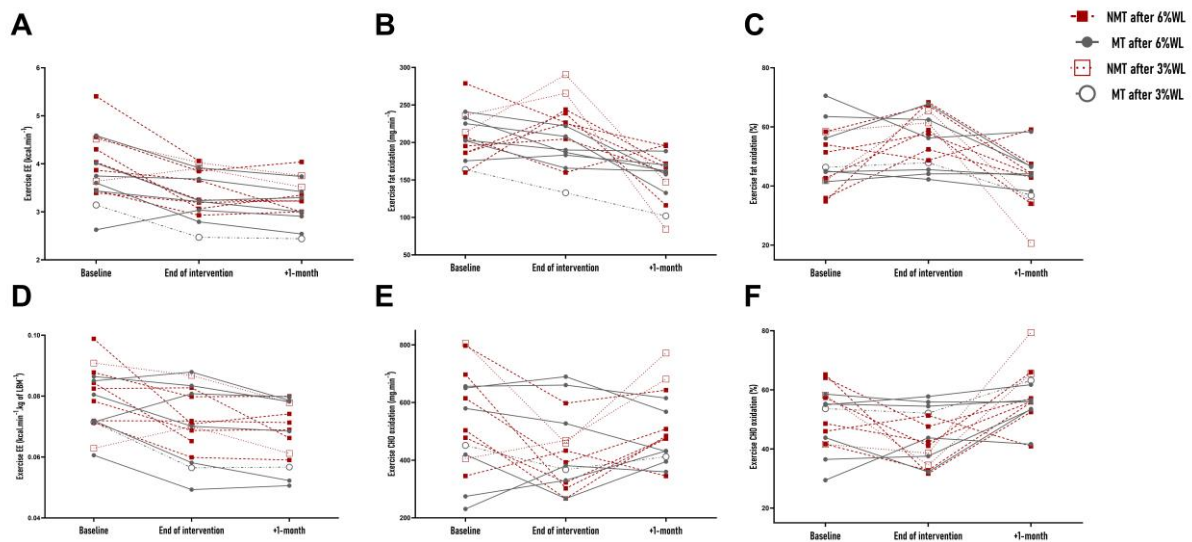


Figure 7. Individual evolution of energy expenditure (A), absolute fat oxidation (B), fat oxidation relative to energy supply (C), lean-body mass related-energy expenditure (D), absolute carbohydrate oxidation (E), and carbohydrate oxidation relative to energy supply (F) in fasting condition during 30-minute low-intensity walking exercise at baseline, after a diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up, in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

End of intervention corresponds to the visit realized after 3% ($n = 3$) or 6% ($n = 12$) WL induced by a dietary intervention. +1 month corresponds to the visit realized after a period of one month following the end of supervised dietary intervention. CHO: carbohydrate, EE: energy expenditure, LBM: lean body mass, MT: maintainer participants, NMT: non-maintainer participants.

Discussion

Energetic adaptations are observed in response to dietary intervention-induced WL, potentially leading to WL resistance and favouring BW regain (Casanova et al. 2019). These modifications of energy metabolism remain however poorly studied in NW individuals despite their increased engagement in dieting practices (Montani et al. 2015). The present study aimed to examine the pattern of changes in EE and substrate oxidation at rest (*i.e.*, fasting and post-prandial conditions) and during a low-intensity walking exercise in healthy NW males and females in response to a 3% and 6% WL induced by diet, and after a 1-month follow-up.

According to our results, REE, both in absolute and relative to BW and LBM, did not change after 3% and 6% WL induced by diet, which is in contradiction with the current literature in NW individuals (Dulloo, Jacquet, et Girardier 1997; Heyman et al. 1992; Kajiooka et al. 2002; Müller et al. 2015; Roberts et al. 1996) and people with overweight or obesity (Schwartz et Doucet 2010). In a systematic review, an average decrease in REE by 15 kcal.day⁻¹.kg⁻¹ of WL was identified in individuals with overweight or obesity (Schwartz et Doucet 2010). Although not statistically significant, the decrease in absolute REE after 6% WL reached 72 kcal.day⁻¹ in our study, corresponding to a quite similar decrease by ~18 kcal.day⁻¹.kg⁻¹ of WL. Furthermore, the results showed a significant LBM loss, a major determinant of REE (Johnstone et al. 2005), in response to 3% and 6% WL, and the depletion of this tissue was positively associated with the decrease of REE, supporting the relationship between change in REE and LBM. The modest LBM loss (*i.e.*, 1.8 kg after 6% WL) and the reduced sample at T2 (n = 18) in the present study might have been insufficient to induce a significant decrease in REE. In NW males, Müller and collaborators obtained a decline in REE by ~9% after a ~7.6% WL induced by severe calorie restriction (-50% of initial energy intake during 21 days). Although BW and FFM loss was somewhat higher (*i.e.*, -2.4 kg of LBM loss) compared to our study, the authors also observed the apparition of an adaptive thermogenesis after the intervention, corresponding to a larger decline in measured REE compared to its predicted change based on body composition variations (Müller et al. 2015). The available literature regularly stressed modifications in hormonal concentrations, particularly a decrease in leptin, insulin, and thyroid hormones concentrations, to explain this “thrifty metabolism” in response to WL (Dulloo et Schutz 2015; Müller et Bosy-Westphal 2013). Interestingly, despite the thyroid hormone profile was not influenced by WL at the sample level, a significant relationship illustrating a higher decrease in REE in individuals with a larger decrease in FT4 hormone was observed in our study. The thyroid hormones are directly and indirectly involved in the energy adaptations to WL illustrated, for instance, by a decrease in the conversion of T4 to T3 which is the active form (Calonne et al. 2019). Furthermore, although there was no significant effect of WL on substrate use in fasting rested condition, an association between insulin concentrations and fat oxidation rates (in absolute and percentage values) was also observed, with a greater increase in fat utilization in participants with the higher fall in insulin levels (*i.e.*, most important hormone that inhibits lipolysis). Müller et al.’s study previously described reduced plasmatic insulin levels in response to WL associated with increased fat oxidation at rest (Müller et al. 2015). However, a recent study also underlined a higher proportion of fat oxidized after an acute calorie

restriction (3-day very-low-calorie diet) in individuals with overweight and obesity, without changes in fasting insulin concentrations (DeBlauw et al. 2023).

Conversely to the fasting condition, the present results showed a decrease in CHO oxidation, and a concomitant increase in fat oxidation, both in absolute and percentage values, during the overall post-prandial period (*i.e.*, 2 hours) after 3% and 6% WL. In a study involving 5 females with obesity, following a controlled meal (containing 25-26 kcal.BW⁻¹, 15% protein, 45% CHO, 40% fat), the post-prandial proportion of fat oxidized (during the 5 hours post-meal) increased after 11 weeks of WL-induced by a low-CHO diet (*i.e.*, "Protein Sparing Modified Fast" diet) (Bessard et al. 1983). Although the present intervention did not intend to specifically be low-CHO, the observed decreased relative CHO consumption in our participants may have been sufficient to influence the CHO availability, and thus, the ability to oxidize CHO following a standardized meal. However, these changes in substrate use observed during WL seem to disappear one month after the intervention, despite an increased proportion of fat intake compared to baseline, while the reduced proportion of CHO intake was maintained. Moreover, Roberts et al. also observed an increased fat oxidation and concomitant decreased CHO oxidation during a 3.5-hour post-prandial rested condition in NW males after 20 days of calorie restriction (BW loss not specified) without changes in daily macronutrient intake during the intervention (Roberts et al. 1996). Overall, these results may suggest a greater influence of WL *per se* rather than an effect of change in daily macronutrient consumption, and thus CHO availability, regarding the modifications of post-prandial substrate use observed in response to the intervention. Importantly, the elevation of EE and pattern of change in substrate oxidation following a meal is an insulin-modulated response, and skeletal muscles appear as important mediators due to their role in glucose storage or utilization (Dimitriadis et al. 2021). Therefore, the LBM loss occurring at 3% and 6%, and particularly the loss of appendicular LBM (*i.e.*, mainly skeletal muscle mass) may be related to the further reduced CHO oxidation in response to the meal at 6% WL. Despite no change in the participants' mean fasting insulin concentrations and overall glycemic profile, the decrease in fasting insulin concentrations was associated with a higher absolute fat oxidation during the early post-prandial period (*i.e.*, 60 minutes post-meal) and a lower absolute CHO oxidation during the overall post-meal period (*i.e.*, 120 minutes post-meal). Measurements of post-prandial insulin concentrations could have been relevant to understand the potential relationship between the kinetic of this hormone and the changes in substrate oxidation observed in response to WL. Previous studies have shown a decrease in insulin concentrations in response to a glucose tolerance test or a standardized meal in individuals with overweight or obesity

following WL, but these results were however related to greater insulin sensitivity (Goodpaster et al. 1999; Rundle et al. 2023). As obesity is associated with insulin resistance and reduced post-prandial EE (Ravussin et al. 1985; Segal, Edaño, et Tomas 1990), the comparison with healthy NW individuals appears difficult. Overall, given that most individuals spend ~16 hours per day in the post-prandial state, when assuming the usual consumption of 3-4 meals a day as commonly observed in our modern societies, these post-prandial energetic adaptations should be further explored, especially in the context of weight variations, to decipher its specific role in BW regulation.

Lastly, the present study also examined the energetic adaptations to WL during a low-intensity walking exercise performed in the fasted state. Significantly reduced EE and net energy cost, in absolute and relative to BW and LBM, were observed after 3% and 6% WL, persisting after 1-month follow-up without any difference between the NMT and MT subgroups. In NW males, absolute net EE during a walking exercise at different speeds (1, 2.5, and 5 km.h⁻¹, duration not specified) was also decreased in response to WL (~7.6% WL, 21 days of severe calorie restriction) (Müller et al. 2015). This decrease in EE during locomotion observed in laboratory conditions could be transposed to a greater energy efficiency during light physical activities of everyday life, which may consequently lead to a decrease in daily EE. Although EE related to physical activity is not the main component of total EE (*i.e.*, 15-30%), it remains the more modifiable one through human activity (Garland et al. 2011). Then, promoting the increase in physical activity level could be a lever for preventing the potential reduction in EE during daily life movement, such as walking, observed in NW individuals in response to WL.

Interestingly, our results showed specific changes in exercise substrate oxidation during WL and after one month of follow-up. Indeed, the decrease in exercise EE was only due to a reduced CHO oxidation, while absolute fat oxidation remained unchanged, after 3% and 6% WL. The energy provided by CHO during an exercise realized in a fasted state is mainly supplied by endogenous glycogen stores (Spriet 2014). Therefore, the potential decrease in hepatic and muscle glycogen commonly observed during the first stage of a WL intervention (4-6 weeks) (Heymsfield et al. 2011; Müller, Enderle, et Bosy-Westphal 2016) may partly explain the declined ability to use CHO during exercise. Furthermore, a higher increase in absolute CHO oxidation during exercise was observed from the end of the intervention to the 1-month follow-up in NMT compared to MT participants. This distinct recovery of CHO oxidation could be explained by a higher BW and LBM regain observed in NMT participants, and hence potentially with the recovery of glycogen reserves. This result was supported by a significant positive association between change in exercise CHO

oxidation and changes in BW and LBM from the end of the intervention to 1-month follow-up. Importantly, after the follow-up period, fat oxidation during exercise was reduced compared to baseline regardless of the subgroups of MT or NMT. In fasting rested condition, although there is no consensus on the adaptations of substrate use in response to WL, several researches highlighted a decrease in lipolytic activity, as well as reduced fat oxidation, several weeks after the end of WL in individuals with overweight or obesity (Doucet et al. 2000:200; Nicklas, Rogus, et Goldberg 1997; Schutz et al. 1992). This decrease in fat oxidation could favour FM regain in the case of positive fat balance following WL. Interestingly, a narrative review underlined that the alteration in 24-hour fat oxidation was a predictive factor of weight gain and cardiometabolic complications (Christoffersen et al. 2022). Furthermore, the correlations of the present work seem to indicate a higher decline in fat oxidation, during both fasting rest and exercise, in individuals who regained more BW after the intervention. Although we only observed a recovery of LBM after 1-month follow-up in NMT participants, there is likely a longer-term risk of fat recovery. Further studies are necessary to better understand the determinants of this exercise energy efficiency and change in substrate oxidation, and how long these energetic adaptations can operate in long-term BW regulation.

The present results obviously have to be interpreted in light of some limitations. Firstly, due to the design of the study requiring to realize the visits at a specific degree of WL (*i.e.*, 3% and 6%), we did not consider the menstrual cycle phases among females not using hormonal contraceptive, which might have influenced the results of energy metabolism and hormonal parameters, such as REE (Benton, Hutchins, et Dawes 2020) or insulin sensitivity (MacGregor, Gallagher, et Moran 2021). In addition, post-prandial measurements were carried out over a short time frame (*i.e.*, 2 hours), which is limited given that the post-prandial state extends up to 6 to 8 hours after a meal. However, a very restricted number of studies consider the effects of diet-induced WL on post-prandial metabolism and the present results allow us to provide first insights into the subject. Then, metabolic and hormonal measurements, for instance, glycerol, insulin, or free-fatty acids concentrations, during exercise and post-prandial periods, could have provided additional information to support our assumptions about energetic adaptations. Finally, the distinct profiles observed after the follow-up in terms of BW variations and desire to continue the diet may have influenced the results, which has been however considered thanks to the subgroups (NMT and MT) analyses.

To conclude, the present study is the first to assess the adaptations of all the components of EE (fasting rest, post-prandial, exercise) in response to WL induced by a moderate calorie restriction, and 1-month follow-up, in NW individuals. Unexpectedly, fasting rested metabolism, in absolute and relative to BW and LBM, was not modified in response to the intervention. Overall, post-prandial fat oxidation was increased, and CHO oxidation was decreased (in absolute and %), in response to 3% and 6% WL, but these modifications seemed to disappear 1 month after the end of the intervention, without any difference between MT and NMT participants. In contrast, a decrease in EE during a low-intensity exercise was observed during WL and was maintained one month after, in both NMT and MT participants, associated with specific changes in substrate oxidation. Indeed, while a decrease in exercise EE was due to a lower CHO oxidation during WL, after 1-month follow-up, it was related to reduced fat oxidation (in absolute and %). The BW and LBM regain at 1-month follow-up were associated to the drop in absolute fat oxidation during exercise, but also during the fasting rested condition. This potential reduced fat oxidation related to BW regain, and higher energy efficiency during a low-intensity exercise, could compromise energy balance and especially promote a later FM regain. Further studies are necessary to better understand the determinants and the underlying mechanisms related to these energetic adaptations. Finally, given that most studies realized in NW individuals included only males, and that a potential sexual dimorphism on the energetic adaptations to WL remains controversial, future analyses considering the influence of sex, but also of the hormonal specificities in women (e.g., the use of hormonal contraceptive), would be relevant.

References

- Anon. 1998. « Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(4):899-917. doi: 10.1093/ajcn/68.4.899.
- Anon. s. d. « Programme National Nutrition Santé 2019-2023 ».
- Benton, Melissa J., Andrea M. Hutchins, et J. Jay Dawes. 2020. « Effect of Menstrual Cycle on Resting Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *PLoS One* 15(7):e0236025. doi: 10.1371/journal.pone.0236025.
- Bessard, T., Y. Schutz, et E. Jéquier. 1983. « Energy Expenditure and Postprandial Thermogenesis in Obese Women before and after Weight Loss ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 38(5):680-93. doi: 10.1093/ajcn/38.5.680.
- Borg, G. A. 1982. « Psychophysical Bases of Perceived Exertion ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 14(5):377-81.
- Bosy-Westphal, Anja, Elke Kossel, Kristin Goele, Wiebke Later, Britta Hitze, Uta Settler, Martin Heller, Claus-Christian Glüer, Steven B. Heymsfield, et Manfred J. Müller. 2009. « Contribution of Individual Organ Mass Loss to Weight Loss-Associated Decline in Resting Energy Expenditure ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 90(4):993-1001. doi: 10.3945/ajcn.2008.27402.
- Calonne, Julie, Laurie Isacco, Jennifer Miles-Chan, Denis Arsenijevic, Jean-Pierre Montani, Christelle Guillet, Yves Boirie, et Abdul G. Dulloo. 2019. « Reduced Skeletal Muscle Protein Turnover and Thyroid Hormone Metabolism in Adaptive Thermogenesis That Facilitates Body Fat Recovery During Weight Regain ». *Frontiers in Endocrinology* 10:119. doi: 10.3389/fendo.2019.00119.
- Casanova, Nuno, Kristine Beaulieu, Graham Finlayson, et Mark Hopkins. 2019. « Metabolic Adaptations during Negative Energy Balance and Their Potential Impact on Appetite and Food Intake ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 78(3):279-89. doi: 10.1017/S0029665118002811.
- Choi, Leena, Suzanne Capen Ward, John F. Schnelle, et Maciej S. Buchowski. 2012. « Assessment of Wear/Nonwear Time Classification Algorithms for Triaxial Accelerometer ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 44(10):2009-16. doi: 10.1249/MSS.0b013e318258cb36.
- Christoffersen, Berit Østergaard, Guillermo Sanchez-Delgado, Linu Mary John, Donna H. Ryan, Kirsten Raun, et Eric Ravussin. 2022. « Beyond appetite regulation: Targeting energy expenditure, fat oxidation, and lean mass preservation for sustainable weight loss ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 30(4):841-57. doi: 10.1002/oby.23374.
- Dabas, Jyoti, S. Shunmukha Priya, Akshay Alawani, et Praveen Budhrani. 2024. « What Could Be the Reasons for Not Losing Weight Even after Following a Weight Loss Program? » *Journal of Health, Population, and Nutrition* 43(1):37. doi: 10.1186/s41043-024-00516-4.

- DeBlauw, Justin A., Anna I. Churchill, Brigitte C. Yunda, Christopher J. Kotarsky, Abigail Caldwell, et Stephen J. Ives. 2023. « The Effects of Short-Term Caloric Restriction on Cardiometabolic Health in Overweight/Obese Men and Women: A Single-Arm Trial ». *Physiological Reports* 11(22):e15856. doi: 10.14814/phy2.15856.
- Dimitriadis, George D., Eirini Maratou, Aikaterini Kountouri, Mary Board, et Vaia Lambadiari. 2021. « Regulation of Postabsorptive and Postprandial Glucose Metabolism by Insulin-Dependent and Insulin-Independent Mechanisms: An Integrative Approach ». *Nutrients* 13(1):159. doi: 10.3390/nu13010159.
- Doucet, E., S. St Pierre, N. Alméras, P. Mauriège, D. Richard, et A. Tremblay. 2000. « Changes in Energy Expenditure and Substrate Oxidation Resulting from Weight Loss in Obese Men and Women: Is There an Important Contribution of Leptin? » *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85(4):1550-56. doi: 10.1210/jcem.85.4.6500.
- Dulloo, A. G., et J. Jacquet. 1998. « Adaptive Reduction in Basal Metabolic Rate in Response to Food Deprivation in Humans: A Role for Feedback Signals from Fat Stores ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(3):599-606. doi: 10.1093/ajcn/68.3.599.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et L. Girardier. 1997. « Poststarvation Hyperphagia and Body Fat Overshooting in Humans: A Role for Feedback Signals from Lean and Fat Tissues ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 65(3):717-23. doi: 10.1093/ajcn/65.3.717.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. P. Montani, et Y. Schutz. 2012. « Adaptive Thermogenesis in Human Body Weight Regulation: More of a Concept than a Measurable Entity? » *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 13 Suppl 2:105-21. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.01041.x.
- Dulloo, Abdul G., et Yves Schutz. 2015. « Adaptive Thermogenesis in Resistance to Obesity Therapies: Issues in Quantifying Thrifty Energy Expenditure Phenotypes in Humans ». *Current Obesity Reports* 4(2):230-40. doi: 10.1007/s13679-015-0156-9.
- Fullmer, Susan, Sue Benson-Davies, Carrie P. Earthman, David C. Frankenfield, Erica Gradwell, Peggy S. P. Lee, Tami Piemonte, et Jillian Trabulsi. 2015. « Evidence Analysis Library Review of Best Practices for Performing Indirect Calorimetry in Healthy and Non-Critically Ill Individuals ». *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115(9):1417-1446.e2. doi: 10.1016/j.jand.2015.04.003.
- Garland, Theodore, Heidi Schutz, Mark A. Chappell, Brooke K. Keeney, Thomas H. Meek, Lynn E. Copes, Wendy Acosta, Clemens Drenowatz, Robert C. Maciel, Gertjan van Dijk, Catherine M. Kotz, et Joey C. Eisenmann. 2011. « The Biological Control of Voluntary Exercise, Spontaneous Physical Activity and Daily Energy Expenditure in Relation to Obesity: Human and Rodent Perspectives ». *The Journal of Experimental Biology* 214(Pt 2):206-29. doi: 10.1242/jeb.048397.
- Garthe, Ina, Truls Raastad, Per Egil Refsnes, Anu Koivisto, et Jorunn Sundgot-Borgen. 2011. « Effect of Two Different Weight-Loss Rates on Body Composition and Strength and Power-Related Performance in Elite Athletes ». *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 21(2):97-104. doi: 10.1123/ijsnem.21.2.97.

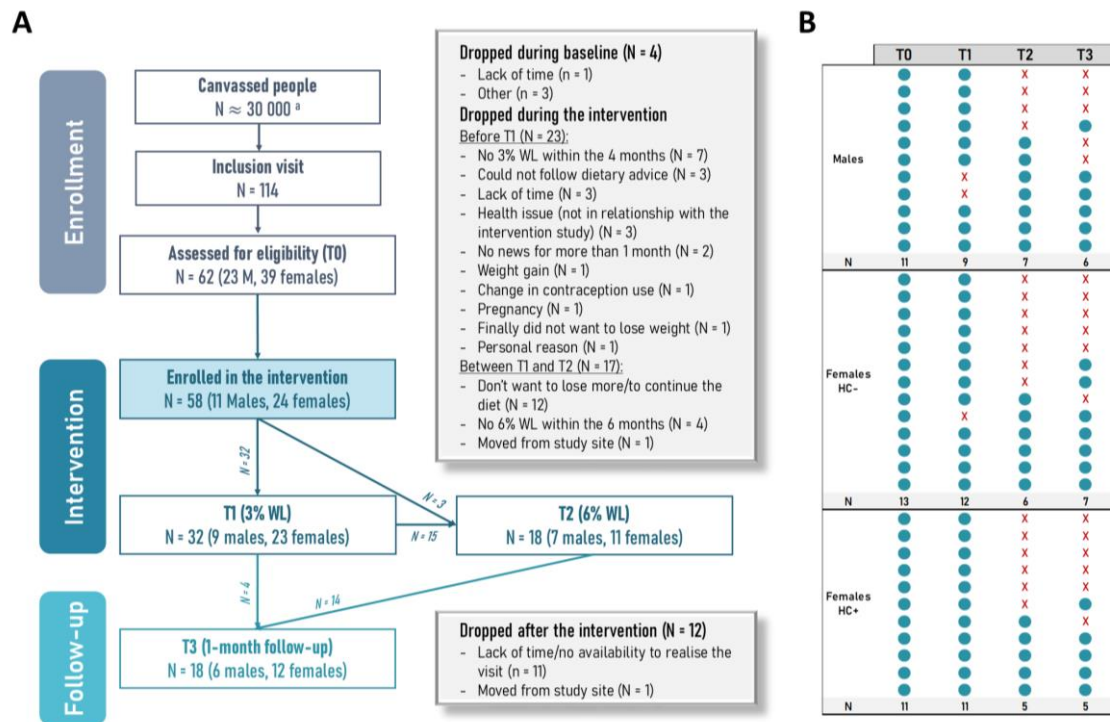
- Goodpaster, B. H., D. E. Kelley, R. R. Wing, A. Meier, et F. L. Thaete. 1999. « Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. » *Diabetes* 48(4):839-47. doi: 10.2337/diabetes.48.4.839.
- Greenway, F. L. 2015. « Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain ». *International Journal of Obesity (2005)* 39(8):1188-96. doi: 10.1038/ijo.2015.59.
- Haddad, M., A. Chaouachi, C. Castagna, O. Hue, D. P. Wong, M. Tabben, D. G. Behm, et K. Chamari. 2013. « Validity and Psychometric Evaluation of the French Version of RPE Scale in Young Fit Males When Monitoring Training Loads ». *Science & Sports* 28(2):e29-35. doi: 10.1016/j.scispo.2012.07.008.
- Heyman, M. B., V. R. Young, P. Fuss, R. Tsay, L. Joseph, et S. B. Roberts. 1992. « Underfeeding and Body Weight Regulation in Normal-Weight Young Men ». *The American Journal of Physiology* 263(2 Pt 2):R250-257. doi: 10.1152/ajpregu.1992.263.2.R250.
- Heymsfield, S. B., D. Thomas, A. M. Nguyen, J. Z. Peng, C. Martin, W. Shen, B. Strauss, A. Bosy-Westphal, et M. J. Muller. 2011. « Voluntary Weight Loss: Systematic Review of Early Phase Body Composition Changes ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 12(5):e348-361. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00767.x.
- Johnstone, Alexandra M., Sandra D. Murison, Jackie S. Duncan, Kellie A. Rance, et John R. Speakman. 2005. « Factors Influencing Variation in Basal Metabolic Rate Include Fat-Free Mass, Fat Mass, Age, and Circulating Thyroxine but Not Sex, Circulating Leptin, or Triiodothyronine ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 82(5):941-48. doi: 10.1093/ajcn/82.5.941.
- Kajioka, Taeko, Shigeki Tsuzuku, Hiroshi Shimokata, et Yuzo Sato. 2002. « Effects of Intentional Weight Cycling on Non-Obese Young Women ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 51(2):149-54. doi: 10.1053/meta.2002.29976.
- Kozey-Keadle, Sarah, Amanda Libertine, Kate Lyden, John Staudenmayer, et Patty S. Freedson. 2011. « Validation of Wearable Monitors for Assessing Sedentary Behavior ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 43(8):1561-67. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820ce174.
- Kraschnewski, J. L., J. Boan, J. Esposito, N. E. Sherwood, E. B. Lehman, D. K. Kephart, et C. N. Sciamanna. 2010. « Long-Term Weight Loss Maintenance in the United States ». *International Journal of Obesity (2005)* 34(11):1644-54. doi: 10.1038/ijo.2010.94.
- MacGregor, Kirstin A., Iain J. Gallagher, et Colin N. Moran. 2021. « Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical Activity in NHANES ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 106(10):2979-90. doi: 10.1210/clinem/dgab415.
- Matthews, D. R., J. P. Hosker, A. S. Rudenski, B. A. Naylor, D. F. Treacher, et R. C. Turner. 1985. « Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man ». *Diabetologia* 28(7):412-19. doi: 10.1007/BF00280883.

- Mauriège, P., P. Imbeault, E. Doucet, M. Lacaille, D. Langin, N. Alméras, J. P. Després, et A. Tremblay. 2013. « Weight Loss and Regain in Obese Individuals: A Link with Adipose Tissue Metabolism Indices? » *Journal of Physiology and Biochemistry* 69(3):497-505. doi: 10.1007/s13105-013-0237-8.
- Mikolajczyk, Rafael T., Annette E. Maxwell, Walid El Ansari, Christiane Stock, Janina Petkeviciene, et Francisco Guillen-Grima. 2010. « Relationship between Perceived Body Weight and Body Mass Index Based on Self- Reported Height and Weight among University Students: A Cross-Sectional Study in Seven European Countries ». *BMC Public Health* 10:40. doi: 10.1186/1471-2458-10-40.
- Montani, J. P., Y. Schutz, et A. G. Dulloo. 2015. « Dieting and Weight Cycling as Risk Factors for Cardiometabolic Diseases: Who Is Really at Risk? » *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:7-18. doi: 10.1111/obr.12251.
- Müller, M. J., et A. Bosy-Westphal. 2013. « Adaptive Thermogenesis with Weight Loss in Humans ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 21(2):218-28. doi: 10.1002/oby.20027.
- Müller, Manfred J., Janna Enderle, et Anja Bosy-Westphal. 2016. « Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans ». *Current Obesity Reports* 5(4):413-23. doi: 10.1007/s13679-016-0237-4.
- Müller, Manfred James, Janna Enderle, Maryam Pourhassan, Wiebke Braun, Benjamin Eggeling, Merit Lagerpusch, Claus-Christian Glüer, Joseph J. Kehayias, Dieter Kiosz, et Anja Bosy-Westphal. 2015. « Metabolic Adaptation to Caloric Restriction and Subsequent Refeeding: The Minnesota Starvation Experiment Revisited ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 102(4):807-19. doi: 10.3945/ajcn.115.109173.
- Nicklas, B. J., E. M. Rogus, et A. P. Goldberg. 1997. « Exercise Blunts Declines in Lipolysis and Fat Oxidation after Dietary-Induced Weight Loss in Obese Older Women ». *The American Journal of Physiology* 273(1 Pt 1):E149-155. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E149.
- Nunes, Catarina L., Nuno Casanova, Ruben Francisco, Anja Bosy-Westphal, Mark Hopkins, Luís B. Sardinha, et Analiza M. Silva. 2022. « Does Adaptive Thermogenesis Occur after Weight Loss in Adults? A Systematic Review ». *The British Journal of Nutrition* 127(3):451-69. doi: 10.1017/S0007114521001094.
- Pélissier, Léna, Sarah Bagot, Jennifer Lynn Miles-Chan, Bruno Pereira, Yves Boirie, Martine Duclos, Abdul Dulloo, Laurie Isacco, et David Thivel. 2023. « Is Dieting a Risk for Higher Weight Gain in Normal-Weight Individual? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Nutrition* 130(7):1190-1212. doi: 10.1017/S0007114523000132.
- Péronnet, F., et D. Massicotte. 1991. « Table of Nonprotein Respiratory Quotient: An Update ». *Canadian Journal of Sport Sciences = Journal Canadien Des Sciences Du Sport* 16(1):23-29.
- Ravussin, E., K. J. Acheson, O. Vernet, E. Danforth, et E. Jéquier. 1985. « Evidence That Insulin Resistance Is Responsible for the Decreased Thermic Effect of Glucose in Human Obesity ». *The Journal of Clinical Investigation* 76(3):1268-73. doi: 10.1172/JCI112083.

- Roberts, S. B., P. Fuss, G. E. Dallal, A. Atkinson, W. J. Evans, L. Joseph, M. A. Fiatarone, A. S. Greenberg, et V. R. Young. 1996. « Effects of Age on Energy Expenditure and Substrate Oxidation during Experimental Overfeeding in Healthy Men ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 51(2):B148-157. doi: 10.1093/gerona/51a.2.b148.
- Rosenbaum, Michael, Rochelle L. Goldsmith, Fadia Haddad, Kenneth M. Baldwin, Richard Smiley, Dymrna Gallagher, et Rudolph L. Leibel. 2018. « Triiodothyronine and Leptin Repletion in Humans Similarly Reverse Weight-Loss-Induced Changes in Skeletal Muscle ». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 315(5):E771-79. doi: 10.1152/ajpendo.00116.2018.
- Rundle, Milena, Jarlei Fiamoncini, E. Louise Thomas, Suzan Wopereis, Lydia A. Afman, Lorraine Brennan, Christian A. Drevon, Thomas E. Gundersen, Hannelore Daniel, Isabel Garcia Perez, Joram M. Posma, Diana G. Ivanova, Jimmy D. Bell, Ben van Ommen, et Gary Frost. 2023. « Diet-Induced Weight Loss and Phenotypic Flexibility Among Healthy Overweight Adults: A Randomized Trial ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 118(3):591-604. doi: 10.1016/j.ajcnut.2023.07.002.
- Santos, I., F. F. Sniehotta, M. M. Marques, E. V. Carraça, et P. J. Teixeira. 2017. « Prevalence of Personal Weight Control Attempts in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 18(1):32-50. doi: 10.1111/obr.12466.
- Sasaki, Jeffer E., Dinesh John, et Patty S. Freedson. 2011. « Validation and Comparison of ActiGraph Activity Monitors ». *Journal of Science and Medicine in Sport* 14(5):411-16. doi: 10.1016/j.jsams.2011.04.003.
- Schutz, Y., A. Tremblay, RL Weinsier, et KM Nelson. 1992. « Role of fat oxidation in the long-term stabilization of body weight in obese women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 55(3):670-74. doi: 10.1093/ajcn/55.3.670.
- Schwartz, A., et E. Doucet. 2010. « Relative Changes in Resting Energy Expenditure during Weight Loss: A Systematic Review ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 11(7):531-47. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
- Segal, K. R., A. Edaño, et M. B. Tomas. 1990. « Thermic Effect of a Meal over 3 and 6 Hours in Lean and Obese Men ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 39(9):985-92. doi: 10.1016/0026-0495(90)90312-z.
- Spriet, Lawrence L. 2014. « New Insights into the Interaction of Carbohydrate and Fat Metabolism during Exercise ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 44 Suppl 1(Suppl 1):S87-96. doi: 10.1007/s40279-014-0154-1.
- Summermatter, S., D. Mainieri, A. P. Russell, J. Seydoux, J. P. Montani, A. Buchala, G. Solinas, et A. G. Dulloo. 2008. « Thrifty Metabolism That Favors Fat Storage after Caloric Restriction: A Role for Skeletal Muscle Phosphatidylinositol-3-Kinase Activity and AMP-Activated Protein Kinase ». *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 22(3):774-85. doi: 10.1096/fj.07-8972com.

Yaemsiri, S., M. M. Slining, et S. K. Agarwal. 2011. « Perceived Weight Status, Overweight Diagnosis, and Weight Control among US Adults: The NHANES 2003-2008 Study ». *International Journal of Obesity* (2005) 35(8):1063-70. doi: 10.1038/ijo.2010.229.

Supplementary files



Supplementary file 1. Flow chart (A) and individual visits realized by the participants (B) in the NUTRILEX study.

After a baseline visit (T0), normal-weight male and female volunteers completed a dietary intervention to lose 3% (T1) and 6% (T2) of their initial body weight, in a maximum period of 4 and 6 months from the beginning of the intervention, respectively. The T3 visit was proposed (optional visit) one month after the end of the dietary intervention, period in which the participants were free to change their daily life energy intake, sedentary and physical activity levels. HC-: no use of hormonal contraceptive, HC+: use of hormonal contraceptive, WL: weight loss. a: crude estimation.

Supplementary file 2. Daily energy and macronutrient intake before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 30)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p</i> -value
El (kcal.day ⁻¹)	1865 ± 521	1414 ± 485 ***	1421 ± 392 ***	1663 ± 448 **	< 0.001
Fat intake (g.day ⁻¹)	78 ± 25	61 ± 23 ***	61 ± 18 **	75 ± 20	< 0.001
CHO intake (g.day ⁻¹)	199 ± 60	134 ± 54 ***	135 ± 44 ***	165 ± 56 *** @	< 0.001
Protein intake (g.day ⁻¹)	74 ± 25	68 ± 23	68 ± 21	69 ± 21	0.06
Fat intake (%)	39 ± 6	41 ± 6	40 ± 5	42 ± 5 *	0.05
CHO intake (%)	45 ± 7	39 ± 5 ***	39 ± 5 ***	41 ± 5 *	< 0.001
Protein intake (%)	17 ± 4	21 ± 4 ***	20 ± 4 ***	17 ± 4 μ	< 0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. CHO: carbohydrate El: energy intake. *P*-values in bold are < 0.05. If omnibus *p*-value is < 0.05 the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: * *p* < 0.05, ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001 compared to T0; μ *p* < 0.01 compared to T1; @ *p* < 0.08, μ *p* < 0.05 compared to T2.

Supplementary file 3. Energy expenditure in fasting conditions at rest and during 30-minute low-intensity walking exercise before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0	T1	T2	T3	<i>p</i> -value
Rest	n = 35	n = 32	n = 18	n = 16	
EE (kcal.min ⁻¹)	1.15 ± 0.20	1.10 ± 0.17	1.11 ± 0.22	1.12 ± 0.22	0.17
EE (kcal.min ⁻¹ .kg of BW ⁻¹)	0.018 ± 0.003	0.018 ± 0.002	0.018 ± 0.002	0.018 ± 0.003	0.91
EE (kcal.min ⁻¹ .kg of LBM ⁻¹)	0.024 ± 0.003	0.023 ± 0.003	0.023 ± 0.003	0.023 ± 0.003	0.59
Exercise	n = 35	n = 32	n = 18	n = 15	
EE (kcal.min ⁻¹)	3.86 ± 0.60	3.47 ± 0.57 ***	3.39 ± 0.40 ***	3.23 ± 0.44 *** α	< 0.001
EE (kcal.min ⁻¹ .kg of BW ⁻¹)	0.060 ± 0.006	0.055 ± 0.006 ***	0.054 ± 0.006 **	0.052 ± 0.006 ***	< 0.001
EE (kcal.min ⁻¹ .kg of LBM ⁻¹)	0.080 ± 0.009	0.073 ± 0.009 ***	0.072 ± 0.011 ***	0.068 ± 0.010 ***	< 0.001
Net EC (kcal.m ⁻¹)	40.6 ± 7.9	35.5 ± 7.9 ***	34.3 ± 6.0 ***	31.6 ± 5.9 *** £	< 0.001
Net EC (kcal.m ⁻¹ .kg of BW)	0.63 ± 0.09	0.56 ± 0.09 ***	0.55 ± 0.10 ***	0.51 ± 0.10 ***	< 0.001
Net EC (kcal.m ⁻¹ .kg of LBM ⁻¹)	0.84 ± 0.13	0.75 ± 0.13 ***	0.73 ± 0.16 ***	0.67 ± 0.15 ***	< 0.001
RPE (Borg 0-10)	2.9 ± 0.9	2.5 ± 0.7 ***	2.0 ± 1.0 ***	1.7 ± 0.9 *** αα	< 0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. BW: body weight, EC: energy cost, EE: energy expenditure, LBM: lean body mass. *P*-values in bold are < 0.05. If omnibus *p*-value is < 0.05 the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols: ** *p* < 0.01, *** *p* < 0.001 compared to T0; £ *p* < 0.08, α *p* < 0.05, αα *p* < 0.01 compared to T1.

Supplementary file 4. Comparison of the changes in energy metabolism and metabolic and thyroid profiles variables from the end of the dietary intervention to 1-month follow-up in participants reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) after the end of the intervention.

	NMT (n = 9)	MT (n = 9)	<i>p-value</i>
Fasting metabolism at rest			
EE (kcal.min ⁻¹)	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.34
EE (kcal.min ⁻¹ .kg of LBM ⁻¹)	0.0 ± 0.0	0.0 ± 0.0	0.12
Fat oxidation (mg.min ⁻¹)	-24.3 ± 30.4	-2.1 ± 10.8	0.09
Fat oxidation (%)	-17.3 ± 22.5	-4.1 ± 8.3	0.17
CHO oxidation (mg.min ⁻¹)	54.8 ± 76.9	18.0 ± 29.4	0.25
CHO oxidation (%)	17.3 ± 22.5	4.1 ± 8.3	0.17
Post-prandial metabolism at rest			
AUC 60 min EE (kcal)	-2 ± 13	4 ± 5	0.32
AUC 90 min EE (kcal)	-4 ± 13	9 ± 11	0.07
AUC 120 min EE (kcal)	-8 ± 27	16 ± 20	0.09
AUC 60 min fat oxidation (mg)	-1993 ± 2100	-563 ± 1475	0.17
AUC 90 min fat oxidation (mg)	-2569 ± 2620	-885 ± 1967	0.20
AUC 120 min fat oxidation (mg)	-5169 ± 5198	-1857 ± 3933	0.20
AUC 60 min CHO oxidation (mg)	4705 ± 4641	2423 ± 4429	0.37
AUC 90 min CHO oxidation (mg)	5602 ± 5866	4648 ± 6645	0.78
AUC 120 min CHO oxidation (mg)	11259 ± 11297	9037 ± 13287	0.74
Fasting metabolism during exercise			
EE (kcal.min ⁻¹)	-0.1 ± 0.3	-0.1 ± 0.1	0.61
EE (kcal.min ⁻¹ .kg of LBM ⁻¹)	-0.004 ± 0.007	-0.003 ± 0.004	0.75
Net EC (kcal.m ⁻¹)	-1.5 ± 6.2	-2.9 ± 3.5	0.62
Net EC (kcal.m ⁻¹ .kg of LBM ⁻¹)	-0.050 ± 0.132	-0.004 ± 0.006	0.80
Fat oxidation (mg.min ⁻¹)	-77.1 ± 69.6	-30.5 ± 29.0	0.13
Fat oxidation (%)	-19.2 ± 15.4	-7.4 ± 8.8	0.10
CHO oxidation (mg.min ⁻¹)	168.2 ± 128.5	38.2 ± 62.3	0.03
CHO oxidation (%)	19.2 ± 15.4	7.4 ± 8.8	0.10
Metabolic and thyroid profiles			
Glycemia (g.l ⁻¹)	0.09 ± 0.30	0.02 ± 0.08	0.57
Insulin (μU.ml ⁻¹)	0.13 ± 3.59	1.95 ± 2.13	0.34
HOMA-IR	0.01 ± 0.94	0.32 ± 0.49	0.42
Tot cholesterol (g.l ⁻¹)	0.19 ± 0.70	0.05 ± 0.20	0.32
Triglycerides (g.l ⁻¹)	0.13 ± 0.35	0.18 ± 0.30	0.74
HDL-cholesterol (g.l ⁻¹)	0.08 ± 0.27	-0.02 ± 0.14	0.88
LDL-cholesterol (g.l ⁻¹)	0.12 ± 0.41	0.02 ± 0.16	0.67
FFA (mg.l ⁻¹)	13 ± 68	-17 ± 65	0.38
Free T3 (ng.l ⁻¹)	0.37 ± 1.06	0.00 ± 0.46	0.51
Free T4 (ng.l ⁻¹)	0.11 ± 0.41	-0.02 ± 0.13	0.83
TSH (mIU.l ⁻¹)	-0.12 ± 1.03	0.83 ± 1.59	0.17

Data are presented as mean ± standard deviation. AUC: area under the curve, CHO: carbohydrate, EC: energy cost, EE: energy expenditure, FFA: fatty-free acids, HDL: high-density lipoprotein, HOMA-IR: homeostasis model assessment of insulin resistance, LBM: lean body mass, LDL: low-density lipoprotein, MT: maintainer participants, NMT: non-maintainer participants, T3: triiodothyronine, T4: thyroxine, Tot: total, TSH: thyroid-stimulating hormone. *P-values* in bold are < 0.05.

**ÉTUDE 3 - RESTRICTION CALORIQUE ET
CONTRÔLE DE LA PRISE ALIMENTAIRE CHEZ
L'ADULTE NORMO-PONDÉRÉ**

**Effects of diet-induced weight loss on appetite sensations, food reward
and cognitive restraint in healthy normal-weight individuals: results
from the NUTRILEX project.**

**Léna Péliissier¹, Inès Ramos², Vicky Drapeau^{3,4,5}, Graham Finlayson⁶, Bruno Pereira²,
Duane Beraud¹, Martine Duclos^{7,8,9}, Yves Boirie¹⁰, Laurie Isacco¹, & David Thivel^{1,7,9}.**

¹ Clermont Auvergne University, UPR 3533, Laboratory of the Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

² Biostatistics Unit, DRCI, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

³ Department of Kinesiology, Faculty of Medicine, Laval University, G1V 0A6, Québec, Canada

⁴ Centre Nutrition, Santé et Société (NUTRISS), Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels (INAF), Laval University, G1V 0A6, Québec, Canada

⁵ Quebec Heart and Lung Institute Research Center, Laval University, G1V 4G5, Québec, Canada

⁶ Appetite Control & Energy Balance Research Group, School of Psychology, Faculty of Medicine & Health, University of Leeds, Leeds, West Yorkshire, United Kingdom

⁷ Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS), Faculty of Medicine, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

⁸ Department of Sport Medicine and Functional Explorations, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

⁹ International Research Chair Health in Motion, Clermont Auvergne University Foundation, Clermont-Ferrand, France

¹⁰ Department of Human Nutrition, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France

Keywords: lean individuals, calorie restriction, restraint eating, hedonic control, satiety.

Abstract

While there is an increasing prevalence of normal-weight individuals engaged in dieting practices, very few studies have examined its effects on appetite control in this population. The study aimed to explore the appetite sensations, food reward, and eating behaviour profile in response to diet-induced weight loss and 1-month follow-up in normal-weight individuals. Male and female participants completed experimental visits at baseline (T0, n = 35) and after 3% weight loss (T1, n = 32), 6% weight loss (T2, n = 18), and 1-month follow-up (T3, n = 18). Energy intake was measured by a 3-day food record. Food reward was assessed in a fasted state using the Leeds Food Preferences Questionnaire. Subjective appetite sensations were measured before and after a standardized meal using visual analogue scales and satiety quotients were calculated. Eating behaviour profile was evaluated by self-reported questionnaires. Energy intake was reduced at all time points compared to T0 ($p < 0.001$). Food reward did not change throughout the study. Compared to T0, fasting hunger and desire to eat increased at T2 ($p < 0.001$) while satiety quotients for these appetite sensations were improved ($p < 0.001$). A greater increase in cognitive restraint during weight loss was associated with a most important decrease in this variable (Rho: -0.59 , $p = 0.01$) and increase in body weight (Rho = 0.53 , $p = 0.02$) at T3. To conclude, diet-induced WL generated orexigenic effects but also greater meal-induced satiety in normal-weight individuals. The degree of cognitive restraint during weight loss and its sustainability seem to be important factors for weight loss maintenance.

Introduction

Overweight and obesity, and their associated comorbidities, are definitely among the highest health-related challenges of our time at the worldwide level. The last decades have seen an impressive progression of both fundamental and clinical research improving our understanding, prevention, and treatment strategies for obesity management (Elmaleh-Sachs et al. 2023; Semlitsch et al. 2019). Interestingly, although counter-intuitive at first and quite neglected so far, weight loss (WL) practices among individuals presenting a healthy body weight (BW) (*i.e.*, body mass index (BMI) between 18.5 and 24.9 kg.m²) are presented today as an important risk for the subsequent development of an excess BW, and most importantly, excess adiposity and its related complications (Dulloo 2021; Dulloo et al. 2015; Jacquet et al. 2020). While there is an increasing media and social pressure related to leanness and the so-called 'ideal body shape', a significant prevalence of normal-weight (NW) young adults develop body dissatisfaction and distortion (Mikolajczyk et al. 2010; Ordaz et al. 2018), favouring the desire to lose BW independently of any physical health concern (Yaemsiri, Slining, et Agarwal 2011). Indeed, there is today a growing proportion of NW individuals who are engaged in WL attempts (Montani, Schutz, et Dulloo 2015), with for instance about 33% of male and 57% of female French dieters being NW (Julia et al. 2014). Although still scarce, available evidence suggests that, as well described in people with overweight and obesity (Casanova et al. 2019), energetic and metabolic compensatory mechanisms (*i.e.*, increase in signals driving appetite and decrease in energy expenditure) also exist in NW individuals in response to WL, favouring a BW regain (Dulloo et Jacquet 1998; Dulloo, Jacquet, et Girardier 1997). This potential risk of BW (re)gain observed in NW dieters has been recently reinforced by the conclusions of a systematic review and meta-analysis (Pélissier et al., 2023).

Interestingly, although this remains poorly explored among NW individuals, changes in appetite control, as well as dietary profile, are observed in people with overweight and obesity in response to WL (Hintze et al. 2017; Miguet et al. 2019; Stubbs et Turicchi 2021). While these adaptations in the regulation of energy intake (EI) contribute to WL resistance and favour subsequent BW regain in these patients, they could also, if confirmed, contribute to explain the BW rebound described in NW dieters. During prolonged semi-starvation, a large increase in self-reported hunger and palatability of food was observed in healthy NW men (Stubbs et Turicchi 2021), but the drastic energy deficit and WL (*i.e.*, 24% on average) remains far from the WL practices currently observed in the overall population. In contrast, in the CALERIE-2 study involving both NW individuals and participants with overweight,

although self-reported hunger was significantly higher at the end of the 2-year calorie restriction (~12% energy deficit, 10% WL on average), the increase remained clinically negligible (+3% on average) (Dorling et al. 2020). Moreover, subjective appetite sensations were not assessed in standardized conditions (e.g., in-laboratory, fasted state), and hedonic control of appetite through the “food reward” was not addressed in this study, nor in any other study involving WL in NW individuals.

Therefore, the main objective of the present study was to examine the changes in energy and macronutrient intake, appetite sensations, food reward, and eating behaviour profile in response to diet-induced WL of 3% and 6% of initial BW, and subsequent 1-month follow-up, in healthy NW males and females.

Methods

Population

For recruiting, posters and e-mails were mainly diffused within Clermont Auvergne University listing (France) and on social media. The participants were included if they met the following inclusion criteria: i) aged 18-40 y, ii) BMI between 18.5 and 24.9 kg.m⁻² since their adult life (*i.e.*, 18 y), iv) stable BW over at least the last six months (variation < 3% of BW), v) be free of any medications except oral contraceptive use in females. The non-inclusion criteria were as follows: i) high levels of physical exercise (> 5 hours per week), ii) the presence of any comorbidities or pathologies, iii) individuals trying to lose BW at the time of inclusion or within the last six months, iv) pregnant or breastfeeding females, v) high and regular consumption of tobacco (> 5 cigarettes per day) or alcohol (> 10 standard glasses of alcohol per week), vi) past or present diagnostic of eating disorders and, vii) change in contraceptive use in the last six months. The study was conducted in accordance with the Helsinki Declaration and all volunteers received information sheets and signed consent forms as requested by the national ethical authorities (RHPB 2022 DUCLOS 2022-A00527-36).

Experimental design

The present analysis displays the results of a broader project called the NUTRILEX Study, including metabolic and nutritional assessments. Therefore, only a part of the measures will be described and analysed with a focus on the changes in EI, appetite control, food reward, and dietary profile in response to WL.

After a first inclusion visit to verify the inclusion criteria, the participants came to the laboratory on four occasions: before WL (T0), after 3% WL (T1), 6% WL (T2), and one month

after the end of the intervention (T3). The 3% and 6% WL were achieved within a maximum of 4 and 6 months, respectively, through a supervised behavioural dietary intervention. A research experimenter kept in regular contact with each participant in order to follow BW evolution during the intervention and planned the T1 and T2 visits when the target WL was achieved. After the T2 visit (or T1 for some participants did not want to continue up to 6% WL), the dietary intervention ended, and the participants were proposed to return for the follow-up visit (T3) one month after. For more clarity, when considering analyses in the participants completing the follow-up visit, time points were renamed as follows: baseline (T0), end of intervention (T1 or T2), and +1 month (T3).

Each experimental visit proceeded as follows: the day before, the participants were instructed to follow their usual daily diet and avoid high-intensity physical activity, which was checked by the experimenter before starting the experimental visit. They joined the laboratory at 7:15 a.m. after a minimum of 10-hour overnight fast, and by avoiding active transport (e.g., walking, cycling). Anthropometric measurements were performed, and food reward was evaluated in fasting conditions using the Leeds Food Preference Questionnaire (LFPQ). Then, cardiometabolic assessments at rest and during exercise were performed, but these measurements will not be considered in the present analysis. The exercise consisted of a low-intensity walking bout (*i.e.*, 30 minutes at 4 km.h⁻¹), and our research group has previously shown that this nature of exercise in a fasted state did not influence subjective appetite sensations at the subsequent meal in healthy NW males and females (Pélissier et al. 2024). At 9 a.m., 15 minutes after the end of exercise, a standardized and calibrated 500-kcal breakfast (11% protein, 59% carbohydrate [CHO], 30% fat) was offered to the participants. They were instructed to eat the whole meal within 30 minutes. Subjective appetite sensations were measured right before and after, and up to 60 minutes after meal using visual analogue scales (VAS). Self-reported questionnaires were completed by the participants to assess their eating behaviour profile. Finally, body composition was evaluated using Dual-energy X-ray absorptiometry. The week following each visit, the participants had to wear an accelerometer to assess daily physical activity and sedentary behaviours, and they also completed a 3-day food record to measure daily life energy and macronutrient intake.

Dietary intervention

The participants were followed by a dietician throughout the behavioural intervention to achieve 3% and then 6% WL. After the T0 visit and 1-week daily life measurements, an appointment in videoconferencing was planned to obtain an oral

description of the participants' dietary habits. The dietician then provided individualized dietary advice and a food plan to each participant aimed to rebalance the diet, for instance, by limiting ultra-processed foods and favouring foods of good quality such as low glycemic index foods. The proportion of macronutrients met the health recommendations of the French National Nutrition Health Program (10-20% protein, 40-55% CHO, 35-40% fat) (*Programme National Nutrition Santé 2019-2023*), and the amount of protein was fixed to achieve $1 \text{ g.kg}^{-1}.\text{day}^{-1}$ in function of the initial participants' BW. Moreover, the food plan, mainly based on the 3-day food record completed at baseline, aimed to achieve an individual deficit from 200 to 500 kcal (~20% calorie restriction) in order to reach 0.5 to 1 kg WL per week, as recommended in previous publications (Anon 1998; Garthe et al. 2011). A second follow-up appointment was then planned from one to two weeks later, and a third between the T1 and T2 visits. In addition, the dietician remained in regular contact with the participants, especially to readjust the food plan if the participant was in a stable weight period for too long with difficulty losing weight. They were also instructed to not change their daily physical and sedentary activities and to weigh themselves regularly (every 2 to 4 days) at home with a digital scale, in the morning and fasted state, to follow the BW evolution.

After the last WL visit (T1 or T2) and the subsequent 1-week daily life measurements (accelerometer and food record), the supervised dietary intervention was interrupted and the participants were asked, using a Likert scale from 1 to 5 points, if they desired to continue the diet in autonomy. A score of 4 or 5 considered the participant as "maintainer" (MT) and a score from 1 to 3 as "non-maintainer" (NMT). From the end of the intervention to 1-month follow-up, there was no contact between the participants and the laboratory personnel, except to plan the experimental visit.

Anthropometric and body composition measurements

Fasting BW and height were measured to the nearest 0.1 kg with a digital scale and the nearest 0.1 cm using a wall-mounted stadiometer, respectively. BMI was calculated as BW (kg) divided by height squared (m^2). Body composition (fat mass [FM], lean body mass [LBM], and bone mineral content) was determined using Dual-energy X-ray absorptiometry (QDR4500A scanner, Hologic, Waltham, MA, USA).

Food preferences and food reward

The participants completed the French-LFPQ (Thivel et al. 2023) in a fasted state. The LFPQ is a behavioural task programmed with the E-Prime experiment generator, developed

and validated to measure different components of food reward for four categories of food pictures (Finlayson, King, et Blundell 2007): i) savoury and high-fat food, ii) savoury and low-fat food, iii) sweet and high-fat food, and iv) sweet and low-fat food. For the initial part of the test, each food image was presented one at a time (total of sixteen food pictures) and assessed using 100-mm VAS with the two following questions: "How pleasant would it be to taste this food now?" (explicit liking) and ii) "How much do you want to eat this food now?" (explicit wanting). The individual scores for each trial were exported to Excel and a mean score of explicit liking and wanting between 0 and 100 was calculated for each food category. The second part of the task consisted of choosing between two food images from reciprocal food categories to form a series of 96 trials. Before starting the trials, the participants were prompted to "Select the food you most want to eat now". The frequency of food category selection (choice frequency) and reaction time of each trial were recorded. Following raw data export to Excel, the average reaction time for each food category, relative to the average of all reaction times after adjustment for the frequency of selection was calculated (implicit wanting score from - 100 to 100). Finally, for each component of food reward (choice frequency, explicit liking and wanting and implicit wanting), a fat bias score was calculated by subtracting low-fat from high-fat scores, and a taste bias score by subtracting savoury from sweet scores (Oustric et al. 2018). A score above 0 for the fat bias and the taste bias indicates a preference for high-fat food and sweet food, respectively.

Subjective appetite sensations

Self-reported subjective appetite sensations were measured with non-graduated VAS of 150 mm before, immediately after, 30 minutes, and 60 minutes after the standardized breakfast (Flint et al. 2000). The questions were: i) "How hungry do you feel?" (hunger), ii) "How full do you feel?" (fullness), iii) "How much do you think you can eat?" (prospective food consumption [PFC]), and iv) "How strong is your desire to eat?" (desire to eat [DTE]). Areas under the curve (AUC) were calculated for each appetite sensation for the total period (from pre- to 60-minute post-breakfast) with the trapezoidal method. For each appetite sensation, the satiety quotient (SQ), measuring the satietogenic effect of a meal, was calculated using the following formula (Drapeau et al. 2007):

$$\text{SQ (mm.kcal}^{-1}\text{)} = [\text{VAS pre-meal (mm)} - \text{Mean VAS post-meal (mm)}] / \text{Energy content of the meal (kcal)} \times 100$$

For hunger, PFC, and DTE, the higher the SQ, the greater the satiety in response to the meal. For fullness, the higher the SQ, the lower the satiety in response to the meal.

Eating behaviour profile

Participants' eating behaviour profile was assessed by self-reported questionnaires at each experimental visit, except the Restraint Scale which was completed only at T0.

Cognitive traits

The revised Restraint Scale is a questionnaire assessing dietary restraint with a 10-item measure of dietary concerns and weight fluctuations, previously validated in the French language (Lluch 1995), and includes one question assessing chronic dieting status which was used in the present analysis: "How often do you diet?". The participants had to respond "never", "rarely", "sometimes", "often", or "always". The French version of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ), previously validated in NW individuals, was completed by the participants (Brunault et al. 2015; Lluch et al. 1996). It includes 33 items and assesses three eating behavioural dimensions (van Strien et al. 1986): cognitive restraint (conscious efforts to limit and control food intake, 10 items), emotional eating (eating in response to an aversive emotion, 13 items), and external eating (eating in response to external food cues, 10 items). Ratings are made on a 5-point Likert Scale and higher scores indicate a greater cognitive restraint, emotional eating, or external eating. The participants also filled in the revised 21-item version of the Three-Factor Eating Questionnaire (TFEQ) aims to assess three eating behavioural dimensions (Tholin et al. 2005): cognitive restraint (6 items), uncontrolled eating (9 items), and emotional eating (6 items). Ratings are made on a 4-point Likert Scale and higher scores indicate greater cognitive restraint, uncontrolled eating, or emotional eating.

Risk of eating disorders

The French version of the Binge Eating Scale (BES) was completed by the participants to evaluate the risk of binge eating behaviours (Brunault et al. 2016). The questionnaire contained 16 items including 3 or 4 proposals (Gormally et al. 1982). Each proposal is worth between 0 and 3 points, the total score varying from 0 to 46. Categorically, a score above 18 means that there is a significant presence of binge eating. The participants also completed the French version of the 26-item Eating Attitude Test (EAT-26) to identify abnormal eating habits (Garner et al. 1982). The higher the score, the more concerned the person is about food consumption. A score equal to or higher than 20 means that the person is subject to a risk of eating disorder.

Daily energy and macronutrient intake

After each experimental visit, the participants completed a hard-copy 3-day food record for two “week” days (between Monday and Friday) and one “week-end” day (between Saturday and Sunday) to assess daily energy and macronutrient intake. They were instructed to record in as much detail as possible all the information related to the nature and quantity of everyday food and drink (except water) consumed. The participants were provided with validated reference images from the SUVIMAX study with which to estimate the portion size and weight if it was not possible to weigh food. Total energy and macronutrient intake (absolute and relative to energy supply) were calculated using the Nutrilog software (Version 3.20) (Nutrilog Europe Society, Marans, France). For each outcome, the average of the three days was calculated at each time point evaluation (T0, T1, T2, and T3). Subjective appetite sensations (hunger, fullness, DTE, and PFC) were also assessed in free-living conditions throughout the 3-day food record using 150-mm VAS before breakfast (considered as fasting sensations) and before bedtime.

Physical activities and sedentary behaviours

The participants had to wear continuously for 7 days an ActiGraph wGT3X-BT accelerometer (ActiGraph, Inc, Pensacola, FL) on the right hip during waking hours. Data were collected at a frequency of 60 Hz and converted to counts per 60-second epoch using the manufacturer’s software (ActiLife version 6.11.9). Non-wear time was defined as 90 minutes of 0 cpm with an allowance of 2 minutes of activity when it is placed between two 30-minute windows of 0 cpm (Choi et al. 2012). Data were analysed if there were at least 4 days of wear (including one ‘week-end’ day), with monitor wear time of ≥ 10 hours.day⁻¹ (Tudor-Locke, Camhi, et Troiano 2012). Sedentary time was calculated with the vertical axis and physical activity with vector magnitude and was defined as < 150 counts.min⁻¹ (Kozey-Keadle et al. 2011). Moderate-to-vigorous intensity physical activity time was considered as ≥ 2690 counts.min⁻¹ (Sasaki, John, et Freedson 2011).

Statistical analyses

Continuous data were presented with mean \pm standard deviation and categorical data with numbers and associated proportions. Statistical analyses were performed using Stata software (version 15; StataCorp, College Station, TX, USA) and Jamovi (version 2.3.28). All tests were two-sided with the type-I error set at 5%. Longitudinal analyses were performed using mixed linear regression models to assess the effect of “intervention” (T0, T1, T2, and T3, as fixed covariate, and individuals as random effects). Pre- to post-meal

appetites sensations were evaluated in addition to the intervention using “intervention” (T0, T1, T2, and T3) and post-meal “time” (pre-, post-, 30-minute post-, and 60-minute post-meal) and their interaction as fixed effects and individuals considered as random effects, in a linear mixed model. Spearman’s correlation coefficients were used to evaluate the associations between: 1) changes in variables of appetite control and changes in EI, BW, and variables of body composition, 2) changes in variables of appetite control (T0 to T1, T0 to T2, end of intervention to +1 month) and initial moderate-to-vigorous physical activity time, and 3) changes in cognitive restraint (measured with DEBQ and TFEQ) during the intervention and changes in EI, BW, and variables of eating behaviour profile from the end of intervention to +1 month. The coefficients (absolute values) were interpreted as strong correlation (≥ 0.70), moderate correlation (0.50 to 0.69), low correlation (0.30 to 0.49), and no or negligible correlation (0.00 to 0.29). To compare baseline characteristics and the changes from the end of intervention to +1 month between MT and NMT participants, unpaired T tests were also performed.

Results

Flow chart and initial characteristics of the participants

Among the 62 participants included in the study, 35 were enrolled in the intervention. Thirty-two (23 females) participants achieved 3% WL (T1) in 58 ± 27 days and 18 participants (11 females) 6% WL (T2) in a total duration of 93 ± 47 days. Eighteen participants (13 females) completed the T3 visit. The flow chart and details of the dropouts are available in **Supplementary file 1**. At the inclusion, the mean age and BMI of the 35 participants were 23.3 ± 3.8 y and 22.8 ± 1.9 kg.m⁻², respectively. Initial BW and body composition characteristics are available in **Table 1**. At T0, the average sedentary and moderate-to-vigorous physical activity times were 669 ± 87 min.day⁻¹ and 348 ± 165 min.week⁻¹, respectively, and were similar throughout the study (no main intervention effect, data not shown).

Body weight and body composition

Compared to baseline, a decreased BW of $3.0 \pm 0.8\%$ ($p < 0.001$), $6.0 \pm 0.8\%$ ($p < 0.001$), and $3.7 \pm 2.6\%$ ($p < 0.001$) was observed at T1, T2, and T3, respectively. BW at T3 was lower compared to T1 ($p = 0.02$) and higher compared to T2 ($p < 0.001$) (**Table 1**). FM (kg and %) was reduced at T1 ($p < 0.001$), T2 ($p < 0.001$), and T3 ($p < 0.001$) compared to T0. FM (kg and %) at T3 was not significantly different compared to T1 and T2. Compared

to baseline, LBM was reduced at T1 ($p = 0.04$) and T2 ($p < 0.001$), but not at T3 ($p = 0.17$). LBM was lower at T2 compared to T1 ($p = 0.002$) and T3 ($p = 0.005$) (**Table 1**).

Table 1. Body weight and body composition variables before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 32)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p-value</i>	$\Delta T1-T0$	$\Delta T2-T0$	$\Delta T3-T0$	$\frac{\Delta T3-T2}{T2(T1)}$
BW (kg)	64.9 ± 8.7	63.0 ± 8.6 ***	63.0 ± 8.6 *** ααα	63.6 ± 7.6 *** μ	< 0.001	-1.9 ± 0.6	-4.0 ± 0.8	-2.4 ± 1.7	0.9 ± 1.2
FM (%)	23.4 ± 5.8	22.5 ± 5.1 ***	22.2 ± 5.6 ***	21.6 ± 6.2 ***	< 0.001	-1.5 ± 1.4	-1.9 ± 1.4	-2.0 ± 1.3	-0.2 ± 0.8
FM (kg)	15.3 ± 3.4	14.2 ± 2.9 ***	14.0 ± 2.9 *** ααα	13.6 ± 3.4 *** ε	< 0.001	-1.4 ± 0.9	-2.2 ± 1.0	-2.0 ± 1.0	0.1 ± 0.5
LBM (kg)	48.9 ± 9.2	48.0 ± 8.9 *	48.2 ± 9.5 *** αα	48.6 ± 9.1 μμ	< 0.001	-0.6 ± 1.2	-1.8 ± 1.2	-0.6 ± 1.6	1.0 ± 1.6

Data are presented as mean ± standard deviation. BW: body weight, FM: fat mass, LBM: lean body mass. *P-values* in bold are < 0.05 . If omnibus *p-value* is < 0.05 , the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ compared to T0; ε $p < 0.08$, α $p < 0.05$, αα $p < 0.01$, ααα $p < 0.001$ compared to T1; μμ $p < 0.01$, μμμ $p < 0.001$ compared to T2.

Daily energy and macronutrient intake

Compared to baseline, EI was reduced at T1 (-459 ± 437 kcal, $p < 0.001$), T2 (-489 ± 410 kcal, $p < 0.001$), and T3 (-300 ± 464 , $p = 0.004$), without significant difference between the other time points (**Table 2**).

Table 2. Daily energy and macronutrient intake before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 30)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p-value</i>
EI (kcal.day ⁻¹)	1865 ± 521	1414 ± 485 ***	1421 ± 392 ***	1663 ± 448 **	< 0.001
Fat intake (g.day ⁻¹)	78 ± 25	61 ± 23 ***	61 ± 18 **	75 ± 20	< 0.001
CHO intake (g.day ⁻¹)	199 ± 60	134 ± 54 ***	135 ± 44 ***	165 ± 56 *** @	< 0.001
Protein intake (g.day ⁻¹)	74 ± 25	68 ± 23	68 ± 21	69 ± 21	0.06
Fat intake (%)	39 ± 6	41 ± 6	40 ± 5	42 ± 5 *	0.05
CHO intake (%)	45 ± 7	39 ± 5 ***	39 ± 5 ***	41 ± 5 *	< 0.001
Protein intake (%)	17 ± 4	21 ± 4 ***	20 ± 4 ***	17 ± 4 αα μ	< 0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. CHO: carbohydrate, EI: energy intake. *P-values* in bold are < 0.05 . If omnibus *p-value* is < 0.05 , the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to T0; αα $p < 0.01$ compared to T1; @ $p < 0.08$, μ $p < 0.05$ compared to T2.

Results illustrated a main intervention effect on both absolute ($p < 0.001$) and relative ($p = 0.05$) fat intake. Absolute fat intake was lower at T1 ($p < 0.001$) and T2 ($p = 0.002$) while relative fat intake was higher at T3 compared to T0 ($p = 0.04$). There was a main intervention effect for absolute and relative CHO intake ($p < 0.001$). Both were reduced at T1 ($p < 0.001$),

T2 ($p < 0.001$), and T3 ($p < 0.001$ and $p = 0.01$, respectively), compared to T0. There was marginal intervention effect on absolute protein intake ($p = 0.06$), but it was significant for relative protein intake ($p < 0.001$), which was consumed in a higher proportion at T1 and T2 compared to T0 ($p < 0.001$) and T3 ($p = 0.003$ and $p = 0.01$, respectively) (**Table 2**). Protein intake relative to BW was $1.1 \pm 0.3 \text{ g}\cdot\text{day}^{-1}\cdot\text{kg of BW}^{-1}$ at baseline and was similar throughout the study (main intervention effect: $p = 0.48$).

Food preferences and reward and subjective appetite sensations

No intervention effect was shown for all variables of fasting food reward (**Table 3**). There was a main intervention effect on fasting hunger ($p < 0.001$) and DTE ($p < 0.001$), but not on fasting fullness ($p = 0.41$) and PFC ($p = 0.18$). Fasting DTE was higher at T0 compared to T1 ($p = 0.01$). Compared to T0 and T3, fasting hunger and DTE were increased at T2 ($p < 0.001$ and $p < 0.01$, respectively). Regarding the kinetic of subjective appetite sensations before and after breakfast, there was a time effect ($p < 0.001$) but no intervention effect for all variables (**Figure 1**). An interaction effect between time and intervention was observed for hunger ($p < 0.001$) and DTE ($p = 0.008$). Details of the post-hoc analyses are available in **Supplementary file 2**. No intervention effect was observed for AUC (**Figure 1**).

Table 3. Fasting food reward and satiety quotients in response to a standardized breakfast before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in healthy normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 32)	T2 (n = 18)	T3 (n = 16)	<i>p-value</i>
Food reward					
<i>Fat bias scores</i>					
Choice frequency	0.3 ± 10.9	1.0 ± 8.5	2.1 ± 10.2	2.1 ± 7.7	0.62
Explicit liking	-2.2 ± 13.6	0.7 ± 15.7	0.2 ± 13.1	4.6 ± 15.3	0.42
Explicit wanting	-4.1 ± 17.9	-1.6 ± 15.4	2.5 ± 14.7	2.1 ± 15.3	0.35
Implicit wanting	1.4 ± 29.8	4.1 ± 24.8	7.4 ± 27.0	6.6 ± 20.6	0.65
<i>Taste bias scores</i>					
Choice frequency	15.3 ± 12.8	16.3 ± 13.2	11.4 ± 15.0	15.8 ± 13.2	0.19
Explicit liking	28.3 ± 22.3	26.9 ± 21.1	22.5 ± 22.5	26.3 ± 18.7	0.65
Explicit wanting	30.8 ± 22.1	29.1 ± 22.2	23.4 ± 25.3	28.5 ± 20.8	0.29
Implicit wanting	43.6 ± 36.8	44.1 ± 36.9	28.4 ± 41.6	38.8 ± 37.9	0.08
Satiety quotients					
Hunger (mm.kcal ⁻¹)	15.3 ± 7.1	18.6 ± 6.3 \$	22.3 ± 4.8 ***	16.6 ± 9.2 μμ	< 0.001
Fullness (mm.kcal ⁻¹)	-16.7 ± 7.3	-19.2 ± 6.7	-19.8 ± 6.4 *	-17.4 ± 8.9	0.03
PFC (mm.kcal ⁻¹)	13.7 ± 7.1	15.9 ± 7.9	16.5 ± 7.8	12.9 ± 7.0	0.14
DTE (mm.kcal ⁻¹)	16.8 ± 7.4	20.0 ± 7.2 \$	22.7 ± 5.5 ***	17.6 ± 8.4 μμ	< 0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. DTE: desire to eat, PFC: prospective food consumption. *P-values* in bold are < 0.05 . If omnibus *p-value* is < 0.05 , the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: \$ $p < 0.08$, * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$ compared to T0; μμ $p < 0.01$ compared to T2.

There was a main intervention effect on SQ for hunger, fullness, and DTE, but not PFC, with a significant difference between T0 and T2 (**Table 3**). SQ for hunger and DTE were also higher at T2 compared to T3 ($p < 0.01$). There was a main intervention effect on fasting

hunger and DTE assessed in free-living conditions. Hunger was higher at T2 compared to T0 ($p < 0.001$) and T1 ($p = 0.02$), and DTE was higher at T2 compared to T0 ($p = 0.002$) and T3 ($p = 0.01$). A main intervention effect was observed for pre-bedtime fullness, illustrating an increase of this variable at T3 compared to T0 ($p = 0.03$) (**Supplementary file 3**).

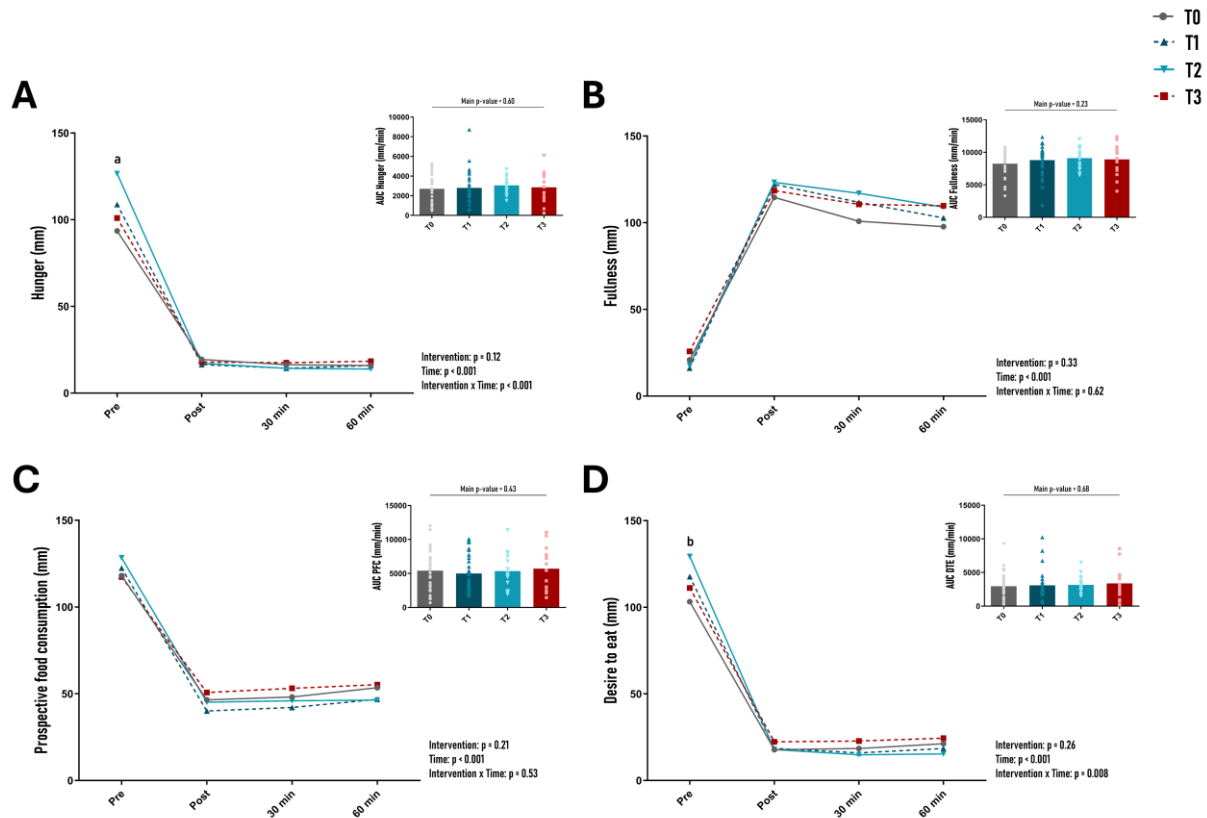


Figure 1. Subjective sensation of hunger (A), fullness (B), prospective food consumption (C), and desire to eat (D) measured before and after a standardized breakfast before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in normal-weight male and female individuals.

Appetite sensations were measured with visual analogic scales and presented as mean. Areas under the curve (AUC) were calculated from pre-breakfast to 60-minute post-breakfast and presented as mean and individual values. DTE: desire to eat, PFC: prospective food consumption. a: higher fasting hunger at T2 compared to T0 ($p < 0.001$) and T3 ($p < 0.01$); b: higher fasting DTE at T1 compared to T0 ($p < 0.05$) and at T2 compared to T0 ($p < 0.001$) and T3 ($p < 0.01$).

Eating behaviour profile

At baseline, 25 participants (71%) reported “never” dieting, 8 (23%) “rarely”, one (3%) “sometimes”, one (3%) “often”, and none of them (0%) reported “always” dieting. There was a main intervention effect on cognitive restraint scores ($p < 0.001$) measured both with TFEQ and DEBQ, illustrating an increase in this variable at T1 and T2 compared to T0. A main intervention effect was also observed for emotional eating scores of TFEQ ($p = 0.01$) and DEBQ ($p < 0.001$), and external eating score (DEBQ) ($p = 0.005$), with a decrease in these variables at T1 or T2 compared to T0 (**Table 4**). There was no intervention effect on

uncontrolled eating score (TFEQ). While it was not significant for EAT-26 score, a main intervention effect on BES score was underlined ($p < 0.001$), with a decrease at T1 and T2 compared to T0 (**Table 4**).

Table 4. Eating behaviour profile before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in healthy normal-weight male and female individuals.

	T0 (n = 35)	T1 (n = 32)	T2 (n = 18)	T3 (n = 18)	<i>p-value</i>
TFEQ-CR	2.0 ± 0.5	2.4 ± 0.6 ***	2.5 ± 0.7 ***	2.3 ± 0.6	< 0.001
TFEQ-UE	2.1 ± 0.6	2.0 ± 0.5	1.9 ± 0.5	2.0 ± 0.4	0.07
TFEQ-EE	2.0 ± 0.7	1.8 ± 0.6	1.6 ± 0.6 *	1.7 ± 0.6	0.01
DEBQ-CR	2.5 ± 0.7	3.0 ± 0.9 ***	3.1 ± 1.0 ***	2.7 ± 0.8 μ	< 0.001
DEBQ-EE	2.4 ± 0.9	2.1 ± 0.6 **	1.9 ± 0.6 \$	2.1 ± 0.7	< 0.001
DEBQ-EX	3.1 ± 0.6	2.8 ± 0.6 **	2.8 ± 0.6	3.1 ± 0.5	0.005
EAT-26	19.1 ± 4.8	21.0 ± 5.7 \$	19.3 ± 6.7	19.2 ± 5.5	0.09
BES	10.2 ± 5.4	7.9 ± 4.1 **	6.2 ± 3.8 ***	7.7 ± 3.9 \$	< 0.001

Data are presented as mean ± standard deviation. BES: Binge Eating Scale, CR: cognitive restraint, DEBQ: Dutch Eating Behaviour Questionnaire, EAT-26: 26-item Eating Attitudes Test, EE: emotional eating, EX: external eating, TFEQ: Three-Factor Eating Questionnaire, UE: uncontrolled eating. *P-values* in bold are < 0.05 . If omnibus *p-value* is < 0.05 , the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: \$ $p < 0.08$, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$ compared to T0; μ $p < 0.05$ compared to T2.

Associations between changes in variables of appetite control, body weight, and variables of body composition

Correlations between the changes in variables of appetite control and changes in EI, BW and body composition are illustrated in **Figure 2**.

The change in cognitive restraint measured with TFEQ from baseline to the end of intervention was positively associated with the change in BES score (Rho: 0.58, $p = 0.02$) and negatively with the change in uncontrolled eating score measured with TFEQ (Rho: -0.58, $p = 0.02$) after the follow-up. It was not associated with the changes in BW, EI, EAT-26 score, and other TFEQ and DEBQ scores after the follow-up (data not shown). The change of cognitive restraint measured with DEBQ at the end of intervention was positively associated with the change in BW (Rho = 0.53, $p = 0.02$), and negatively with the changes in EAT-26 score (Rho: -0.72, $p = 0.001$) and cognitive restraint score measured with DEBQ (Rho: -0.59, $p = 0.01$) after 1-month follow-up. It was no associated with changes in EI, BES score, or other TFEQ and DEBQ scores during the 1-month follow-up (data not shown).

At all the time points, the initial daily time spent on moderate-to-vigorous physical activity was not associated with any changes in variables of appetite sensations, food reward, or eating behaviour profile (data not shown).

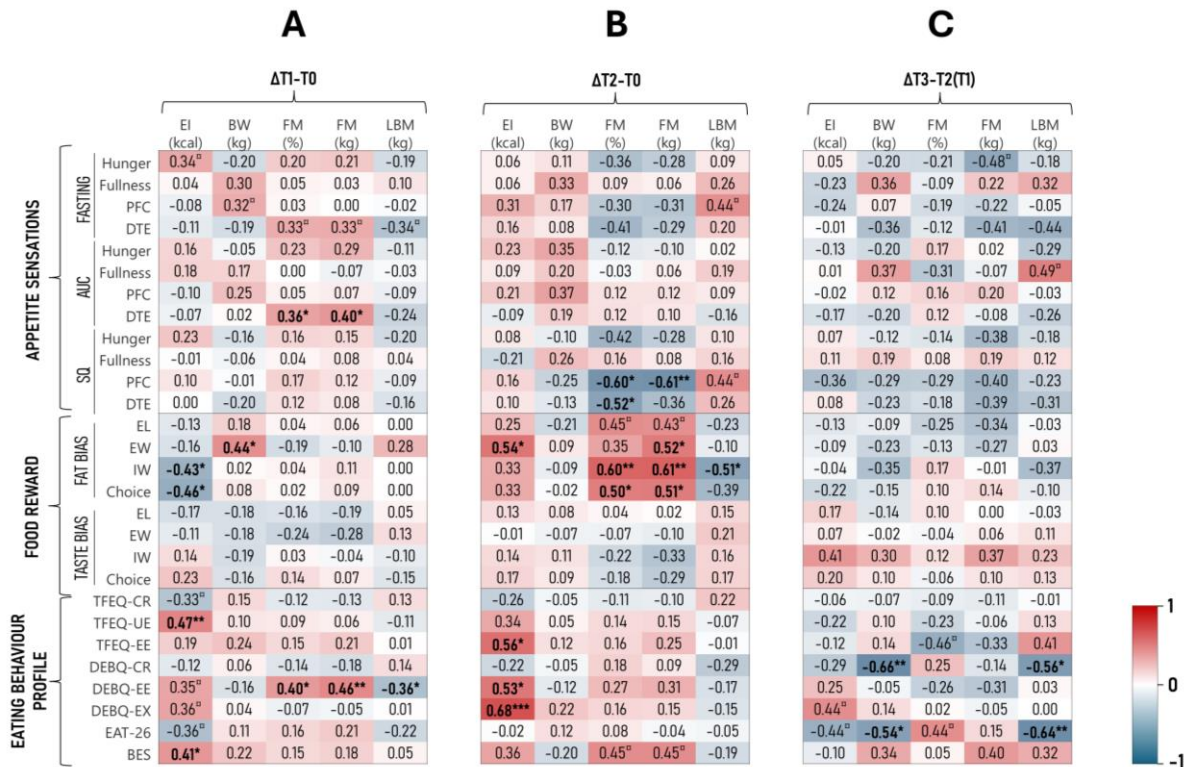


Figure 2. Heat map of Spearman's correlation coefficients between changes in appetite sensations, food reward, eating behaviour profile and changes in energy intake, body weight, and body composition from baseline to 3% (A) and 6% (B) weight loss induced by diet, and from the end of the intervention to 1-month follow-up (C), in healthy normal-weight male and female individuals.

AUC: area under the curve, BW: body weight, CR: cognitive restraint, DTE: desire to eat, EAT-26: 26-item Eating Attitudes Test, EE: emotional eating, EI: energy intake, EL: explicit liking, EX: external eating, DEBQ: Dutch Eating Behaviour Questionnaire, FM: fat mass, IW: implicit wanting, LBM: lean body mass, PFC: prospective food consumption, SQ: satiety quotient, TFEQ: Three-Factor Eating Questionnaire, UE: uncontrolled eating. α p < 0.08, * p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001.

Appetite control after 1-month follow-up: an individualized approach

At the end of the intervention, 50% of participants (including 7 females) reported the desire to continue the diet in autonomy after the intervention (MT), while the 50% other participants (including 5 females) declared to do not want to continue the diet (NMT). There was no significant difference at baseline for all anthropometric and body composition variables between the subgroups (data not shown). At T3, compared to MT, NMT regained a higher absolute BW (1.8 ± 0.8 kg vs 0.2 ± 1.2 kg, p = 0.004) and percentage of BW ($2.7 \pm 1.2\%$ vs $0.4 \pm 2.2\%$, p = 0.004). FM variations from the end of the intervention to +1 month were not different between subgroups, whether in absolute (NMT: 0.1 ± 0.6 kg; MT: 0.1 ± 0.4 kg, p = 0.96) or in percentage (NMT: $-0.4 \pm 0.9\%$; MT: $0.0 \pm 0.7\%$, p = 0.23). There was a higher regain in LBM in NMT compared to MT (1.8 ± 1.4 kg vs 0.1 ± 1.4 kg, p = 0.01).

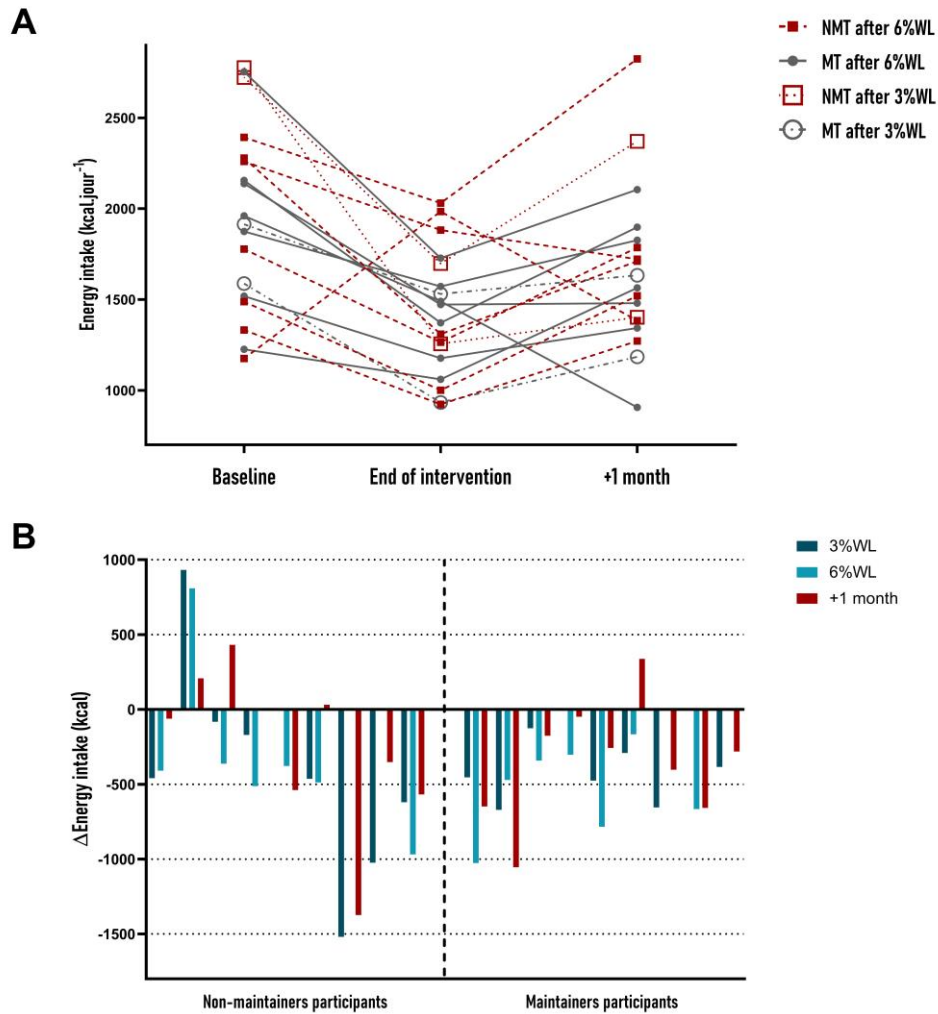


Figure 3. Individual evolution of energy intake at baseline, after a diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up (A) and changes in energy intake from baseline (B), in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention. End of intervention corresponds to the visit realized after 3% (n = 4) or 6% (n = 14) diet-induced weight loss (WL) intervention. +1 month corresponds to the visit realized after a period of one month following the end of the supervised dietary intervention.

Baseline energy and macronutrient intake, subjective appetite sensations (fasting VAS, AUC, and SQ) and food reward scores were similar between NMT and MT (data not shown), except there was a higher taste bias score for choice frequency ($p = 0.03$) and implicit wanting ($p = 0.02$) in MT compared to NMT, and MT had a higher level of cognitive restraint (DEBQ scores: 2.7 ± 0.4 vs 2.1 ± 0.6 ; $p = 0.03$). The changes from the end of the intervention to 1-month follow-up were similar between MT and NMT participants for all variables of appetite control (**Supplementary file 4**). Individual evolution of absolute EI and changes in EI in NMT and MT participants are illustrated in **Figure 3**. One female increased her daily EI at all the time points compared to T0, probably because the food record at baseline was underestimated in this participant. Individual evolution of fasting appetite sensations and

eating profile scores throughout the study in NMT and MT participants are available in Figures 4 and 5.

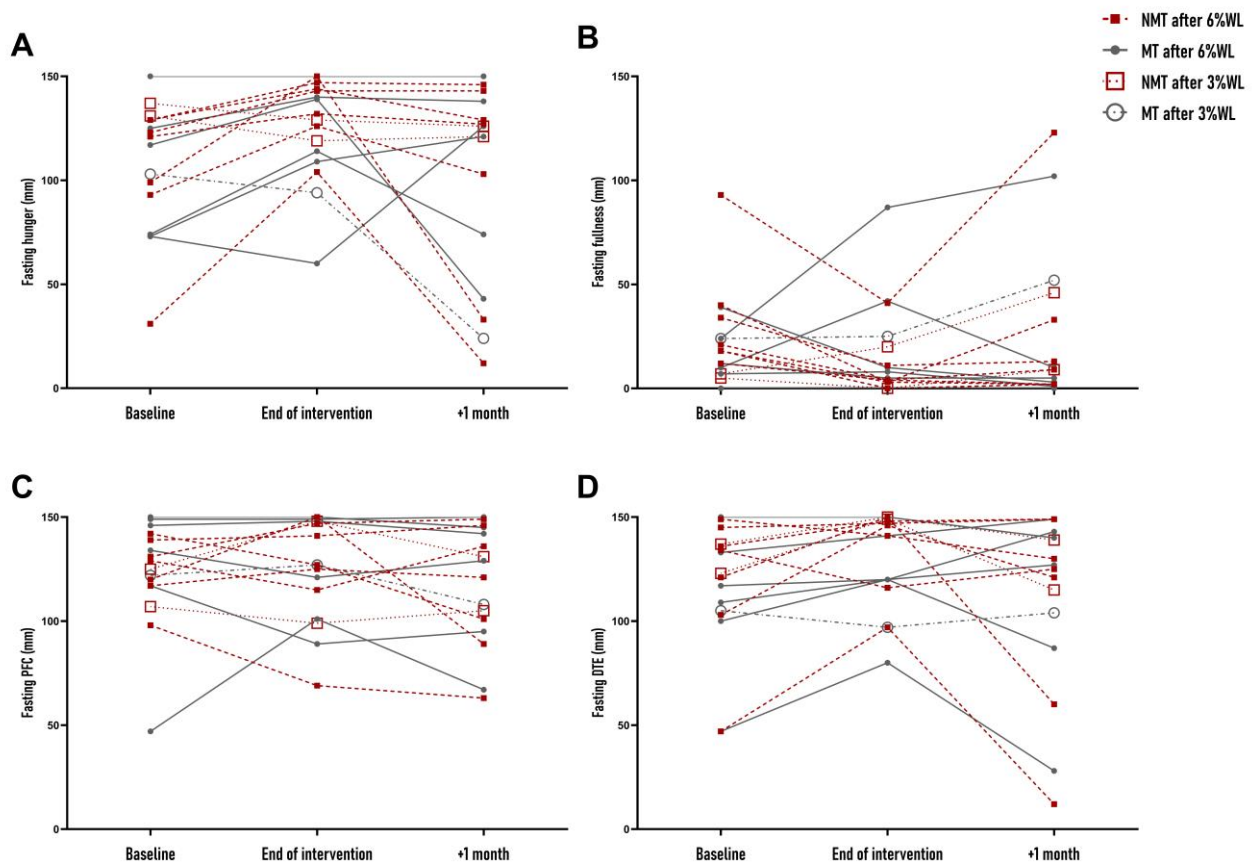


Figure 4. Individual evolution of fasting subjective sensation of hunger (A), fullness (B), prospective food consumption (C), and desire to eat (D) at baseline, after a diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up, in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

End of intervention corresponds to the visit realized after 3% (n = 3) or 6% (n = 13) diet-induced weight loss (WL) intervention. +1 month corresponds to the visit realized after a period of one month following the end of the supervised dietary intervention. DTE: desire to eat, PFC: prospective food consumption.

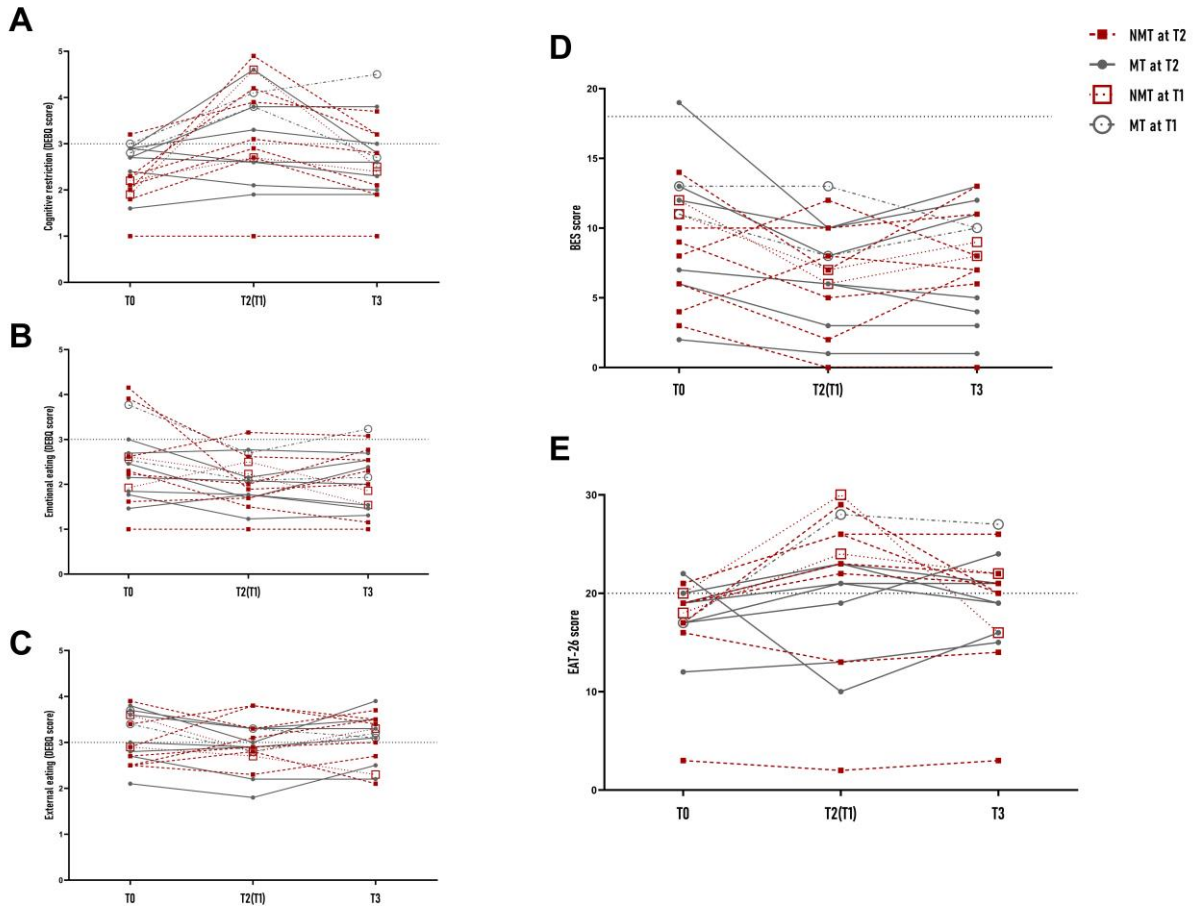


Figure 5. Individual evolution of cognitive restraint (A), emotional eating (B), external eating (C), Binge Eating Scale (D), and EAT-26 (E) scores at baseline, after a diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up, in healthy normal-weight males and females reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

End of intervention corresponds to the visit realized after 3% ($n = 4$) or 6% ($n = 14$) diet-induced weight loss (WL) intervention. +1 month corresponds to the visit realized after a period of one month following the end of the supervised dietary intervention. BES: Binge Eating Scale, EAT-26: Eating Attitudes Test-26, DEBQ: Dutch Eating Behaviour Questionnaire. Grey dotted lines illustrate the positive limits for the presence of a significant cognitive restraint (A), emotional eating (B), external eating (C), presence of binge eating (D), and risk of eating disorder (E).

Discussion

The present study provides first insights into the effects of diet-induced WL on appetite sensations, food reward, and eating behaviour profile in healthy NW males and females. Although fasting appetite sensations were increased after 6% WL, meal-induced satiety was improved while food reward was not modified in response to WL. A higher cognitive control of EI was observed after 3% and 6% WL, with an increased cognitive restraint and a reduced disinhibition in the participants. Importantly, at the group sample, all variables of appetite control return to baseline values one month after the end of the intervention.

In response to moderate calorie restriction ($\sim 500 \text{ kcal}\cdot\text{day}^{-1}$), while appetite sensations did not change after 3% WL (except a higher fasting DTE), significant modifications were found after 6% WL in NW individuals. First, important increases in self-reported mean fasting hunger and DTE were reported under both laboratory (+35% and +25%, respectively) and free-living (+56% and +38%, respectively) conditions. The present results are in accordance with the current literature among people with overweight or obesity, showing an increased appetite in response to diet-induced WL (for review, see Stubbs & Turicchi, 2021). Despite these adverse effects observed on fasting appetite sensations, all SQ (except for PFC) were improved, illustrating a higher short-term satiety efficiency in response to a fixed meal in the participants after 6% WL. This dual-process action of WL on appetite was previously observed in response to $\sim 5\%$ WL induced by drug and/or diet interventions (Drapeau et al. 2007), and $\sim 3\%$ WL induced by exercise (King et al. 2009) in males and females with obesity. These results could be explained by greater responsiveness of signals involved in short-term satiety after WL, such as anorexigenic gut hormones and mechanoreceptors sensitive to gastric distension (Horner et al. 2011). While these episodic signals are closely related to acute food consumption, fasting appetite sensations show a strong association with chronic regulation of EI (*i.e.*, tonic signals) and are sensitive to homeostatic energy state (Blundell et al. 2008; Halford et Blundell 2000). Interestingly, a narrative review suggested fat-free mass (FFM) as a main factor involved in the orexigenic drive to appetite in response to WL (Stubbs et al. 2018). Indeed, while FFM exerts a “passive” role in the regulation of EI mediated by resting energy expenditure (Blundell et al. 2012; Hopkins, Gibbons, et Blundell 2023), the depletion of this tissue would also play an “active” role in stimulating appetite during negative energy balance (Dulloo et al. 2017; Stubbs et al. 2018). Furthermore, in the Minnesota experiment, while an important rise in self-reported hunger was observed in NW males throughout the 24 weeks of semi-starvation, during the last 8-week *ad libitum* period of weight recovery, the participants extensively increased their daily EI, reaching 50% above baseline values (Keys et al. 1950). The depletion of both FM and FFM were shown to be independent determinants of this post-WL overeating (Dulloo et al. 1997). In contrast, in the present study using a greater ecological diet approach and degree of WL, there was no relationship between the variations of fasting appetite sensations and changes in body composition after 3% and 6% WL. The present results might suggest an early rise in hunger and DTE in response to energy deficit while the regulatory tonic signals arising from body composition changes could be activated only after a certain degree of tissue depletion. Furthermore, nor did the change in EI during WL, as well as the level of moderate-to-vigorous physical activity of the

participants, appear to influence appetite sensations, suggesting that other potential factors may have affected hunger and DTE during in- and out-laboratory conditions. Moreover, given that the sedentary and physical activity times were constant during the intervention, WL was induced by calorie restriction only. A mixed deficit including both exercise and diet could lead to mitigate the orexigenic effects observed with diet only (Beaulieu et al. 2021; Thivel et al. 2021).

Importantly, in our modern societies, the hedonic system related to the pleasure of eating has become a predominant aspect to consider when exploring the regulation of EI (Finlayson et al. 2007). Our first insights showed that all variables relative to fasting food reward were not influenced by 3% and 6% WL induced by a moderate calorie restriction in NW participants. On the opposite, in response to an acute calorie restriction (*i.e.*, -25% energy deficit for 3 days), an increase in food reward compared to the control condition was observed in NW males (Cameron et al. 2016). However, food reward was measured with a different tool (*i.e.*, “relative-reinforcing value of food” task) and in a different state (*i.e.*, 2 hours after a fixed breakfast); which might have influenced the results. Most importantly, short- and long-term results on food reward may also differ and even lead to opposite effects. In a systematic review, Oustric and collaborators showed an overall improvement in food reward, assessed with the LFPO or VAS, after a moderate WL (2 to 10%) in participants with overweight or obesity (Oustric et al. 2018). The authors also questioned a minimal duration of the WL intervention to appreciate the positive effect of WL on the hedonic system. Interestingly, in our study, at 3% WL achieved in ~8 weeks, a higher decrease in EI was associated with increased implicit wanting and preference for high-energy dense food, but this relationship disappeared at 6% WL, suggesting a transient negative effect of energy deficit on food reward. On the contrary, after 6% WL reached in ~13 weeks, associations between changes in fat bias scores and changes in FM (both in % and kg) highlighted that individuals who lost more FM presented a greater decrease in wanting and preference for high-fat food, while the decrease in LBM was associated with increased implicit wanting for high-fat food. The present results suggest a distinct role of FM and FFM depletions, generating opposite effects on the hedonic system in response to WL. Indeed, while FFM loss could occur as an orexigenic signal driving motivation to eat, as previously hypothesized (Stubbs et al. 2018), the decrease in FM led to a greater hedonic regulation of appetite. In contrast, in response to 12-week exercise intervention (~2% WL) in individuals with overweight or obesity, FM and FFM loss were not associated with changes in food reward scores (Hopkins et al. 2014). The modest WL, the different population, as well as the nature of the intervention, could be explained the different results obtained. Moreover, the

decrease in leptin concentration was associated with an increased liking for high-fat foods (Hopkins et al. 2014). As suggested for FFM, adipose tissue may play both a passive and active role in the hedonic control of appetite. A previous study showed that FM, particularly in the abdominal region, was associated with higher brain reward responses to high-fat food in females with obesity (Luo et al. 2013). In accordance with this result, a decrease in adiposity would be associated with an improvement in the food reward system (*i.e.*, "passive" role). In contrast, a fall in leptin levels from a certain threshold in response to an energy deficit could also exacerbate the food reward system in order to increase EI and preserve adipose tissue (*i.e.*, "active" role). Future studies are needed to further investigate the role of body composition changes on the hedonic regulation of EI.

Our intervention also influenced the participants' eating behaviour profile after 3% and 6% WL. In line with previous studies involving patients with overweight or obesity (Bryant et al. 2012; Chaput et al. 2007; Lemoine et al. 2007), an increase in cognitive restraint and a reduced internal (*i.e.*, emotional eating) and external (*i.e.*, external eating) disinhibition were observed in response to WL. These adaptations, illustrating a larger cognitive control of EI, are still discussed in the literature. In some interventional studies, higher cognitive restraint was associated with successful WL (Bas et Donmez 2009; Urbanek et al. 2015), while several observational studies pointed out a long-term weight gain associated with this eating behaviour trait (Drapeau et al. 2003; van Strien, Herman, et Verheijden 2014). According to Herman & Polivy's theory, cognitive restraint, characterized by conscious efforts to control EI in occulting internal signals driving appetite, could be followed by periods of uncontrolled eating and hyperphagic behaviours (Herman et Polivy 1975). On the contrary, our results showed a decrease in BES score, indicating a potential decrease in the risk of binge eating behaviours in response to 3% and 6% WL. However, it seems important to analyse whether this "better" eating behaviour profile during WL persists, or on the contrary degrades, after the end of the supervised dietary intervention.

After 1-month follow-up, at the sample level, all adaptations of appetite control and eating behaviour profile observed during WL seemed to disappear. Importantly, we carried out additional analyses to consider the participants declaring whether or not they wished to continue the diet in autonomy. While NMT regained more BW (+2.7% on average) compared to MT participants (+0.4% on average), changes in energy and macronutrient, as well as all appetite sensations, food reward, and eating behaviour profile variables, from the end of the intervention to 1-month follow-up, were similar between the two groups. There were however high inter- and intra-individual differences in these variations. When considering the correlation analyses, the participants subjected to a higher increase in

cognitive restraint during WL showed a greater decrease in this eating trait and were also those who regained more BW after 1-month follow-up. Although Westerterp-Plantenga et al. affirmed that cognitive restraint might have a beneficial effect on WL and subsequent weight maintenance in females with overweight or obesity (Westerterp-Plantenga, Kempen, et Saris 1998), its increase during WL interventions might, on the opposite, not be sustainable in NW individuals and even place the participants at risk for a greater subsequent loss of control leading to weight regain. However, our results showed no relationship between BW variations and changes in uncontrolled eating, disinhibition, or risk of binge eating behaviours after 1-month follow-up, and BW regain was even associated with a decrease in EAT-26 score, suggesting a lower preoccupation for food and risk of eating disorders. A systematic review and meta-analysis recently showed that behavioural WL interventions did not increase the risk of eating disorders among individuals with overweight or obesity (Jebeile et al. 2023). These observations appear in contrast with the literature among weight-class sports (Bratland-Sanda et Sundgot-Borgen 2013; Sundgot-Borgen et Torstveit 2004), in which athletes are regularly engaged in cycles of rapid WL to achieve a target BW and rapid BW regain (Nolan et al., 2020; Pélissier et al., 2023). During qualitative interviews, combat sports athletes described alternate periods of highly restrained eating followed by an increase in emotional eating associated with these BW variations (Barker et al., 2024). Although the present study is far from this sportive context, the protocol required the participants to reach a specific target BW may have influenced their eating behaviours during WL intervention. This might also partly explain why nutritional adaptations observed during WL seemed to disappear 1-month later, as there was no longer any pressure to reach a target BW for the experimental visit. Furthermore, the specific pattern of repeated WL and regain cycles (*i.e.*, weight cycling) observed in athletes might also be implicated in the apparition of adverse effects on eating behaviours and could be transposed to non-athlete individuals engaged in regular dieting practices and potentially exposed to weight cycling. Importantly, our follow-up period was very short (1 month), and it remains to be examined how eating habits and appetite control progress in the longer term in relation to the changes in BW and body composition after WL in NW individuals.

The present results must be interpreted in light of some limitations. First, although we displayed new insights regarding the regulation of EI in response to diet-induced WL in NW individuals, physiological and neurocognitive investigations are missing to provide some potential explanatory mechanisms and more objective measurements. However,

physiological and neurocognitive variations related to appetite control were not still supported by behavioural change, as illustrated in the present study with the absence of a relationship between body composition variations and variables of appetite control. Unfortunately, we did not perform experimental visits in the participants who failed to reach the target WL, and compensatory adaptations related to appetitive responses to diet could partly explain the high dropout observed, which could be important to consider and assess in future studies. Moreover, appetite sensations were assessed at breakfast only and food reward in fasted state. It would have been interesting to examine whether the observed adaptations are maintained throughout the day. The absence of a standardized diet the days before experimental visits was also a limitation of the study, but participants were asked to follow their usual diet and therefore, the measurements realized during experimental visits were close to eating behaviours experienced in the participants' everyday life. Finally, the heterogeneity of BW variations and diet maintenance during the follow-up limits our investigations and conclusions on the evolution of appetite control and eating behaviour profile after WL. However, correlation, as well as the subgroups analyses, have made it possible to consider these individual differences during the follow-up.

To conclude, WL induced by a moderate calorie restriction, mainly at 6% WL, favoured a significant rise in fasting appetite while improving the short-term satiety responsiveness in response to a fixed meal. At the individual level, a decrease in FM was associated with a positive effect on food reward, while LBM loss was related to an increase in wanting for high-fat food after 6% WL. The intervention also affected the eating behaviour profile with a higher cognitive restraint and lower disinhibition during WL. Interestingly, all the adaptations of appetite control observed during WL seemed to disappear one month after the end of the intervention, without significant difference between the participants declaring wanting to continue the diet in autonomy or did not. However, weight regain was associated with a higher decrease in cognitive restraint during the follow-up, but also with a higher increase in this eating trait during the intervention. Thus, the degree of cognitive restraint during WL and its sustainability seem to be important factors for WL maintenance. Importantly, while previous studies showed controversial results about a potential sexual dimorphism in the appetite responses to WL (Drapeau et al. 2007; Nymo et al. 2018), the hedonic system could also be influenced by hormonal specificities in females (e.g., menstrual cycle, use of hormonal contraception) (Arnoni-Bauer et al. 2017). Therefore, future studies considering the influence of hormonal status, and the relationship between the evolution of body composition and regulation of EI during WL are needed.

References

- Anon. 1998. « Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(4):899-917. doi: 10.1093/ajcn/68.4.899.
- Anon. s. d. « Programme National Nutrition Santé 2019-2023 ».
- Arnoni-Bauer, Yardena, Atira Bick, Noa Raz, Tal Imbar, Shoshana Amos, Orly Agmon, Limor Marko, Netta Levin, et Ram Weiss. 2017. « Is It Me or My Hormones? Neuroendocrine Activation Profiles to Visual Food Stimuli Across the Menstrual Cycle ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102(9):3406-14. doi: 10.1210/jc.2016-3921.
- Barker, Laura, Montse C. Ruiz, Alan Nevill, Ross Cloak, Andrew M. Lane, et Tracey J. Devonport. 2024. « Dietary restraint and emotional eating among elite/international combat sport athletes ». *International Journal of Sport and Exercise Psychology* 0(0):1-18. doi: 10.1080/1612197X.2024.2308884.
- Bas, Murat, et Selahattin Donmez. 2009. « Self-efficacy and restrained eating in relation to weight loss among overweight men and women in Turkey ». *Appetite* 52(1):209-16. doi: 10.1016/j.appet.2008.09.017.
- Beaulieu, Kristine, John E. Blundell, Marleen A. van Baak, Francesca Battista, Luca Busetto, Eliana V. Carraça, Dror Dicker, Jorge Encantado, Andrea Ermolao, Nathalie Farpour-Lambert, Adriyan Pramono, Euan Woodward, Alice Bellicha, et Jean-Michel Oppert. 2021. « Effect of Exercise Training Interventions on Energy Intake and Appetite Control in Adults with Overweight or Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 4(Suppl 4):e13251. doi: 10.1111/obr.13251.
- Blundell, J. E., F. Levin, N. A. King, B. Barkeling, T. Gustafsson, P. M. Hellstrom, J. J. Holst, et E. Naslund. 2008. « Overconsumption and Obesity: Peptides and Susceptibility to Weight Gain ». *Regulatory Peptides* 149(1-3):32-38. doi: 10.1016/j.regpep.2007.10.009.
- Blundell, John E., Phillipa Caudwell, Catherine Gibbons, Mark Hopkins, Erik Naslund, Neil King, et Graham Finlayson. 2012. « Role of Resting Metabolic Rate and Energy Expenditure in Hunger and Appetite Control: A New Formulation ». *Disease Models & Mechanisms* 5(5):608-13. doi: 10.1242/dmm.009837.
- Bratland-Sanda, Solfrid, et Jorunn Sundgot-Borgen. 2013. « Eating Disorders in Athletes: Overview of Prevalence, Risk Factors and Recommendations for Prevention and Treatment ». *European Journal of Sport Science* 13(5):499-508. doi: 10.1080/17461391.2012.740504.
- Brunault, P., P. Gaillard, N. Ballon, C. Couet, P. Isnard, S. Cook, I. Delbachian, C. Réveillère, et R. Courtois. 2016. « Validation de la version française de la Binge Eating Scale : étude de sa structure factorielle, de sa consistance interne et de sa validité de construit en population clinique et non clinique ». *L'Encéphale* 42(5):426-33. doi: 10.1016/j.encep.2016.02.009.

- Brunault, Paul, Isabelle Rabemampianina, Gérard Apfeldorfer, Nicolas Ballon, Charles Couet, Christian Réveillère, Philippe Gaillard, et Wissam El-Hage. 2015. « The Dutch Eating Behavior Questionnaire: Further Psychometric Validation and Clinical Implications of the French Version in Normal Weight and Obese Persons ». *Presse Medicale (Paris, France: 1983)* 44(12 Pt 1):e363-372. doi: 10.1016/j.lpm.2015.03.028.
- Bryant, E. J., P. Caudwell, M. E. Hopkins, N. A. King, et J. E. Blundell. 2012. « Psycho-markers of weight loss. The roles of TFEQ Disinhibition and Restraint in exercise-induced weight management ». *Appetite* 58(1):234-41. doi: 10.1016/j.appet.2011.09.006.
- Cameron, Jameason D., Gary S. Goldfield, Marie-Ève Riou, Graham S. Finlayson, John E. Blundell, et Éric Doucet. 2016. « Energy Depletion by Diet or Aerobic Exercise Alone: Impact of Energy Deficit Modality on Appetite Parameters ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 103(4):1008-16. doi: 10.3945/ajcn.115.115584.
- Casanova, Nuno, Kristine Beaulieu, Graham Finlayson, et Mark Hopkins. 2019. « Metabolic Adaptations during Negative Energy Balance and Their Potential Impact on Appetite and Food Intake ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 78(3):279-89. doi: 10.1017/S0029665118002811.
- Chaput, Jean-Philippe, Vicky Drapeau, Marion Hetherington, Simone Lemieux, Véronique Provencher, et Angelo Tremblay. 2007. « Psychobiological Effects Observed in Obese Men Experiencing Body Weight Loss Plateau ». *Depression and Anxiety* 24(7):518-21. doi: 10.1002/da.20264.
- Choi, Leena, Suzanne Capen Ward, John F. Schnelle, et Maciej S. Buchowski. 2012. « Assessment of Wear/Nonwear Time Classification Algorithms for Triaxial Accelerometer ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 44(10):2009-16. doi: 10.1249/MSS.0b013e318258cb36.
- Dorling, James. L., Sai Krupa. Das, Susan. B. Racette, John. W. Apolzan, Dachuan. Zhang, Carl. F. Pieper, et Corby. K. Martin. 2020. « Changes in body weight, adherence and appetite during 2 years of calorie restriction: The CALERIE 2 randomized clinical trial. » *European journal of clinical nutrition* 74(8):1210-20. doi: 10.1038/s41430-020-0593-8.
- Drapeau, V., V. Provencher, S. Lemieux, J. P. Després, C. Bouchard, et A. Tremblay. 2003. « Do 6-y Changes in Eating Behaviors Predict Changes in Body Weight? Results from the Québec Family Study ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 27(7):808-14. doi: 10.1038/sj.ijo.0802303.
- Drapeau, Vicky, Neil King, Marion Hetherington, Eric Doucet, John Blundell, et Angelo Tremblay. 2007. « Appetite Sensations and Satiety Quotient: Predictors of Energy Intake and Weight Loss ». *Appetite* 48(2):159-66. doi: 10.1016/j.appet.2006.08.002.
- Dulloo, A. G., et J. Jacquet. 1998. « Adaptive Reduction in Basal Metabolic Rate in Response to Food Deprivation in Humans: A Role for Feedback Signals from Fat Stores ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(3):599-606. doi: 10.1093/ajcn/68.3.599.

- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et L. Girardier. 1997. « Poststarvation Hyperphagia and Body Fat Overshooting in Humans: A Role for Feedback Signals from Lean and Fat Tissues ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 65(3):717-23. doi: 10.1093/ajcn/65.3.717.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. L. Miles-Chan, et Y. Schutz. 2017. « Passive and Active Roles of Fat-Free Mass in the Control of Energy Intake and Body Composition Regulation ». *European Journal of Clinical Nutrition* 71(3):353-57. doi: 10.1038/ejcn.2016.256.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. P. Montani, et Y. Schutz. 2015. « How Dieting Makes the Lean Fatter: From a Perspective of Body Composition Autoregulation through Adipostats and Proteinstats Awaiting Discovery ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:25-35. doi: 10.1111/obr.12253.
- Dulloo, Abdul G. 2021. « Physiology of Weight Regain: Lessons from the Classic Minnesota Starvation Experiment on Human Body Composition Regulation ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 2:e13189. doi: 10.1111/obr.13189.
- Elmaleh-Sachs, Arielle, Jessica L. Schwartz, Carolyn T. Bramante, Jacinda M. Nicklas, Kimberly A. Gudzone, et Melanie Jay. 2023. « Obesity Management in Adults: A Review ». *JAMA* 330(20):2000-2015. doi: 10.1001/jama.2023.19897.
- Finlayson, Graham, Neil King, et John E. Blundell. 2007. « Liking vs. Wanting Food: Importance for Human Appetite Control and Weight Regulation ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31(7):987-1002. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.03.004.
- Flint, A., A. Raben, J. E. Blundell, et A. Astrup. 2000. « Reproducibility, Power and Validity of Visual Analogue Scales in Assessment of Appetite Sensations in Single Test Meal Studies ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 24(1):38-48. doi: 10.1038/sj.ijo.0801083.
- Garner, D. M., M. P. Olmsted, Y. Bohr, et P. E. Garfinkel. 1982. « The Eating Attitudes Test: Psychometric Features and Clinical Correlates ». *Psychological Medicine* 12(4):871-78. doi: 10.1017/s0033291700049163.
- Garthe, Ina, Truls Raastad, Per Egil Refsnes, Anu Koivisto, et Jorunn Sundgot-Borgen. 2011. « Effect of Two Different Weight-Loss Rates on Body Composition and Strength and Power-Related Performance in Elite Athletes ». *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 21(2):97-104. doi: 10.1123/ijsnem.21.2.97.
- Gormally, J., S. Black, S. Daston, et D. Rardin. 1982. « The Assessment of Binge Eating Severity among Obese Persons ». *Addictive Behaviors* 7(1):47-55. doi: 10.1016/0306-4603(82)90024-7.
- Halford, J. C., et J. E. Blundell. 2000. « Separate Systems for Serotonin and Leptin in Appetite Control ». *Annals of Medicine* 32(3):222-32. doi: 10.3109/07853890008998829.
- Herman, C. P., et J. Polivy. 1975. « Anxiety, Restraint, and Eating Behavior ». *Journal of Abnormal Psychology* 84(6):66-72.

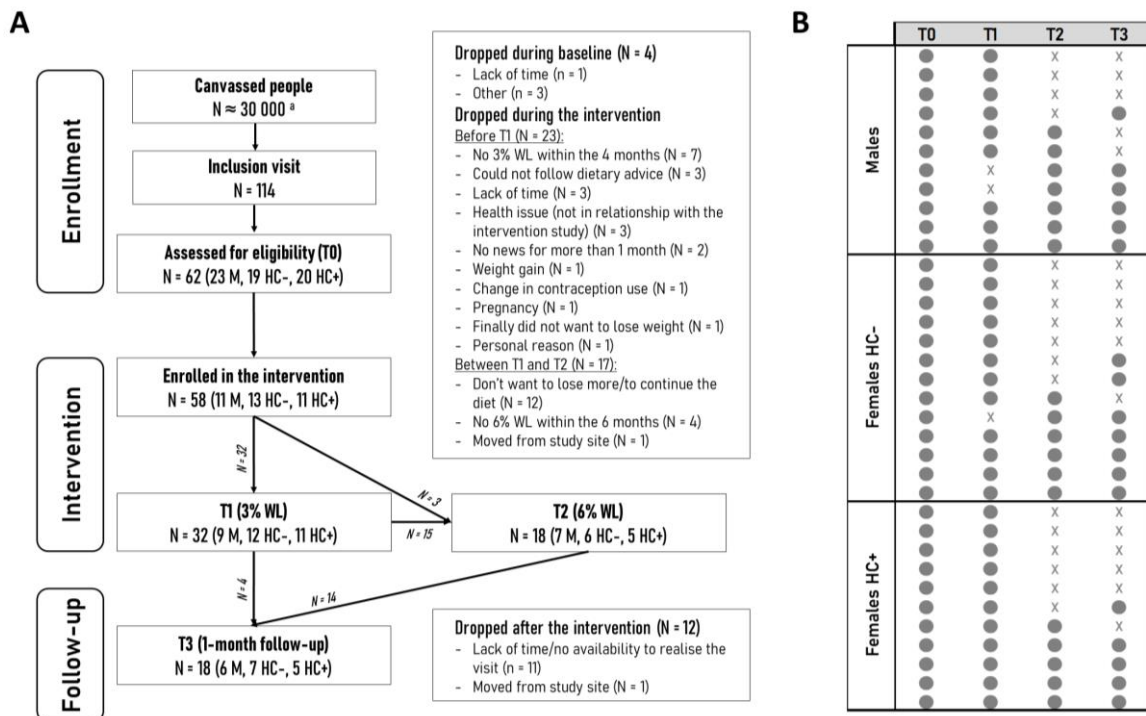
- Hintze, Luzia Jaeger, Salma Mahmoodianfard, Coralie Bonaparte Auguste, et Éric Doucet. 2017. « Weight Loss and Appetite Control in Women ». *Current Obesity Reports* 6(3):334-51. doi: 10.1007/s13679-017-0273-8.
- Hopkins, Mark, Catherine Gibbons, et John Blundell. 2023. « Fat-free mass and resting metabolic rate are determinants of energy intake: implications for a theory of appetite control ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 378(1885):20220213. doi: 10.1098/rstb.2022.0213.
- Hopkins, Mark, Catherine Gibbons, Phillipa Caudwell, Dominic-Luc Webb, Per M. Hellström, Erik Näslund, John E. Blundell, et Graham Finlayson. 2014. « Fasting Leptin Is a Metabolic Determinant of Food Reward in Overweight and Obese Individuals during Chronic Aerobic Exercise Training ». *International Journal of Endocrinology* 2014:323728. doi: 10.1155/2014/323728.
- Horner, K. M., N. M. Byrne, G. J. Cleghorn, E. Näslund, et N. A. King. 2011. « The Effects of Weight Loss Strategies on Gastric Emptying and Appetite Control ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 12(11):935-51. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00901.x.
- Jacquet, Philippe, Yves Schutz, Jean-Pierre Montani, et Abdul Dulloo. 2020. « How Dieting Might Make Some Fatter: Modeling Weight Cycling toward Obesity from a Perspective of Body Composition Autoregulation ». *International Journal of Obesity (2005)* 44(6):1243-53. doi: 10.1038/s41366-020-0547-1.
- Jebeile, Hiba, Sol Libesman, Hannah Melville, Timothy Low-Wah, Genevieve Dammary, Anna L. Seidler, Rebecca A. Jones, Caitlin M. McMaster, Susan J. Paxton, Andrew J. Hill, Amy L. Ahern, Sarah P. Garnett, Caroline Braet, Denise E. Wilfley, Louise A. Baur, et Natalie B. Lister. 2023. « Eating Disorder Risk during Behavioral Weight Management in Adults with Overweight or Obesity: A Systematic Review with Meta-Analysis ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 24(6):e13561. doi: 10.1111/obr.13561.
- Julia, Chantal, Sandrine Péneau, Valentina A. Andreeva, Caroline Méjean, Léopold Fezeu, Pilar Galan, et Serge Hercberg. 2014. « Weight-Loss Strategies Used by the General Population: How Are They Perceived? » *PLoS ONE* 9(5):e97834. doi: 10.1371/journal.pone.0097834.
- Keys, A., J. Brožek, A. Henschel, O. Mickelsen, et H. L. Taylor. 1950. *The biology of human starvation. (2 vols)*. Oxford, England: Univ. of Minnesota Press.
- King, Neil A., Phillipa P. Caudwell, Mark Hopkins, James R. Stubbs, Erik Naslund, et John E. Blundell. 2009. « Dual-Process Action of Exercise on Appetite Control: Increase in Orexigenic Drive but Improvement in Meal-Induced Satiety ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 90(4):921-27. doi: 10.3945/ajcn.2009.27706.
- Kozey-Keadle, Sarah, Amanda Libertine, Kate Lyden, John Staudenmayer, et Patty S. Freedson. 2011. « Validation of Wearable Monitors for Assessing Sedentary Behavior ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 43(8):1561-67. doi: 10.1249/MSS.0b013e31820ce174.
- Lemoine, Sophie, Nadia Rossell, Vicky Drapeau, Magali Poulain, Sophie Garnier, Frédéric Sanguinol, et Pascale Mauriège. 2007. « Effect of Weight Reduction on Quality of

- Life and Eating Behaviors in Obese Women ». *Menopause (New York, N.Y.)* 14(3 Pt 1):432-40. doi: 10.1097/gme.0b013e31802e46c2.
- Lluch, A., J. Kahn, A. Stricker-Krongrad, O. Ziegler, P. Drouin, et L. Méjean. 1996. « Internal Validation of a French Version of the Dutch Eating Behaviour Questionnaire ». *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 11(4):198-203. doi: 10.1016/0924-9338(96)88391-X.
- Lluch, Anne. 1995. « Identification des conduites alimentaires par approches nutritionnelles et psychométriques : implications thérapeutiques et préventives dans l'obésité humaine ». phdthesis, Université Henri Poincaré - Nancy 1.
- Luo, Jing, Kelsie T. Forbush, J. Austin Williamson, Kristian E. Markon, et Lauren O. Pollack. 2013. « How Specific Are the Relationships between Eating Disorder Behaviors and Perfectionism? » *Eating Behaviors* 14(3):291-94. doi: 10.1016/j.eatbeh.2013.04.003.
- Miguet, M., J. Masurier, J. P. Chaput, B. Pereira, C. Lambert, A. R. Dâmaso, D. Courteix, M. Duclos, Y. Boirie, et D. Thivel. 2019. « Cognitive Restriction Accentuates the Increased Energy Intake Response to a 10-Month Multidisciplinary Weight Loss Program in Adolescents with Obesity ». *Appetite* 134:125-34. doi: 10.1016/j.appet.2018.12.015.
- Mikolajczyk, Rafael T., Annette E. Maxwell, Walid El Ansari, Christiane Stock, Janina Petkeviciene, et Francisco Guillen-Grima. 2010. « Relationship between Perceived Body Weight and Body Mass Index Based on Self- Reported Height and Weight among University Students: A Cross-Sectional Study in Seven European Countries ». *BMC Public Health* 10:40. doi: 10.1186/1471-2458-10-40.
- Montani, J. P., Y. Schutz, et A. G. Dulloo. 2015. « Dieting and Weight Cycling as Risk Factors for Cardiometabolic Diseases: Who Is Really at Risk? » *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:7-18. doi: 10.1111/obr.12251.
- Nolan, David, Arthur E. Lynch, et Brendan Egan. 2020. « Self-Reported Prevalence, Magnitude, and Methods of Rapid Weight Loss in Male and Female Competitive Powerlifters ». *Journal of Strength and Conditioning Research*. doi: 10.1519/JSC.0000000000003488.
- Nymo, Siren, Silvia R. Coutinho, Linn-Christin H. Torgersen, Ola J. Bomo, Ingrid Haugvaldstad, Helen Truby, Bård Kulseng, et Catia Martins. 2018. « Timeline of changes in adaptive physiological responses, at the level of energy expenditure, with progressive weight loss ». *The British Journal of Nutrition* 120(2):141-49. doi: 10.1017/S0007114518000922.
- Ordaz, D. Luis, Lauren M. Schaefer, Emily Choquette, Jordan Schueler, Lisa Wallace, et J. Kevin Thompson. 2018. « Thinness Pressures in Ethnically Diverse College Women in the United States ». *Body Image* 24:1-4. doi: 10.1016/j.bodyim.2017.11.004.
- Oustric, P., C. Gibbons, K. Beaulieu, J. Blundell, et G. Finlayson. 2018. « Changes in Food Reward during Weight Management Interventions - a Systematic Review ». *Obesity Reviews* 19(12):1642-58. doi: 10.1111/obr.12754.

- Pélissier, Léna, Sarah Bagot, Jennifer Lynn Miles-Chan, Bruno Pereira, Yves Boirie, Martine Duclos, Abdul Dulloo, Laurie Isacco, et David Thivel. 2023. « Is Dieting a Risk for Higher Weight Gain in Normal-Weight Individual? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Nutrition* 130(7):1190-1212. doi: 10.1017/S0007114523000132.
- Pélissier, Léna, Gaël Ennequin, Sarah Bagot, Bruno Pereira, Thomas Lachèze, Martine Duclos, David Thivel, Jennifer Miles-Chan, et Laurie Isacco. 2023. « Lightest Weight-Class Athletes Are at Higher Risk of Weight Regain: Results from the French-Rapid Weight Loss Questionnaire ». *The Physician and Sportsmedicine* 51(2):144-52. doi: 10.1080/00913847.2021.2014285.
- Pélissier, Léna, Céline Lambert, Halim Moore, Duane Beraud, Bruno Pereira, Yves Boirie, Martine Duclos, David Thivel, et Laurie Isacco. 2024. « Postprandial Energy Metabolism Is Modulated in Response to a Low-Intensity Walking Exercise in Fasted Healthy Individuals ». *Nutrition Research (New York, N.Y.)* 123:55-66. doi: 10.1016/j.nutres.2024.01.004.
- Sasaki, Jeffer E., Dinesh John, et Patty S. Freedson. 2011. « Validation and Comparison of ActiGraph Activity Monitors ». *Journal of Science and Medicine in Sport* 14(5):411-16. doi: 10.1016/j.jsams.2011.04.003.
- Semlitsch, Thomas, Florian L. Stigler, Klaus Jeitler, Karl Horvath, et Andrea Siebenhofer. 2019. « Management of Overweight and Obesity in Primary Care-A Systematic Overview of International Evidence-Based Guidelines ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 20(9):1218-30. doi: 10.1111/obr.12889.
- van Strien, Tatjana, Jan E. R. Frijters, Gerard P. A. Bergers, et Peter B. Defares. 1986. « The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for Assessment of Restrained, Emotional, and External Eating Behavior ». *International Journal of Eating Disorders* 5(2):295-315. doi: 10.1002/1098-108X(198602)5:2<295::AID-EAT2260050209>3.0.CO;2-T.
- van Strien, Tatjana, C. Peter Herman, et Marieke W. Verheijden. 2014. « Dietary Restraint and Body Mass Change. A 3-Year Follow up Study in a Representative Dutch Sample ». *Appetite* 76:44-49. doi: 10.1016/j.appet.2014.01.015.
- Stubbs, R. James, M. Hopkins, G. S. Finlayson, C. Duarte, C. Gibbons, et J. E. Blundell. 2018. « Potential Effects of Fat Mass and Fat-Free Mass on Energy Intake in Different States of Energy Balance ». *European Journal of Clinical Nutrition* 72(5):698-709. doi: 10.1038/s41430-018-0146-6.
- Stubbs, R. James, et Jake Turicchi. 2021. « From Famine to Therapeutic Weight Loss: Hunger, Psychological Responses, and Energy Balance-Related Behaviors ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 2:e13191. doi: 10.1111/obr.13191.
- Sundgot-Borgen, Jorunn, et Monica Klungland Torstveit. 2004. « Prevalence of Eating Disorders in Elite Athletes Is Higher than in the General Population ». *Clinical Journal of Sport Medicine: Official Journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 14(1):25-32. doi: 10.1097/00042752-200401000-00005.

- Thivel, D., L. Metz, V. Julian, L. Isacco, J. Verney, G. Ennequin, K. Charlot, K. Beaulieu, G. Finlayson, et J. A. King. 2021. « Diet- but Not Exercise-Induced Iso-Energetic Deficit Induces Compensatory Appetitive Responses ». *European Journal of Clinical Nutrition*. doi: 10.1038/s41430-020-00853-7.
- Thivel, D., P. Oustric, K. Beaulieu, H. Moore, L. Bonjean, J. Loglisci, M. Georges, M. Miyashita, Y. Boirie, B. Pereira, et G. Finlayson. 2023. « Development, Sensitivity and Reliability of a French Version of the Leeds Food Preference Questionnaire (LFPQ-Fr) for the Evaluation of Food Preferences and Reward ». *Physiology & Behavior* 114187. doi: 10.1016/j.physbeh.2023.114187.
- Tholin, Sanna, Finn Rasmussen, Per Tynelius, et Jan Karlsson. 2005. « Genetic and Environmental Influences on Eating Behavior: The Swedish Young Male Twins Study ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 81(3):564-69. doi: 10.1093/ajcn/81.3.564.
- Tudor-Locke, Catrine, Sarah M. Camhi, et Richard P. Troiano. 2012. « A Catalog of Rules, Variables, and Definitions Applied to Accelerometer Data in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006 ». *Preventing Chronic Disease* 9:E113. doi: 10.5888/pcd9.110332.
- Urbanek, J. Kalina, Catherine J. Metzgar, Pao Ying Hsiao, Kathryn E. Piehowski, et Sharon M. Nickols-Richardson. 2015. « Increase in Cognitive Eating Restraint Predicts Weight Loss and Change in Other Anthropometric Measurements in Overweight/Obese Premenopausal Women ». *Appetite* 87:244-50. doi: 10.1016/j.appet.2014.12.230.
- Westerterp-Plantenga, M. S., K. P. G. Kempen, et W. H. M. Saris. 1998. « Determinants of Weight Maintenance in Women after Diet-Induced Weight Reduction ». *International Journal of Obesity* 22(1):1-6. doi: 10.1038/sj.ijo.0800536.
- Yaemsiri, S., M. M. Slining, et S. K. Agarwal. 2011. « Perceived Weight Status, Overweight Diagnosis, and Weight Control among US Adults: The NHANES 2003-2008 Study ». *International Journal of Obesity (2005)* 35(8):1063-70. doi: 10.1038/ijo.2010.229.

Supplementary files



Supplementary file 1. Flow chart (A) and individual visits realized by the participants (B) in the NUTRILEX study.

After a visit at baseline (T0), normal-weight male and female participants were enrolled in a dietary intervention to lose 3% (T1 visit) and 6% (T2 visit) of their initial body weight, in a maximum period of 4 and 6 months from the beginning of the intervention, respectively. The T3 visit was proposed (optional visit) one month after the end of the dietary intervention, period in which the participants were free to change their daily life energy intake, sedentary and physical activity levels. HC-: females not using hormonal contraceptive, HC+: females using hormonal contraceptive (only oral contraceptive), M: males, WL: weight loss. a: crude estimation.

Supplementary file 2. Subjective appetite sensations at pre- and post-breakfast in laboratory conditions before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) diet-induced weight loss intervention, and 1-month follow-up (T3), in healthy normal-weight male and female individuals.

	Pre	Post	30-min	60-min	<i>p-values</i>		
					Time	Intervention	Time x Intervention
Hunger (mm)							
T0	94 ± 37	19 ± 24	16 ± 15	16 ± 18			< 0.001 T0-T1: Pre vs Post (p = 0.006) Pre vs 30-min (p = 0.009) Pre vs 60-min (p = 0.02) Post vs 30-min (0.88) Post vs 60-min (p = 0.65)
T1	109 ± 31	16 ± 19	14 ± 18	16 ± 19	< 0.001 Pre vs Post (p < 0.001) Pre vs 60-min (p < 0.001) Pre vs 30-min (p < 0.001) Post vs 30-min (p = 0.98) Post vs 60-min (p = 0.99) 30-min vs 60-min (p = 0.99)	0.12	T0-T2: Pre vs Post (p < 0.001) Pre vs 30-min (p < 0.001) Pre vs 60-min (p < 0.001) Post vs 30-min (p = 0.02) Post vs 60-min (p = 0.03)
T2	127 ± 23	17 ± 11	14 ± 13	14 ± 14			T0-T3: Pre vs Post (p = 0.27) Pre vs 30-min (p = 0.44) Pre vs 60-min (p = 0.54) Post vs 30-min (0.75) Post vs 60-min (p = 0.63)
T3	101 ± 47	18 ± 23	18 ± 15	18 ± 17			
Fullness (mm)							
T0	21 ± 21	115 ± 32	101 ± 30	98 ± 36	< 0.001 Pre vs Post (p < 0.001) Pre vs 60-min (p < 0.001) Pre vs 30-min (p < 0.001) Post vs 30-min (p = 0.04) Post vs 60-min (p < 0.001) 30-min vs 60-min (p = 0.60)	0.33	0.62
T1	16 ± 25	122 ± 24	112 ± 32	103 ± 38			
T2	18 ± 24	123 ± 19	117 ± 23	109 ± 36			
T3	26 ± 38	119 ± 32	111 ± 33	110 ± 27			
PFC (mm)							
T0	118 ± 30	47 ± 39	48 ± 36	54 ± 38	< 0.001 Pre vs Post (p < 0.001) Pre vs 60-min (p < 0.001) Pre vs 30-min (p < 0.001) Post vs 30-min (p = 0.99) Post vs 60-min (p = 0.58) 30-min vs 60-min (p = 0.91)	0.21	0.53
T1	123 ± 26	40 ± 37	42 ± 34	47 ± 34			
T2	128 ± 23	45 ± 34	46 ± 38	46 ± 40			
T3	117 ± 29	51 ± 38	53 ± 40	55 ± 38			
DTE (mm)							
T0	103 ± 38	18 ± 27	19 ± 22	21 ± 23			< 0.001 T0-T1: Pre vs Post (p = 0.05) Pre vs 30-min (p = 0.02) Pre vs 60-min (p = 0.01) Post vs 30-min (0.64) Post vs 60-min (p = 0.61)
T1	118 ± 34	19 ± 28	16 ± 22	18 ± 23	< 0.001 Pre vs Post (p < 0.001) Pre vs 60-min (p < 0.001) Pre vs 30-min (p < 0.001) Post vs 30-min (p = 0.99) Post vs 60-min (p = 0.99) 30-min vs 60-min (p = 0.99)	0.26	T0-T2: Pre vs Post (p = 0.002) Pre vs 30-min (p < 0.001) Pre vs 60-min (p < 0.001) Post vs 30-min (0.66) Post vs 60-min (p = 0.47)
T2	129 ± 19	18 ± 18	15 ± 17	15 ± 23			T0-T3: Pre vs Post (p = 0.70) Pre vs 30-min (p = 0.68) Pre vs 60-min (p = 0.59) Post vs 30-min (0.98) Post vs 60-min (p = 0.88)
T3	111 ± 43	22 ± 31	23 ± 25	24 ± 27			

Data are presented as mean ± standard deviation. 30-min: 30-minute post-breakfast, 60-min: 60-minute post-breakfast, DTE: desire to eat, PFC: prospective food consumption, Post: post-breakfast, Pre: pre-breakfast. *P-values* in bold are < 0.05. If omnibus *p-value* is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented below the main *p-value*.

Supplementary file 3. Subjective appetite sensations in free-living conditions before (T0), after 3% (T1), and 6% (T2) weight loss induced by diet, and 1-month follow-up (T3), in healthy normal-weight male and female individuals.

	T0	T1	T2	T3	<i>p-value</i>
Fasting state	N = 32	N = 28	N = 16	N = 15	
Hunger (mm)	68 ± 40	80 ± 41	106 ± 25 *** α	86 ± 31	< 0.001
Fullness (mm)	33 ± 26	30 ± 30	24 ± 22	27 ± 20	0.43
PFC (mm)	101 ± 33	103 ± 27	111 ± 31	100 ± 36	0.67
DTE (mm)	79 ± 42	90 ± 38	109 ± 28 **	87 ± 41 μ	0.001
Pre-bedtime state	N = 23	N = 14	N = 13	N = 14	
Hunger (mm)	16 ± 17	19 ± 20	29 ± 28	21 ± 20	0.09
Fullness (mm)	92 ± 39	101 ± 38	95 ± 37	110 ± 37 * @	0.02
PFC (mm)	57 ± 34	46 ± 37	48 ± 29	39 ± 38	0.12
DTE (mm)	17 ± 19	16 ± 21	18 ± 21	14 ± 16	0.63

Data are presented as mean ± standard deviation. DTE: desire to eat, PFC: prospective food consumption. *P-values* in bold are < 0.05. If omnibus *p-value* is < 0.05, the statistical significance of the pairwise comparisons are represented by symbols and letters: \$ p < 0.08, * p < 0.05, *** p < 0.001 compared to T0; μ p < 0.01 compared to T2.

Supplementary file 4. Comparison of the changes in appetite control and dietary profile variables from the end of diet-induced weight loss intervention to 1-month follow-up in the participants reporting they wanted to maintain the diet (MT) and did not (NMT) at the end of the intervention.

	NMT (n = 9)	MT (n = 9)	<i>p-value</i>
Energy and macronutrient intake			
El (kcal.day ⁻¹)	293 ± 439	179 ± 334	0.39
Fat intake (g.day ⁻¹)	16 ± 24	14 ± 19	0.39
CHO intake (g.day ⁻¹)	44 ± 58	9 ± 23	0.19
Protein intake (g.day ⁻¹)	0 ± 12	1 ± 21	0.98
Fat intake (%)	1 ± 7	4 ± 4	0.27
CHO intake (%)	3 ± 7	-2 ± 5	0.12
Protein intake (%)	-4 ± 5	-2 ± 4	0.50
Subjective appetite sensations			
Fasting hunger	-28 ± 44	-19 ± 55	0.63
Fasting fullness	17 ± 27	-1 ± 19	0.16
Fasting PFC	-9 ± 24	-7 ± 15	0.86
Fasting DTE	-27 ± 37	-7 ± 27	0.20
AUC Hunger	-763 ± 1859	-227 ± 1402	0.54
AUC Fullness	38 ± 1571	-285 ± 1337	0.67
AUC PFC	-162 ± 210	-902 ± 1110	0.42
AUC DTE	-203 ± 2879	-242 ± 1069	0.99
SQ Hunger	-5.0 ± 10.2	-3.8 ± 9.8	0.82
SQ Fullness	3.7 ± 6.0	0.5 ± 5.6	0.14
SQ PFC	-2.1 ± 5.0	0.9 ± 5.4	0.28
SQ DTE	-6.2 ± 10.1	-1.0 ± 4.7	0.24
Food reward			
<i>Fat bias scores</i>			
Choice frequency	-3.7 ± 6.8	-1.9 ± 4.6	0.83
Explicit liking	0.3 ± 11.8	1.4 ± 4.6	0.82
Explicit wanting	-4.1 ± 13.6	2.4 ± 7.1	0.53
Implicit wanting	-11.7 ± 19.9	-2.1 ± 11.1	0.35
<i>Taste bias scores</i>			
Choice frequency	1.1 ± 9.6	0.1 ± 6.9	0.83
Explicit liking	-2.1 ± 15.6	-0.1 ± 16.1	0.81
Explicit wanting	0.9 ± 21.3	-2.7 ± 18.0	0.72
Implicit wanting	0.4 ± 24.7	-3.5 ± 14.9	0.41
Dietary profile			
TFEQ-CR	-0.2 ± 1.1	-0.1 ± 0.6	0.66
TFEQ-UE	0.1 ± 0.6	0.0 ± 0.2	0.99
TFEQ-EE	0.1 ± 0.5	0.0 ± 0.4	0.86
DEBQ-CR	-0.8 ± 0.7	-0.4 ± 0.7	0.14
DEBQ-EE	0.0 ± 0.5	0.1 ± 0.3	0.45
DEBQ-EX	0.0 ± 0.5	0.3 ± 0.4	0.18
EAT-26	-3.4 ± 5.2	0.5 ± 3.5	0.09
BES	1.3 ± 3.0	0.4 ± 2.2	0.48

Data are presented as mean ± standard deviation. AUC: area under the curve, CHO: carbohydrate, CR: cognitive restraint, DEBQ: Dutch Eating Behaviour Questionnaire, DTE: desire to eat, EAT-26: 26-item Eating Attitudes Test, EE: emotional eating, El: energy intake, EX: external eating, MT: diet maintainer participants, NMT: diet non-maintainer participants, PFC: prospective food consumption, SQ: satiety quotient, TFEQ: Three-Factor Eating Questionnaire, UE: uncontrolled eating.

PARTIE III – DISCUSSION GÉNÉRALE

Au sein de la population générale, une prévalence non négligeable de personnes normo-pondérées est engagée dans des stratégies de perte de poids (Zhong et al. 2022). Depuis les années 1990, la littérature rapporte notamment une augmentation de la pratique de régimes dans cette population (Montani et al. 2015). Certaines modifications du métabolisme énergétique et du contrôle de la prise alimentaire liées à ces pratiques, régulièrement soulignées dans le contexte de prise en charge de l'obésité, pourraient favoriser une balance énergétique positive et un regain de poids plus important que le poids précédemment perdu chez des individus normo-pondérés. À ce jour, le nombre restreint d'études réalisées dans cette population, utilisant, pour la plupart, des protocoles de perte de poids éloignés des conditions écologiques, limite les conclusions quant aux répercussions liées à ces pratiques de régime. Ainsi, ce travail de thèse avait pour objectif général d'explorer les adaptations énergétiques et nutritionnelles au cours d'une perte de poids induite par restriction calorique chez des hommes et des femmes normo-pondérés.

Effets de la perte de poids par restriction calorique

L'**étude 1** avait pour objectif d'explorer l'évolution de la composition corporelle en réponse à une restriction calorique chez des individus normo-pondérés. Les résultats ont montré qu'une perte de 3% et 6% du poids initial dans cette population engendrait une diminution de la MG mais également une perte importante de MNG. Contrairement aux hypothèses de Webster et ses collaborateurs, stipulant qu'environ un quart d'une perte de poids est attribué à une perte de MNG (« *Quarter fat-free mass rule* ») (Webster, Hesp, et Garrow 1984), les 50% des participants atteignant un total de 6% de perte de poids ont vu près de 45% de cette perte correspondre à de la MNG. Les analyses de l'**étude 1**, en accord avec les courbes de Forbes (Forbes, 1987), ont mis en avant l'importance de la composition corporelle initiale des individus sur l'évolution de la MG et de la MNG en réponse à une restriction calorique. En effet, les personnes ayant une adiposité initiale plus faible ont un risque plus élevé de perdre une proportion importante de MNG, au détriment de la MG. L'effet « protecteur » (« *sparing protein effect* ») de la MG sur la préservation de la MNG pourrait expliquer, du moins en partie, la proportion élevée de MNG perdue dans notre étude par rapport aux résultats habituellement observés chez des personnes en situation d'obésité. Cet effet protecteur de la MG est souligné au sein même de notre groupe d'individus normo-pondérés. Dans l'étude de Müller et ses collaborateurs, une contribution un peu plus élevée de la MNG dans la perte de poids (~56% de la perte de poids) a été rapportée en réponse à 21 jours de restriction calorique (~8% de perte de poids, -50% des AE initiaux) chez des individus normo-pondérés (Müller et al. 2015). Cette plus large

déplétion de MNG pourrait être en partie expliquée par des différences de composition corporelle initiale, les participants étant uniquement des hommes (~18% de MG), tandis que notre étude impliquait des femmes et des hommes avec une adiposité moyenne plus élevée (*i.e.*, 23% de MG). Cependant, le degré de déficit énergétique important en 21 jours, entraînant une perte de poids plus rapide, est également un élément à considérer dans la comparaison de nos résultats. En effet, une revue systématique et méta-analyse a récemment montré qu'une perte de poids « graduelle », comparativement à une perte de poids « rapide », générerait une proportion moindre de MNG perdue chez des personnes en situation de surpoids ou d'obésité (Ashtary-Larky et al. 2020). Bien que les auteurs de la revue n'aient pas défini de seuil, la perte de poids « graduelle » correspondait à une vitesse inférieure ou égale à 0,7 kg.semaine⁻¹ parmi 5 études sur les 7 incluses dans l'analyse (Ashtary-Larky et al. 2020). Au sein du projet NUTRILEX, la vitesse de perte de poids était en moyenne à 0,5 kg.semaine⁻¹ à 3% et 0,6 kg.semaine⁻¹ à 6% de perte de poids, correspondant plutôt à une perte de poids « graduelle » au regard de la littérature. Cependant, la nature de notre protocole, exigeant la réalisation des visites expérimentales à un degré de perte de poids relative précis (*i.e.*, 3% et 6%), a engendré des différences inter-individuelles importantes en termes de durée et de vitesse de perte de poids. **L'étude 1** n'a cependant pas mis en évidence d'influence de ces deux facteurs (durée et vitesse de perte de poids) sur les changements de composition corporelle en réponse à la restriction calorique chez des individus normo-pondérés. Il est important de noter que nous avons considéré la vitesse de perte de poids constante du début de l'intervention jusqu'aux visites expérimentales. Or, il est probable que chaque individu ait été exposé à des périodes de perte de poids plus ou moins rapide durant l'intervention. En effet, la littérature illustre une vitesse de perte de poids généralement rapide les premières semaines, tandis qu'elle devient plus progressive avec le temps (Forbes & Drenick, 1979 ; Heymsfield et al., 2011). Ces possibles fluctuations de la dynamique de perte de poids à l'échelle individuelle ont pu influencer les résultats obtenus et pourraient par ailleurs expliquer l'absence de lien entre les changements de composition corporelle et la durée/vitesse de perte de poids. En revanche, une association entre la pratique d'AP initiale des participants, mesurée objectivement par accélérométrie, et les changements de composition corporelle à partir de 6% de perte de poids a été soulignée dans **l'étude 1**. En effet, un temps passé à pratiquer des AP modérées à intenses plus élevé semblait atténuer la perte de masse maigre, notamment au niveau appendiculaire, correspondant donc principalement à de la masse musculaire. Ces résultats concordent avec la littérature existante, soulignant l'AP comme un déterminant important dans la préservation de la masse musculaire lors de déficits

énergétiques (McCarthy et Berg 2021 ; Stiegler et Cunliffe 2006). Le maintien de la MNG paraît important au regard de son rôle déterminant, à la fois sur le métabolisme énergétique, mais également sur le contrôle de la prise alimentaire (**Figure 21**). Ainsi, la déplétion de ce tissu pourrait exercer une influence considérable sur les adaptations de la balance énergétique observées en réponse à la perte de poids chez l'adulte normo-pondéré.

L'**étude 2** avait pour objectif d'analyser les effets d'une restriction calorique sur les adaptations énergétiques, en considérant toutes les composantes de la DE (repos à jeun et après un repas, exercice), chez des individus normo-pondérés. Contrairement à nos hypothèses, et en contradiction avec la littérature existante dans cette population (Heyman et al. 1992 ; Kajioka et al. 2002 ; Müller et al. 2015 ; Roberts et al. 1994), la perte de poids n'a pas engendré de modification du métabolisme de repos à jeun, que ce soit en valeurs absolues ou rapportées au poids ou à la MNG. Toutefois, les analyses de corrélations ont montré que les participants ayant perdu le plus de MNG (en kg) étaient sujets à une plus grande diminution de la DE_R . Ce résultat permet d'appuyer le lien entre la MNG et le métabolisme de repos et suggère que la diminution de ce tissu à l'échelle du groupe (*i.e.*, 1,8 kg à 6% de perte de poids) n'était pas suffisante pour révéler une réduction significative de la DE_R . En revanche, les analyses de l'**étude 2** ont montré une diminution de la DE et du coût énergétique, en absolus et relatifs au poids et à la MNG, lors d'un exercice de marche de faible intensité (*i.e.*, 30 minutes à 4 km.h⁻¹) réalisé à jeun dès 3% de perte de poids, et persistant à 6% de perte de poids. De précédentes études publiées ont également rapporté une réduction de la DE nette absolue lors d'exercices de marche ou de pédalage à de faibles intensités à la suite d'une perte de poids par restriction calorique, chez des individus normo-pondérés (Müller et al. 2015) et en situation de surpoids ou d'obésité (Nymo et al., 2018). Cette meilleure efficacité énergétique durant un exercice de marche réalisé en laboratoire pourrait être extrapolée à la réduction de la DE journalière, ou, tout du moins, une moindre consommation d'énergie pour les activités quotidiennes de faible intensité (**Figure 21**). En moyenne, les participants de l'étude passaient environ 170 minutes, mesurées par accélérométrie, à pratiquer quotidiennement une AP de faible intensité. En considérant la diminution moyenne de la DE à l'exercice et ce temps passé à de faible intensité d'AP, la réduction de la DE à l'échelle de la journée pourrait atteindre en moyenne 80 kcal.jour⁻¹. Cette diminution peut s'avérer faible par rapport aux variations journalières de la DE et des AE que l'on peut observer à l'échelle de l'individu. Par exemple, chez des femmes normo-pondérées, la variation intra-individuelle quotidienne de la DE totale (mesurée par accélérométrie) a été estimée à 8% en moyenne (100 à 400 kcal par jour)

tandis que celle des AE journaliers s'élevait à 25% (Champagne et al. 2013). La potentielle économie d'énergie observée lors d'AP de faible intensité pourrait donc paraître cliniquement négligeable sur une journée. Cependant, les fluctuations journalières de la DE et des AE se régulent d'un jour à l'autre, permettant un équilibre de la balance énergétique à l'échelle de la semaine (Edholm et al. 1955). À l'inverse, une réduction constante de la DE liée à des AP de la vie quotidienne, s'additionnant à une diminution absolue de la DE_R de $\sim 70 \text{ kcal.jour}^{-1}$ (bien que non significative), générées par la perte de poids pourraient compromettre la balance énergétique à moyen et long terme. Cette économie d'énergie pourrait notamment réduire le déficit énergétique induit par la restriction calorique et favoriser une balance énergétique positive *a posteriori*.

Au-delà d'un aspect « quantitatif » de la DE, l'**étude 2** a également exploré l'utilisation des substrats énergétiques mesurée par calorimétrie indirecte dans différentes conditions. Suite à l'intervention, alors que l'oxydation des substrats n'a pas été influencée par la perte de poids en condition de repos à jeun, une augmentation de la proportion des lipides oxydés (%), et par conséquent, une diminution de celle des glucides oxydés, ont été observées durant l'exercice réalisé à jeun et au repos en période post-prandiale. Ces résultats pourraient être expliqués par la perte de MNG observée en réponse à la perte de poids, et notamment la diminution des réserves de glycogène hépatique et musculaire se produisant généralement dès les premières semaines de déficit énergétique (Heymsfield et al. 2011 ; Müller et al. 2016). Une association positive entre la perte de MNG et la diminution de l'oxydation des glucides à l'exercice, en absolue et en pourcentage, vient appuyer cette hypothèse. Cette réduction de l'utilisation glucidique à l'exercice n'était cependant pas compensée par une augmentation de l'oxydation lipidique (en absolue). Au contraire, en période post-prandiale, la diminution de l'oxydation des glucides était accompagnée d'une augmentation de l'oxydation des lipides en absolue. Nous avons suggéré qu'il était peu probable que ces adaptations soient la conséquence d'un changement des macronutriments ingérés au quotidien et qu'elles résulteraient plutôt de la perte de poids en elle-même. Pendant l'intervention, les participants ont diminué leurs AE en glucides (g et %) et en lipides (g), ce qui aurait pu, en effet, influencer la capacité des individus à oxyder des glucides en réponse à un repas. Or, les changements de l'utilisation des substrats n'étaient plus observés après la perte de poids, malgré une consommation de glucides toujours réduite (en g et %) et une augmentation des lipides ingérés (%) quotidiennement par les participants. Par ailleurs, en réponse à une restriction calorique sans modification des macronutriments ingérés, l'étude de Roberts et al. a rapporté une augmentation de la proportion des lipides oxydés et une diminution concomitante de celle

des glucides oxydés en période post-prandiale (*i.e.*, 3,5 heures) chez des hommes normo-pondérés (Roberts et al. 1996). Des résultats similaires sur une période de 3 heures après un repas ont aussi été observés chez des sportifs de combat après une perte de 6% de leur poids atteinte en une semaine (Sagayama et al. 2019). Dans cette étude, les auteurs ont émis l'hypothèse qu'une oxydation moindre des glucides et majorée des lipides pourrait être une adaptation à la perte de poids afin de prioriser le restockage du glycogène à la suite d'un apport exogène en glucides (*i.e.*, repas). Par ailleurs, l'**étude 2** a également mis en lumière un lien entre les changements de concentrations d'insuline à jeun et l'oxydation des substrats au repos en conditions à jeun et post-prandiale, ainsi qu'à l'exercice à jeun. En effet, la diminution de cette hormone anti-lipolytique était associée à une augmentation de l'oxydation des lipides en absolue à jeun au repos et à l'exercice, ainsi qu'à la diminution de l'oxydation des glucides en absolue sur le total de la période post-prandiale (*i.e.*, 2 heures). Bien que l'insuline n'ait pas été mesurée durant les visites expérimentales, la diminution des concentrations plasmatiques de cette hormone durant l'exercice et la période post-prandiale pourrait être un élément régulateur des changements de l'utilisation des substrats observés à la suite d'une perte de poids.

La diminution de la MNG soulignée dans les deux premières analyses (**études 1 et 2**) pourrait également influencer les AE et l'appétit, de par son implication dans le contrôle de la prise alimentaire (Blundell et al. 2012 ; Hopkins et al. 2016). Ainsi, l'**étude 3** avait pour objectif d'explorer le contrôle de la prise alimentaire en réponse à la perte de poids chez des individus normo-pondérés. Les résultats ont révélé une augmentation des sensations d'appétit à jeun, notamment de la faim et du désir de manger, tandis que l'effet satiétogène à court terme d'un repas calibré a été amélioré. Les mesures à l'état de jeûne (notamment, gastro-peptides et sensations d'appétit) sont d'importants prédicteurs des AE journaliers et sont particulièrement sensibles aux signaux toniques du contrôle de la prise alimentaire (Blundell et al. 2008 ; Halford et Blundell 2000). Parmi eux, la déplétion de MNG et de MG semblerait impliquée dans l'activation de signaux orexigènes en réponse à la perte de poids afin de limiter et/ou restaurer la perte des tissus (Dulloo et al. 2017, 1997 ; Stubbs et al. 2018). Cependant, les analyses de l'**étude 3** n'ont pas observé de lien entre les changements de composition corporelle et l'augmentation des sensations d'appétit à jeun. En revanche, une relation entre les pertes de MNG et de MG et les modifications du « *food reward* » mesuré à jeun a été soulignée (**Figure 21**). En effet, la perte de MNG était associée à une augmentation de la motivation à manger des aliments denses en énergie, illustrant la déplétion de ce tissu comme un potentiel médiateur de l'activation de signaux orexigènes au niveau du système hédonique. La perte de MG était quant à elle associée à des

changements positifs du « *food reward* », illustrés par une diminution des préférences et de la motivation à consommer des aliments denses en énergie. Une revue systématique a précédemment souligné les bénéfices d'une perte de poids modérée (2-10%), avec des durées d'interventions variant de 8 semaines à 2 ans, sur le « *food reward* » chez des personnes en situation de surpoids ou d'obésité (Oustric et al. 2018). Alors que certains travaux montrent des effets négatifs d'un déficit énergétique sur le système hédonique lors d'interventions en aigüe (< 3 jours) (Cameron et al., 2016 ; Thivel et al., 2018) ou de plus courtes durées (5 à 8 semaines) (Rosenbaum et al. 2008), Oustric et ses collaborateurs ont interrogé l'existence d'un potentiel seuil en termes de durée d'intervention afin d'apprécier les effets bénéfiques de la perte de poids sur le « *food reward* » (Oustric et al. 2018). Dans l'**étude 3**, il n'a pas été observé de lien entre les changements de composition corporelle et ceux du « *food reward* » après 3% de perte de poids réalisée en ~8 semaines, tandis que les associations entre ces paramètres sont apparues à 6% de perte de poids réalisée en ~13 semaines. Ces résultats pourraient renforcer l'hypothèse d'une durée minimale, mais également l'existence d'un seuil de perte de MG, afin d'observer les bénéfices de la perte de poids sur le « *food reward* ». Dans nos sociétés modernes où le plaisir de manger est devenu un facteur prédominant de nos comportements alimentaires, mieux comprendre l'interaction entre les variations de la composition corporelle et le contrôle hédonique de la prise alimentaire apparaît comme une piste intéressante pour de futurs travaux de recherche, que ce soit à des fins de prévention primaire chez des personnes normo-pondérées, ou dans un contexte de prise en charge des personnes en situation de surpoids ou d'obésité.

Les systèmes homéostatique et hédonique de l'appétit vont également interagir avec la régulation cognitive de la prise alimentaire, en particulier dans le contexte d'une intervention comportementale de restriction calorique. Une évolution du profil alimentaire a été mise en évidence dans l'**étude 3**, illustrée par une augmentation de la restriction cognitive et une diminution de l'alimentation émotionnelle (désinhibition interne) et l'alimentation externe (désinhibition externe), en accord avec la littérature existante chez les personnes en situation de surpoids ou d'obésité (Bryant et al. 2012 ; Chaput et al. 2007 ; Lemoine et al. 2007 ; Urbanek et al. 2015). Une régulation cognitive des AE plus importante apparaît cohérente au regard de la nature de l'intervention réalisée dans le projet NUTRILEX, nécessitant par les participants l'adoption, bien que supervisés, de nouveaux comportements volontaires pour réduire et/ou éviter la consommation de certains types d'aliments dans leur quotidien.

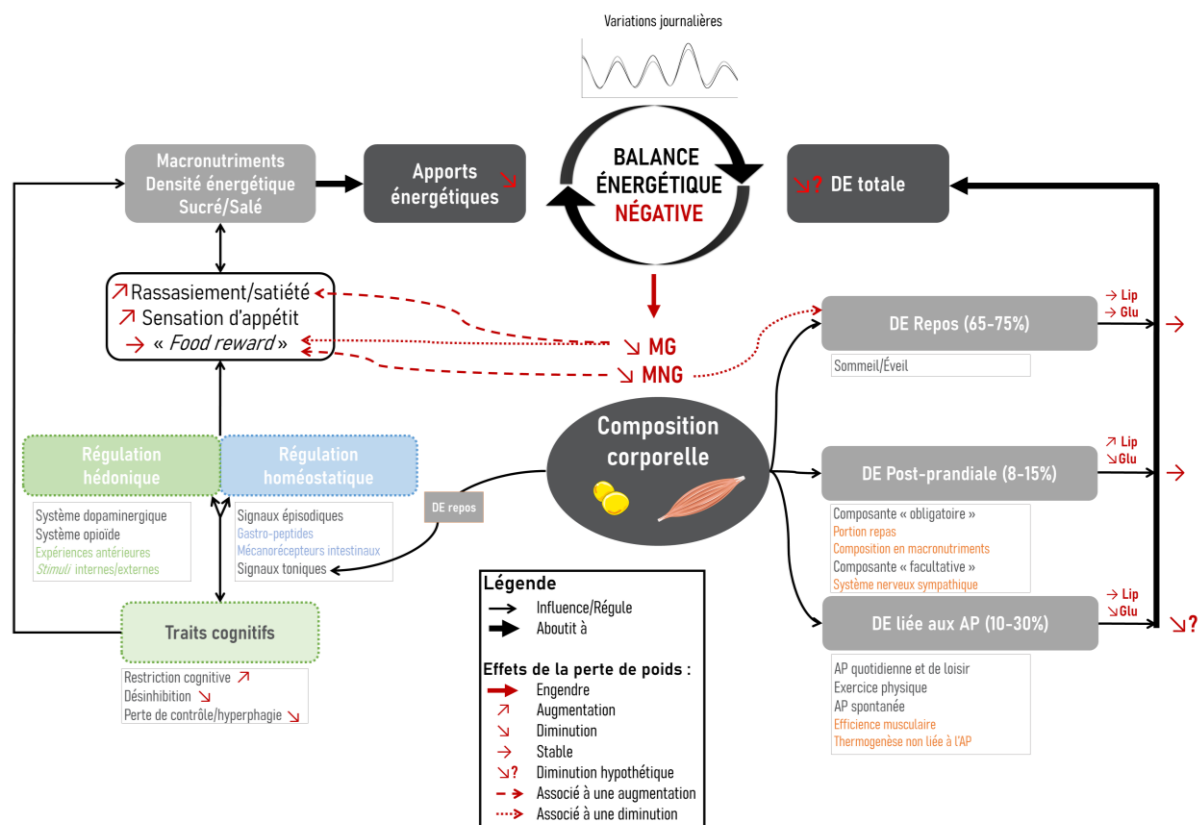


Figure 21. Schéma général illustrant les principaux résultats issus de l'étude NUTRILEX sur les effets d'une perte de poids de 3 à 6% du poids corporel initial induite par une intervention de restriction calorique chez des hommes et femmes normo-pondérés.

Le schéma général de la régulation de la balance énergétique est inspiré et adapté de Casanova et al. (2019) et la régulation homéostatique-hédonique de l'appétit est inspirée et adaptée du modèle de Lowe et Levine (2005). Les effets de la perte de poids sur la balance énergétique sont annotés en rouge et illustrent les adaptations observées à l'échelle du groupe (« engendre/augmentation/diminution/stable ») et les résultats issus des corrélations entre les changements de composition corporelle et les variations des autres paramètres étudiés (« associé à une augmentation/diminution »). La diminution de la DE mesurée lors d'un exercice de faible intensité (*i.e.*, 30 minutes à 4 km.h⁻¹) a été extrapolée à une diminution de la DE liée aux AP quotidiennes et de loisir, et par conséquent, une diminution de la DE liée aux AP et de la DE totale (« diminution hypothétique »). AP : activité physique, DE : dépense énergétique en absolue, Glu : glucides oxydés en absolue, Lip : lipides oxydés en absolue, MG : masse grasse, MNG : masse-non grasse.

La restriction cognitive : un comportement alimentaire durable ?

À l'heure actuelle, la régulation cognitive de la prise alimentaire fait l'objet de résultats controversés dans la littérature scientifique. Certaines études observationnelles ont montré qu'un score de restriction cognitive plus élevé était associé à un gain de poids plus important sur 3 à 6 ans, en particulier chez les femmes (Drapeau et al. 2003 ; van Strien et al. 2014). En revanche, des études interventionnelles ont rapporté ce trait cognitif comme bénéfique pour la perte de poids et pour son maintien après une intervention diététique (Urbanek et al. 2015 ; Westerterp-Plantenga et al. 1998). Aux États-Unis, les membres de la « Société de Restriction Calorique » se sont engagés volontairement dans un régime quotidien restreint en calories (le régime CRON, « Caloric Restriction Optimal Nutrition

Society ») avec la conviction de prolonger leur espérance de vie. Une revue narrative a en effet souligné les bénéfices sur la santé de la restriction calorique auto-imposée prolongée au sein de cette communauté, avec par exemple un poids plus faible, un meilleur profil lipidique et glycémique, ou encore, une réduction du risque de mortalité, comparativement à la population générale Américaine (Most et al. 2017). De tels bénéfices ont également été observés au sein de la population résidente sur l'île d'Okinawa, au Japon, et résulterait en grande partie de la composition du régime alimentaire et de la restriction calorique imposées par leur mode de vie (Willcox et al., 2007 ; Willcox et al., 2006). Ces effets positifs semblent malheureusement régresser au sein de la nouvelle génération d'Okinawa, en lien avec l'accroissement de la disponibilité alimentaire et la modernisation de l'île (Poulain et Herm 2024). Pour en revenir aux pratiques de régime dans la population générale, il semble donc primordial de questionner la durabilité des comportements de restriction alimentaire, en particulier dans nos sociétés modernes caractérisées par un environnement « obésogène », notamment en termes d'alimentation. Au sein de l'étude CALERIE-2, 35 hommes et 82 femmes normo-pondérés ou en situation de surpoids (IMC entre 22 et 28 kg.m²) ont suivi une intervention diététique et comportementale durant 2 années, résultant en une diminution de ~10% du poids initial à 1 an (~12% de déficit calorique), perte de poids qui s'est ensuite stabilisée jusqu'à la deuxième année d'intervention (Das et al. 2017). Parmi les participants, 18 ont été suivis durant 2 années après l'intervention afin d'étudier la durabilité des comportements alimentaires acquis au cours de la perte de poids. Les participants avaient un poids significativement réduit après 1 et 2 ans de suivi par rapport au groupe contrôle n'ayant pas suivi l'intervention (n = 11) (Marlatt et al. 2017). Pendant la perte de poids, le degré de restriction cognitive était réduit, tandis que les participants ont déclaré éviter les « aliments interdits » de façon plus importante. Ces modifications du profil alimentaire étaient toujours présentes pendant la période de suivi, illustrant le maintien de comportements alimentaires associés à la restriction calorique. Cependant, malgré la persistance d'un plus haut degré de restriction cognitive, les participants ont repris plus de 50% du poids perdu au cours des 2 ans de suivi (Marlatt et al. 2017). Il est possible que ce haut degré de restriction cognitive soit associé à des périodes de perte de contrôle alimentaire, comme proposé par la théorie de Herman et Polivy (Herman et Polivy 1975). Chez des adolescents en situation d'obésité engagés dans une prise en charge multidisciplinaire de perte de poids, l'étude de Miguet et ses collaborateurs a montré que les participants devenus « restreints » (*i.e.*, score de restriction cognitive ≥ 3 mesuré par le « *Dutch Eating Behaviour Questionnaire* ») à la fin de l'intervention étaient ceux qui avaient le plus augmenté leur prise alimentaire (+560 kcal) lors d'un repas test par rapport aux

valeurs pré-perte de poids (Miguet et al. 2019). Il semble donc important de rester vigilant quant à l'association de la restriction cognitive avec des AE réduits (*i.e.*, restriction calorique). Par ailleurs, de potentielles adaptations énergétiques persistant après la perte de poids ont également pu influencer le regain de poids observé dans l'étude CALERIE-2.

Évolution à court terme après la fin de l'intervention

Le projet NUTRILEX proposait deux visites de suivi, 1 mois (T3) et 4 mois (T4) après la fin de l'intervention diététique, aux participants ayant réalisé la perte de poids jusqu'à 3% ou 6% de leur poids initial. Les dernières visites à T4 se déroulant jusqu'à septembre 2024, les analyses issues des **études 1, 2, et 3** présentées dans ce document n'ont considéré que la visite à 1 mois post-intervention. Il nous semblait important d'évaluer, avant cette période, la volonté des participants à poursuivre en autonomie le régime suivi durant l'intervention supervisée par la diététicienne. Ainsi, la moitié des participants réalisant la visite 1 mois après la fin de l'intervention a déclaré désirer continuer le régime. Nous avons donc considéré un groupe de participants présentant cette volonté de maintenir le régime (MT) et un groupe de participants ne désirant pas le maintenir (NMT) dans nos analyses.

Les résultats de l'**étude 1** ont illustré une reprise de poids plus importante, notamment de MNG, dans le groupe de NMT, tandis que la MG semble avoir été maintenue dans les deux groupes, 1 mois après la fin de l'intervention. En considérant les valeurs individuelles, bien que les résultats soient quelque peu divergents parmi les 4 participants ayant arrêté l'étude à 3% de perte de poids, les participants NMT ayant atteint 6% de perte de poids ont tous montré une reprise de poids variant de +1,6% à +4,3% de leur poids initial, tandis que leurs homologues MT présentaient des variations entre -1,4% et +1,0%. Ces résultats semblent cohérents avec la volonté de maintenir ou non le régime suivi durant la perte de poids. Pourtant, la variation des AE quotidiens entre la fin de l'intervention et la visite de suivi n'était pas différente entre les groupes. Par ailleurs, l'**étude 3** n'a révélé aucune différence significative entre les participants MT et NMT pour toutes les variables analysées relatives au contrôle de la prise alimentaire. En considérant l'ensemble des participants, les adaptations observées durant la perte de poids ont disparu 1 mois après la fin de l'intervention supervisée. Toutefois, la reprise de poids était associée à une diminution du degré de restriction cognitive, soulignant l'importance de cette régulation cognitive des AE afin de maintenir le régime et le poids perdu, en accord avec de précédents résultats (Westerterp-Plantenga et al. 1998). Cependant, les participants ayant montré un regain de poids et une diminution plus importante du degré de restriction cognitive après l'intervention étaient également ceux qui s'étaient le plus restreints

cognitivement lors de la perte de poids. Ces résultats soulèvent de nouveau la question de la durabilité d'une restriction cognitive élevée pour contrôler son alimentation. Au sein d'une population de sportifs de combat réalisant régulièrement des cycles de perte et de regain de poids à des fins de performance, les participants ont rapporté, lors d'interviews, l'alternance de périodes de contrôle cognitif élevé sur leur alimentation (durant la perte de poids) suivi d'une augmentation accrue de l'alimentation émotionnelle (Barker et al. 2024). L'ampleur de cette alimentation émotionnelle était par ailleurs influencée par le degré de restriction cognitive requis pour perdre du poids (Barker et al., 2024). Dans notre étude, il n'apparaissait cependant pas de lien entre les variations des scores de restriction cognitive et de l'alimentation émotionnelle. Ainsi, il apparaît pertinent, dans de futurs travaux de recherche, d'étudier de manière plus approfondie les facteurs pouvant influencer le degré de restriction cognitive durant la perte de poids afin de prévenir les potentiels comportements compensatoires à risque et la reprise de poids qui peuvent lui être associés. Alors que l'**étude 3** n'a montré aucune différence significative entre les participants NMT et MT après la période de suivi, l'**étude 2** a illustré une augmentation de l'oxydation des glucides à l'exercice plus importante dans le groupe des NMT par rapport aux MT. Cette observation pourrait être en lien avec la reprise de MNG dans ce groupe, suggérant le restockage du glycogène hépatique et musculaire et permettant ainsi la restauration de l'oxydation des glucides. Par ailleurs, la reprise de poids et de MNG était corrélée à l'augmentation de l'oxydation glucidique à l'exercice, renforçant à nouveau nos hypothèses d'un lien entre l'utilisation de ce substrat à l'exercice et la variation de la MNG. Par ailleurs, bien qu'il n'y ait pas de différence entre NMT et MT, l'oxydation lipidique à l'exercice était réduite 1 mois post-intervention à l'échelle du groupe, et d'autant plus chez les participants ayant repris du poids. Cette altération de l'utilisation des lipides associée au regain de poids était également observée en condition de repos à jeun. De précédentes études réalisées chez des personnes en situation de surpoids et d'obésité ont observé une diminution de l'oxydation des lipides au repos plusieurs semaines après la fin d'une intervention de perte de poids (Doucet et al., 2000 ; Schutz et al., 1992 ; van Aggel-Leijssen et al., 2001). Or, une faible proportion de lipides oxydés sur 24 heures a été illustrée comme un facteur prédictif d'un gain de poids (Zurlo et al. 1990). La diminution de l'oxydation des lipides pourrait donc traduire une altération métabolique en faveur d'un regain de poids et notamment de MG lors d'une balance énergétique positive. Pourtant, l'**étude 1** a mis en avant uniquement un regain de MNG chez les participants NMT un mois après la fin de l'intervention. Exceptée l'étude de la Minnesota, durant laquelle un regain préférentiel de MG avait été observé, mais dont le protocole et le degré de perte de poids sont très éloignés des conditions

écologiques (Dulloo et al. 1996), les études publiées chez les individus normo-pondérés n'ont pas montré de reprise majeure de MG, ni de MNG (Kajioka et al. 2002 ; Moriguti et al. 2000). La courte durée de notre période de suivi (*i.e.*, 1 mois) limite cependant nos conclusions quant à l'évolution de la composition corporelle après une perte de poids. La deuxième visite de suivi réalisée 4 mois après l'intervention dans le projet NUTRILEX nous permettra d'apporter des informations supplémentaires sur le potentiel risque de reprise de MG post-perte de poids.

Recommandations et intérêt de l'activité physique

Ainsi, si l'on considère les potentiels effets négatifs d'une perte de poids par restriction calorique chez des hommes et femmes normo-pondérés, les résultats ont montré une diminution de la DE lors d'AP de faible intensité, certainement négligeable à l'échelle d'une journée, mais qui pourrait affecter la balance énergétique à moyen et long terme. Principalement à partir de 6% de perte de poids, une augmentation marquée des sensations de faim et du désir de manger a été observée. Cependant, la perte de poids, et notamment de MG, semble aussi apporter des bénéfices sur l'effet satiétogène d'un repas et sur le système hédonique de l'appétit. Par ailleurs, une attention particulière doit être portée à la préservation de la MNG pendant la perte de poids. En effet, la perte de ce tissu était associée à une diminution de la DE_R et une augmentation de la motivation à manger des aliments denses en énergie. Un temps de pratique d'AP modérées à intenses plus élevé au quotidien semblait limiter la perte de masse musculaire à partir de 6% de perte de poids et pourrait jouer un rôle déterminant dans la formulation de futures recommandations pour les individus normo-pondérés désirant perdre du poids, comme il l'est déjà dans le contexte de prise en charge de l'obésité. Par ailleurs, de futures analyses considérant l'influence de la pratique d'AP (durée et nature) et des comportements sédentaires sur les adaptations énergétiques et nutritionnelles au sein de l'étude NUTRILEX seraient intéressantes afin d'affiner ces recommandations. L'AP a également été soulignée comme un déterminant important dans le maintien d'une perte de poids après une intervention dans le cadre de la prise en charge de l'obésité (Catenacci et al. 2011 ; Swift et al. 2018). Étant donné que la reprise de poids pourrait être associée « simplement » à l'arrêt du régime après l'intervention et à une diminution de la régulation cognitive des AE chez des individus normo-pondérés, l'augmentation de la pratique d'AP pourrait favoriser le maintien du poids après un régime et par ailleurs compenser la diminution de la DE potentiellement observée lors d'AP de faible intensité. Les participants ayant réalisé l'intervention dans le cadre du projet NUTRILEX pratiquaient cependant déjà près de 350 minutes d'AP d'intensité

modérée à intense par semaine. L'augmentation des AP de la vie quotidienne (AP à intensité très faible ou faible), par exemple en privilégiant la marche pour se déplacer, ou la réalisation de « *breaks* » de sédentarité, serait donc plus appropriée dans cette population, permettant ainsi la diminution du temps de sédentarité et l'augmentation de la DE journalière tout en restant accessible et facile à instaurer au quotidien. Par ailleurs, alors que beaucoup d'études se focalisent sur les effets d'exercices d'intensités modérée à vigoureuse, les AP de faible intensité sont également associées favorablement, par exemple, à des marqueurs de santé métabolique (Keadle et al. 2017) et à une meilleure modulation de l'oxydation des substrats en réponse à un repas (Pélissier et al. 2024 ; Rynders et al. 2018).

Limites

Le protocole du projet NUTRILEX imposait aux participants d'atteindre une perte de poids de 3% et 6% du poids initial, générant des pertes de poids en absolue ainsi que des durées et vitesses de perte de poids différentes en fonction de chaque individu. Cependant, les analyses n'ont pas montré d'effet de la durée ou de la vitesse de perte de poids sur la composition corporelle, tandis que le degré de perte de poids en absolu ne semblait pas avoir d'influence sur la majorité des paramètres étudiés. Ce protocole nous a également permis d'avoir un aperçu de la faisabilité en termes d'intervention diététique et de degré de perte de poids chez des individus normo-pondérés. En effet, un peu plus de la moitié des participants engagés dans l'intervention a atteint 3% de perte de poids et seulement un tiers a perdu 6%, diminuant de façon importante le nombre de participants dans nos analyses statistiques aux visites T2 et T3. Parmi les abandons et arrêts de l'étude, 11 participants au total n'ont pas réussi à atteindre le poids cible (3% ou 6% de perte de poids) dans les temps, tandis que 12 participants n'ont pas continué après les 3% de perte de poids. Les raisons évoquées de ces derniers étaient principalement une difficulté déjà trop importante à atteindre les 3% de perte de poids et la volonté de ne pas perdre plus de poids. L'hétérogénéité en termes de profils et de variations de poids lors de la visite de suivi viennent également s'ajouter au faible nombre de participants. Toutefois, contrairement à la majorité des études réalisant des visites de suivi après une intervention comportementale et diététique, nous avons évalué la volonté des participants à continuer le régime et considéré cet aspect dans nos analyses. Par ailleurs, toujours en lien avec le protocole du projet NUTRILEX, les phases du cycle menstruel chez les femmes ne prenant pas de CH n'ont pas été contrôlées, ce qui a pu influencer les résultats, notamment au niveau énergétique (Benton, Hutchins, et Dawes 2020), métabolique (MacGregor, Gallagher, et

Moran 2021) et nutritionnel (Rogan et Black 2023). En effet, la priorité était de planifier, durant la phase dynamique de perte de poids, les visites expérimentales en fonction du degré relatif de perte de poids, ce qui amenait une première difficulté en termes de logistique pour la réalisation de ces visites (e.g., disponibilité du participant à un moment précis, peu de possibilité d'anticiper les visites, fluctuations journalières du poids). Il paraissait donc peu concevable de cibler, en plus, une phase du cycle menstruel. Pour terminer, la réalisation de dosages biologiques durant les visites expérimentales, que ce soit lors de l'exercice ou de la période post-prandiale, telles que les concentrations en insuline, glucose, acides gras libres, glycérol ou encore des gastro-peptides de l'appétit, auraient pu nous apporter des informations supplémentaires et complémentaires sur les mécanismes sous-jacents et renforcer les hypothèses avancées quant aux adaptations énergétiques et nutritionnelles observées. Cependant, il faut noter que ces données biologiques ne sont pas toujours accompagnées, par exemple, de modifications de l'oxydation des substrats (Suh et al. 2003) ou des sensations d'appétit (Thivel et Chaput 2014).

Perspectives

Ces travaux de thèse présentent plusieurs perspectives de travail pour de futures analyses au sein du projet NUTRILEX, ainsi que pour les prochains projets de recherche sur cette thématique de perte de poids chez l'adulte normo-pondéré. Premièrement, la période de suivi de courte durée (*i.e.*, 1 mois) limite nos conclusions sur l'évolution de la composition corporelle et des adaptations énergétiques et nutritionnelles après une intervention de perte de poids. La visite de suivi à 4 mois permettra d'apporter des résultats supplémentaires sur ces évolutions à moyen terme. Bien que plus complexes à mettre en place, des études avec un suivi à plus long terme (*i.e.*, 1 an ou plus) seraient également pertinentes et permettraient d'explorer s'il y a potentiellement la mise en place de cycles de perte et de regain de poids (*i.e.*, « *weight cycling* ») chez les participants et quels seraient les effets associés. En effet, l'étude de Kajioaka et al., impliquant des femmes normo-pondérées, semble avoir souligné un effet négatif de la perte et du regain de poids sur la composition corporelle qu'à partir du second cycle de leur protocole (Kajioaka et al. 2002). La prévalence élevée de troubles du comportement alimentaire rapportée chez les sportifs à catégories de poids pourrait être également liée à la répétition de ces cycles de perte et de regain de poids observée dans cette population. Bien que la majorité de nos participants ont déclaré ne jamais avoir fait de régime auparavant (ou rarement), de futures études devraient mettre l'accent sur les potentiels effets du « *weight cycling* » chez des adultes

normo-pondérés engagés régulièrement dans des pratiques de perte de poids sans finalité sportive. Aussi, la revue de littérature a mis en lumière la potentielle influence du statut hormonal (*i.e.*, sexe, utilisation d'une CH) sur les différents paramètres étudiés à la suite d'une perte de poids. Les études sur le sujet demeurent cependant peu nombreuses, et ce, de manière plus marquée lorsqu'il s'agit de la population normo-pondérée. Une attention particulière devrait être portée sur la préservation de la MNG durant la perte de poids chez les hommes, présentant une adiposité plus faible que les femmes. En effet, ces derniers pourraient, par conséquent, être plus à risque de perdre une proportion importante de MNG, elle-même associée à une diminution plus élevée de la DE_R , au regard des premiers résultats obtenus et soulignés dans ces travaux de thèse. Les femmes, en particulier les utilisatrices d'une CH, pourraient quant à elles présenter de manière plus fréquente des comportements hyperphagiques à la suite d'une perte de poids (Arnoni-Bauer et al. 2017 ; Klump et Di Dio 2022). Ainsi, de futures analyses sont nécessaires afin de considérer l'influence du sexe et de l'utilisation d'une CH en réponse à la restriction calorique chez des individus normo-pondérés afin d'affiner les recommandations et la prévention des potentiels risques liés à ces pratiques, en fonction des spécificités hormonales de chaque individu. Dans la continuité d'une prise en charge individuelle et d'une précision quant à de futures recommandations, il serait aussi intéressant d'examiner l'influence du niveau d'AP et de sédentarité sur les effets de la perte de poids. L'**étude 1** a déjà illustré une influence de la pratique d'AP d'intensité modérée à vigoureuse sur la préservation de la masse maigre au niveau appendiculaire. De hauts niveaux d'AP semblent également atténuer la diminution de la DE_R qui peut être observée après une perte de poids, comme souligné chez les athlètes dans une récente revue systématique de notre équipe (Bagot et al. 2023). L'inactivité physique, quant à elle, est associée à une moins bonne régulation de la prise alimentaire (Beaulieu et al. 2016 ; Beaulieu, Oustric, et Finlayson 2020), ce qui pourrait, par conséquent, affecter les comportements alimentaires lors d'une perte de poids. Pour terminer, nous n'avons malheureusement pas effectué de visite expérimentale chez les participants interrompant l'étude pendant l'intervention. Dans l'objectif de mieux comprendre les échecs d'une perte de poids, de futures études permettant d'examiner les réponses métaboliques et nutritionnelles des personnes n'ayant pas réussi à atteindre la perte de poids cible seraient appropriées afin d'identifier si des adaptations physiologiques ont généré une résistance à la perte de poids chez certains individus, ou si les abandons provenaient majoritairement d'un manque de compliance et/ou d'adhésion à l'intervention diététique.

Conclusion générale

Les travaux de recherche conduits durant ce projet de doctorat ont permis d'apporter de nouvelles connaissances quant aux effets d'une perte de poids engendrée par une restriction calorique modérée chez des hommes et femmes normo-pondérés sur : 1) la composition corporelle, 2) le métabolisme énergétique et 3) le contrôle de la prise alimentaire.

Les résultats obtenus ont montré qu'une restriction calorique chez l'adulte normo-pondéré engendrait une perte de MG mais également une perte non négligeable de MNG. La déplétion de la MNG était associée à des effets pouvant potentiellement influencer négativement la balance énergétique, tels que la diminution de la DE_R et l'augmentation de signaux orexigènes provenant du système hédonique de l'appétit. Par ailleurs, une diminution de la DE lors d'un exercice de faible intensité, observée pendant la perte de poids, persistant un mois après l'intervention et associée à une altération de l'oxydation des lipides, pourrait favoriser un regain de poids et notamment de MG. Toutefois, les participants semblent avoir repris uniquement de la MNG après la période de suivi. La restriction calorique a également eu des effets négatifs (à jeun) et positifs (en réponse à un repas) sur les sensations d'appétit tandis qu'elle a généré une augmentation de la restriction cognitive. Bien que ces adaptations nutritionnelles semblent s'être dissipées un mois après l'intervention, une plus grande augmentation de la restriction cognitive pendant la perte de poids était associée à un regain de poids plus important. Ainsi, les résultats de ces travaux de thèse ont permis de mettre en lumière certains risques métaboliques et nutritionnels, mais également des bénéfiques, liés à la restriction calorique et aux changements de composition corporelle qui en découlent. Certaines caractéristiques individuelles influençant les adaptations observées ont également été soulignées, telles que la composition corporelle initiale des individus et le temps passé à pratiquer des AP d'intensité modérée à vigoureuse, permettant de formuler de premières recommandations à l'échelle individuelle. Pour terminer, l'étude a également apporté de nouvelles informations en termes de faisabilité d'un protocole d'intervention diététique et comportementale de perte de poids dans la population normo-pondérée.

À l'heure où une prévalence substantielle et croissante de personnes normo-pondérées engagées dans des pratiques de régimes a été soulignée, il nous semble que ce travail de doctorat a apporté une contribution à la formulation de premières recommandations quant à ces pratiques et a permis de mettre en exergue les perspectives méthodologiques et physiologiques à considérer dans les prochains travaux de recherche.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Acheson, K. J., E. Ravussin, J. Wahren, et E. Jéquier. 1984. « Thermic Effect of Glucose in Man. Obligatory and Facultative Thermogenesis ». *The Journal of Clinical Investigation* 74(5):1572-80. doi: 10.1172/JCI111573.
- van Aggel-Leijssen, Dorien PC, Wim HM Saris, Gabby B. Hul, et Marleen A. van Baak. 2001. « Short-term effects of weight loss with or without low-intensity exercise training on fat metabolism in obese men¹²³ ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 73(3):523-31. doi: 10.1093/ajcn/73.3.523.
- American Psychiatric Association. 2015. *DSM-5-Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Elsevier Masson.
- Andriessen, Charlotte, Pia Christensen, Lone Vestergaard Nielsen, Christian Ritz, Arne Astrup, Thomas Meinert Larsen, J. Alfredo Martinez, Wim H. M. Saris, Marleen A. van Baak, Angeliki Papadaki, Marie Kunesova, Susan Jebb, John Blundell, Clare Lawton, et Anne Raben. 2018. « Weight Loss Decreases Self-Reported Appetite and Alters Food Preferences in Overweight and Obese Adults: Observational Data from the DiOGenes Study ». *Appetite* 125:314-22. doi: 10.1016/j.appet.2018.02.016.
- Anon. 1998. « Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: Executive Summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(4):899-917. doi: 10.1093/ajcn/68.4.899.
- Anon. s. d. « Programme National Nutrition Santé 2019-2023 ».
- Arnoni-Bauer, Yardena, Atira Bick, Noa Raz, Tal Imbar, Shoshana Amos, Orly Agmon, Limor Marko, Netta Levin, et Ram Weiss. 2017. « Is It Me or My Hormones? Neuroendocrine Activation Profiles to Visual Food Stimuli Across the Menstrual Cycle ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 102(9):3406-14. doi: 10.1210/jc.2016-3921.
- Ashtary-Larky, Damoon, Reza Bagheri, Amir Abbasnezhad, Grant M. Tinsley, Meysam Alipour, et Alexei Wong. 2020. « Effects of Gradual Weight Loss v. Rapid Weight Loss on Body Composition and RMR: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *British Journal of Nutrition* 124(11):1121-32. doi: 10.1017/S000711452000224X.
- Avena, Nicole M., Susan Murray, et Mark S. Gold. 2013. « Comparing the effects of food restriction and overeating on brain reward systems ». *Experimental gerontology* 48(10):1062-67. doi: 10.1016/j.exger.2013.03.006.
- Bagot, Sarah, Léna Pélissier, Bruno Pereira, Emilie Chanséaume Bussiere, Martine Duclos, Abdul Dulloo, Jennifer Miles-Chan, Keyne Charlot, Yves Boirie, David Thivel, et Laurie Isacco. 2023. « Weight Regain, Body Composition, and Metabolic Responses to Weight Loss in Weight Cycling Athletes: A Systematic Review and Meta-Analyses ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 13658. doi: 10.1111/obr.13658.
- Barker, Laura, Montse C. Ruiz, Alan Nevill, Ross Cloak, Andrew M. Lane, et Tracey J. Devonport. 2024. « Dietary restraint and emotional eating among elite/international combat sport athletes ». *International Journal of Sport and Exercise Psychology* 0(0):1-18. doi: 10.1080/1612197X.2024.2308884.

- Bas, Murat, et Selahattin Donmez. 2009. « Self-efficacy and restrained eating in relation to weight loss among overweight men and women in Turkey ». *Appetite* 52(1):209-16. doi: 10.1016/j.appet.2008.09.017.
- Basu, Tania, Pinglei Bao, Alexander Lerner, Lindsey Anderson, Kathleen Page, Frank Stanczyk, Daniel Mishell, et Penina Segall-Gutierrez. 2016. « The Effect of Depo Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) on Cerebral Food Motivation Centers: A Pilot Study Using Functional Magnetic Resonance Imaging ». *Contraception* 94(4):321-27. doi: 10.1016/j.contraception.2016.04.011.
- Beaulieu, Kristine, Mark Hopkins, John Blundell, et Graham Finlayson. 2016. « Does Habitual Physical Activity Increase the Sensitivity of the Appetite Control System? A Systematic Review ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 46(12):1897-1919. doi: 10.1007/s40279-016-0518-9.
- Beaulieu, Kristine, Pauline Oustric, et Graham Finlayson. 2020. « The Impact of Physical Activity on Food Reward: Review and Conceptual Synthesis of Evidence from Observational, Acute, and Chronic Exercise Training Studies ». *Current Obesity Reports* 9(2):63-80. doi: 10.1007/s13679-020-00372-3.
- Benton, Melissa J., Andrea M. Hutchins, et J. Jay Dawes. 2020. « Effect of Menstrual Cycle on Resting Metabolism: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *PLoS One* 15(7):e0236025. doi: 10.1371/journal.pone.0236025.
- Bessard, T., Y. Schutz, et E. Jéquier. 1983. « Energy Expenditure and Postprandial Thermogenesis in Obese Women before and after Weight Loss ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 38(5):680-93. doi: 10.1093/ajcn/38.5.680.
- Blundell, J. E., F. Levin, N. A. King, B. Barkeling, T. Gustafsson, P. M. Hellstrom, J. J. Holst, et E. Naslund. 2008. « Overconsumption and Obesity: Peptides and Susceptibility to Weight Gain ». *Regulatory Peptides* 149(1-3):32-38. doi: 10.1016/j.regpep.2007.10.009.
- Blundell, John E., Phillipa Caudwell, Catherine Gibbons, Mark Hopkins, Erik Naslund, Neil King, et Graham Finlayson. 2012. « Role of Resting Metabolic Rate and Energy Expenditure in Hunger and Appetite Control: A New Formulation ». *Disease Models & Mechanisms* 5(5):608-13. doi: 10.1242/dmm.009837.
- Boisseau, Nathalie, et Laurie Isacco. 2022. « Substrate Metabolism during Exercise: Sexual Dimorphism and Women's Specificities ». *European Journal of Sport Science* 22(5):672-83. doi: 10.1080/17461391.2021.1943713.
- Bosy-Westphal, A., B. Schautz, M. Lagerpusch, M. Pourhassan, W. Braun, K. Goele, M. Heller, C. C. Glüer, et M. J. Müller. 2013. « Effect of Weight Loss and Regain on Adipose Tissue Distribution, Composition of Lean Mass and Resting Energy Expenditure in Young Overweight and Obese Adults ». *International Journal of Obesity (2005)* 37(10):1371-77. doi: 10.1038/ijo.2013.1.
- Bosy-Westphal, Anja, Elke Kossel, Kristin Goele, Wiebke Later, Britta Hitze, Uta Settler, Martin Heller, Claus-Christian Glüer, Steven B. Heymsfield, et Manfred J. Müller. 2009a. « Contribution of Individual Organ Mass Loss to Weight Loss-Associated Decline in Resting Energy Expenditure ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 90(4):993-1001. doi: 10.3945/ajcn.2008.27402.

- Bosy-Westphal, Anja, Elke Kossel, Kristin Goele, Wiebke Later, Britta Hitze, Uta Settler, Martin Heller, Claus-Christian Glüer, Steven B. Heymsfield, et Manfred J. Müller. 2009b. « Contribution of Individual Organ Mass Loss to Weight Loss-Associated Decline in Resting Energy Expenditure ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 90(4):993-1001. doi: 10.3945/ajcn.2008.27402.
- Bredella, Miriam A. 2017. « Sex Differences in Body Composition ». P. 9-27 in *Sex and Gender Factors Affecting Metabolic Homeostasis, Diabetes and Obesity*, édité par F. Mauvais-Jarvis. Cham: Springer International Publishing.
- Bryant, E. J., P. Caudwell, M. E. Hopkins, N. A. King, et J. E. Blundell. 2012. « Psycho-markers of weight loss. The roles of TFEQ Disinhibition and Restraint in exercise-induced weight management ». *Appetite* 58(1):234-41. doi: 10.1016/j.appet.2011.09.006.
- Caldwell, Ann E., Adnin Zaman, Danielle M. Ostendorf, Zhaoxing Pan, Bryan B. Swanson, Suzanne Phelan, Holly R. Wyatt, Daniel H. Bessesen, Edward L. Melanson, et Victoria A. Catenacci. 2020. « Impact of Combined Hormonal Contraceptive Use on Weight Loss: A Secondary Analysis of a Behavioral Weight Loss Trial ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 28(6):1040-49. doi: 10.1002/oby.22787.
- Calonne, Julie, Laurie Isacco, Jennifer Miles-Chan, Denis Arsenijevic, Jean-Pierre Montani, Christelle Guillet, Yves Boirie, et Abdul G. Dulloo. 2019. « Reduced Skeletal Muscle Protein Turnover and Thyroid Hormone Metabolism in Adaptive Thermogenesis That Facilitates Body Fat Recovery During Weight Regain ». *Frontiers in Endocrinology* 10:119. doi: 10.3389/fendo.2019.00119.
- Cameron, Jameason D., Gary S. Goldfield, Marie-Ève Riou, Graham S. Finlayson, John E. Blundell, et Éric Doucet. 2016. « Energy Depletion by Diet or Aerobic Exercise Alone: Impact of Energy Deficit Modality on Appetite Parameters ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 103(4):1008-16. doi: 10.3945/ajcn.115.115584.
- Camps, Stefan G. J. A., Sanne P. M. Verhoef, et Klaas R. Westerterp. 2013. « Weight Loss, Weight Maintenance, and Adaptive Thermogenesis ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 97(5):990-94. doi: 10.3945/ajcn.112.050310.
- Camps, Stefan G. J. A., Sanne P. M. Verhoef, et Klaas R. Westerterp. 2015. « Leptin and Energy Restriction Induced Adaptation in Energy Expenditure ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 64(10):1284-90. doi: 10.1016/j.metabol.2015.06.016.
- Casanova, Nuno, Kristine Beaulieu, Graham Finlayson, et Mark Hopkins. 2019. « Metabolic Adaptations during Negative Energy Balance and Their Potential Impact on Appetite and Food Intake ». *The Proceedings of the Nutrition Society* 78(3):279-89. doi: 10.1017/S0029665118002811.
- Catenacci, Victoria A., Gary K. Grunwald, Jan P. Ingebrigtsen, John M. Jakicic, Michael D. McDermott, Suzanne Phelan, Rena R. Wing, James O. Hill, et Holly R. Wyatt. 2011. « Physical Activity Patterns Using Accelerometry in the National Weight Control Registry ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 19(6):1163-70. doi: 10.1038/oby.2010.264.
- Champagne, Catherine M., Hongmei Han, Sudip Bajpeyi, Jennifer Rood, William D. Johnson, Carol J. Lammi-Keefe, Jean-Pierre Flatt, et George A. Bray. 2013. « Day-to-Day Variation in Food Intake and Energy Expenditure in Healthy Women: The

- Dietitian II Study». *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 113(11):1532-38. doi: 10.1016/j.jand.2013.07.001.
- Chaput, Jean-Philippe, Vicky Drapeau, Marion Hetherington, Simone Lemieux, Véronique Provencher, et Angelo Tremblay. 2007. « Psychobiological Effects Observed in Obese Men Experiencing Body Weight Loss Plateau ». *Depression and Anxiety* 24(7):518-21. doi: 10.1002/da.20264.
- Chow, Shein-Chung, Jun Shao, Hansheng Wang, et Yuliya Lokhnygina. 2017. *Sample Size Calculations in Clinical Research*. 3^e éd. New York: Chapman and Hall/CRC.
- Christin-Maitre, Sophie. 2013. « History of Oral Contraceptive Drugs and Their Use Worldwide ». *Best Practice & Research. Clinical Endocrinology & Metabolism* 27(1):3-12. doi: 10.1016/j.beem.2012.11.004.
- Christoffersen, Berit Østergaard, Guillermo Sanchez-Delgado, Linu Mary John, Donna H. Ryan, Kirsten Raun, et Eric Ravussin. 2022. « Beyond appetite regulation: Targeting energy expenditure, fat oxidation, and lean mass preservation for sustainable weight loss ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 30(4):841-57. doi: 10.1002/oby.23374.
- Church, Timothy, et Corby K. Martin. 2018. « The Obesity Epidemic: A Consequence of Reduced Energy Expenditure and the Uncoupling of Energy Intake? ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 26(1):14-16. doi: 10.1002/oby.22072.
- Cibula, David. 2008. « Women's contraceptive practices and sexual behaviour in Europe ». *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care* 13(4):362-75. doi: 10.1080/13625180802511541.
- Colditz, G. A., W. C. Willett, M. J. Stampfer, S. J. London, M. R. Segal, et F. E. Speizer. 1990. « Patterns of Weight Change and Their Relation to Diet in a Cohort of Healthy Women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 51(6):1100-1105. doi: 10.1093/ajcn/51.6.1100.
- Dabbech, Moufida, Roberte Aubert, Mariam Apfelbaum, et Alain Boulier. 1997. « Intérêts et difficultés des mesures de dépenses énergétiques postprandiales : application à l'étude de l'obésité ». *Nutrition Clinique et Métabolisme* 11(3):181-90. doi: 10.1016/S0985-0562(97)80043-X.
- Das, Sai Krupa, Susan B. Roberts, Manjushri V. Bhapkar, Dennis T. Villareal, Luigi Fontana, Corby K. Martin, Susan B. Racette, Paul J. Fuss, William E. Kraus, William W. Wong, Edward Saltzman, Carl F. Pieper, Roger A. Fielding, Ann V. Schwartz, Eric Ravussin, Leanne M. Redman, et CALERIE-2 Study Group. 2017. « Body-Composition Changes in the Comprehensive Assessment of Long-Term Effects of Reducing Intake of Energy (CALERIE)-2 Study: A 2-y Randomized Controlled Trial of Calorie Restriction in Nonobese Humans ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 105(4):913-27. doi: 10.3945/ajcn.116.137232.
- Davidson, L., B. Vistisen, et A. Astrup. 2007. « Impact of the Menstrual Cycle on Determinants of Energy Balance: A Putative Role in Weight Loss Attempts ». *International Journal of Obesity* 31(12):1777-85. doi: 10.1038/sj.ijo.0803699.
- De Andrade, Paula B. M., Laurence A. Neff, Miriam K. Strosova, Denis Arsenijevic, Ophélie Patthey-Vuadens, Leonardo Scapozza, Jean-Pierre Montani, Urs T. Ruegg, Abdul G.

- Dulloo, et Olivier M. Dorchies. 2015. « Caloric Restriction Induces Energy-Sparing Alterations in Skeletal Muscle Contraction, Fiber Composition and Local Thyroid Hormone Metabolism That Persist during Catch-up Fat upon Refeeding ». *Frontiers in Physiology* 6:254. doi: 10.3389/fphys.2015.00254.
- De Jesus, Anne Nicole, et Belinda A. Henry. 2023. « The Role of Oestrogen in Determining Sexual Dimorphism in Energy Balance ». *The Journal of Physiology* 601(3):435-49. doi: 10.1113/JP279501.
- DeBlauw, Justin A., Anna I. Churchill, Brigitte C. Yunda, Christopher J. Kotarsky, Abigail Caldwell, et Stephen J. Ives. 2023. « The Effects of Short-Term Caloric Restriction on Cardiometabolic Health in Overweight/Obese Men and Women: A Single-Arm Trial ». *Physiological Reports* 11(22):e15856. doi: 10.14814/phy2.15856.
- Di Munno, Celia, Rosa Anna Busiello, Julie Calonne, Anna Maria Salzano, Jennifer Miles-Chan, Andrea Scaloni, Michele Ceccarelli, Pieter de Lange, Assunta Lombardi, Rosalba Senese, Federica Cioffi, Theo J. Visser, Robin P. Peeters, Abdul G. Dulloo, et Elena Silvestri. 2021. « Adaptive Thermogenesis Driving Catch-Up Fat Is Associated With Increased Muscle Type 3 and Decreased Hepatic Type 1 Iodothyronine Deiodinase Activities: A Functional and Proteomic Study ». *Frontiers in Endocrinology* 12:631176. doi: 10.3389/fendo.2021.631176.
- Dos Santos Quaresma, Marcus V. L., Fernanda Bertassoli Ulmer, Bruna Proença Amorin, Giovanna Francisco Azevedo, Talita Arnaut Seixas, et Fernanda Patti Nakamoto. 2022. « Effect of Oral Contraceptive Use on Weight Loss and Body Composition Following Low-Calorie Diet Intervention ». *Clinical Nutrition ESPEN* 48:247-52. doi: 10.1016/j.clnesp.2022.02.006.
- Doucet, E., S. St Pierre, N. Alméras, P. Mauriège, D. Richard, et A. Tremblay. 2000. « Changes in Energy Expenditure and Substrate Oxidation Resulting from Weight Loss in Obese Men and Women: Is There an Important Contribution of Leptin? ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 85(4):1550-56. doi: 10.1210/jcem.85.4.6500.
- Doucet, E., S. St-Pierre, N. Alméras, J. P. Després, C. Bouchard, et A. Tremblay. 2001. « Evidence for the Existence of Adaptive Thermogenesis during Weight Loss ». *The British Journal of Nutrition* 85(6):715-23. doi: 10.1079/bjn2001348.
- Doucet, Éric, et Jameason Cameron. 2007. « Appetite control after weight loss: what is the role of bloodborne peptides? ». *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism* 32(3):523-32. doi: 10.1139/H07-019.
- Doucet, Eric, Pascal Imbeault, Sylvie St-Pierre, Natalie Alméras, Pascale Mauriège, Jean-Pierre Després, Claude Bouchard, et Angelo Tremblay. 2003. « Greater than Predicted Decrease in Energy Expenditure during Exercise after Body Weight Loss in Obese Men ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 105(1):89-95. doi: 10.1042/CS20020252.
- Drapeau, V., V. Provencher, S. Lemieux, J. P. Després, C. Bouchard, et A. Tremblay. 2003. « Do 6-y Changes in Eating Behaviors Predict Changes in Body Weight? Results from the Québec Family Study ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 27(7):808-14. doi: 10.1038/sj.ijo.0802303.

- Drapeau, Vicky, Neil King, Marion Hetherington, Eric Doucet, John Blundell, et Angelo Tremblay. 2007. « Appetite Sensations and Satiety Quotient: Predictors of Energy Intake and Weight Loss ». *Appetite* 48(2):159-66. doi: 10.1016/j.appet.2006.08.002.
- Duhita, Maharani R., Yves Schutz, Jean-Pierre Montani, Abdul G. Dulloo, et Jennifer L. Miles-Chan. 2019. « Assessment of the Dose-Response Relationship between Meal Protein Content and Postprandial Thermogenesis: Effect of Sex and the Oral Contraceptive Pill ». *Nutrients* 11(7):1599. doi: 10.3390/nu11071599.
- Duhita, Maharani Retna, Yves Schutz, Jean-Pierre Montani, Abdul G. Dulloo, et Jennifer L. Miles-Chan. 2017. « Oral Contraceptive Pill Alters Acute Dietary Protein-Induced Thermogenesis in Young Women ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 25(9):1482-85. doi: 10.1002/oby.21919.
- Dulloo, A. G., et J. Jacquet. 1998. « Adaptive Reduction in Basal Metabolic Rate in Response to Food Deprivation in Humans: A Role for Feedback Signals from Fat Stores ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(3):599-606. doi: 10.1093/ajcn/68.3.599.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et L. Girardier. 1996. « Autoregulation of Body Composition during Weight Recovery in Human: The Minnesota Experiment Revisited ». *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders: Journal of the International Association for the Study of Obesity* 20(5):393-405.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, et L. Girardier. 1997. « Poststarvation Hyperphagia and Body Fat Overshooting in Humans: A Role for Feedback Signals from Lean and Fat Tissues ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 65(3):717-23. doi: 10.1093/ajcn/65.3.717.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. L. Miles-Chan, et Y. Schutz. 2017. « Passive and Active Roles of Fat-Free Mass in the Control of Energy Intake and Body Composition Regulation ». *European Journal of Clinical Nutrition* 71(3):353-57. doi: 10.1038/ejcn.2016.256.
- Dulloo, A. G., J. Jacquet, J. P. Montani, et Y. Schutz. 2015. « How Dieting Makes the Lean Fatter: From a Perspective of Body Composition Autoregulation through Adipostats and Proteinstats Awaiting Discovery ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:25-35. doi: 10.1111/obr.12253.
- Dulloo, Abdul G. 2021. « Physiology of Weight Regain: Lessons from the Classic Minnesota Starvation Experiment on Human Body Composition Regulation ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 2:e13189. doi: 10.1111/obr.13189.
- Dulloo, Abdul G. 2023. « Peripheral Thyroid Hormone Deiodination: Entry Points to Elucidate Mechanisms of Metabolic Adaptation during Weight Regain ». *Obesity* 31(5):1179-82. doi: 10.1002/oby.23721.
- Dulloo, Abdul G., Jennifer L. Miles-Chan, et Yves Schutz. 2018. « Collateral Fattening in Body Composition Autoregulation: Its Determinants and Significance for Obesity Predisposition ». *European Journal of Clinical Nutrition* 72(5):657-64. doi: 10.1038/s41430-018-0138-6.

- Dulloo, Abdul G., et Yves Schutz. 2015. « Adaptive Thermogenesis in Resistance to Obesity Therapies: Issues in Quantifying Thrifty Energy Expenditure Phenotypes in Humans ». *Current Obesity Reports* 4(2):230-40. doi: 10.1007/s13679-015-0156-9.
- Eck, LH, AG Bennett, BM Egan, JW Ray, CO Mitchell, MA Smith, et RC Klesges. 1997. « Differences in macronutrient selections in users and nonusers of an oral contraceptive ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 65(2):419-24. doi: 10.1093/ajcn/65.2.419.
- Eckert, Elke, Irving Gottesman, Susan Swigart, et Regina Casper. 2018. « A 57-YEAR FOLLOW-UP INVESTIGATION AND REVIEW OF THE MINNESOTA STUDY ON HUMAN STARVATION AND ITS RELEVANCE TO EATING DISORDERS ». 2.
- Edholm, O. G., J. G. Fletcher, Elsie M. Widdowson, et R. A. McCance. 1955. « The Energy Expenditure and Food Intake of Individual Men ». *British Journal of Nutrition* 9(3):286-300. doi: 10.1079/BJN19550040.
- Fayet, Flavia, Peter Petocz, et Samir Samman. 2012. « Prevalence and Correlates of Dieting in College Women: A Cross Sectional Study ». *International Journal of Women's Health* 4:405-11. doi: 10.2147/IJWH.S33920.
- Fehring, Richard J., Mary Schneider, et Kathleen Raviele. 2006. « Variability in the Phases of the Menstrual Cycle ». *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN* 35(3):376-84. doi: 10.1111/j.1552-6909.2006.00051.x.
- Finlayson, Graham, Neil King, et John E. Blundell. 2007. « Liking vs. Wanting Food: Importance for Human Appetite Control and Weight Regulation ». *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 31(7):987-1002. doi: 10.1016/j.neubiorev.2007.03.004.
- Flatt, J. P. 1995. « Use and Storage of Carbohydrate and Fat ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 61(4 Suppl):952S-959S. doi: 10.1093/ajcn/61.4.952S.
- Forbes, G. B. 1987. « Lean Body Mass-Body Fat Interrelationships in Humans ». *Nutrition Reviews* 45(8):225-31. doi: 10.1111/j.1753-4887.1987.tb02684.x.
- Forbes, GB, et EJ Drenick. 1979. « Loss of body nitrogen on fasting^{1,2} ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 32(8):1570-74. doi: 10.1093/ajcn/32.8.1570.
- Foster, G. D., T. A. Wadden, Z. V. Kendrick, K. A. Letizia, D. P. Lander, et A. M. Conill. 1995. « The Energy Cost of Walking before and after Significant Weight Loss ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 27(6):888-94.
- Fothergill, Erin, Juen Guo, Lilian Howard, Jennifer C. Kerns, Nicolas D. Knuth, Robert Brychta, Kong Y. Chen, Monica C. Skarulis, Mary Walter, Peter J. Walter, et Kevin D. Hall. 2016. « Persistent Metabolic Adaptation 6 Years after "The Biggest Loser" Competition ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 24(8):1612-19. doi: 10.1002/oby.21538.
- Friedl, K. E., R. J. Moore, R. W. Hoyt, L. J. Marchitelli, L. E. Martinez-Lopez, et E. W. Askew. 2000. « Endocrine Markers of Semistarvation in Healthy Lean Men in a Multistressor Environment ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 88(5):1820-30. doi: 10.1152/jappl.2000.88.5.1820.

- Fullmer, Susan, Sue Benson-Davies, Carrie P. Earthman, David C. Frankenfield, Erica Gradwell, Peggy S. P. Lee, Tami Piemonte, et Jillian Trabulsi. 2015. « Evidence Analysis Library Review of Best Practices for Performing Indirect Calorimetry in Healthy and Non-Critically Ill Individuals ». *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics* 115(9):1417-1446.e2. doi: 10.1016/j.jand.2015.04.003.
- Furu, Kari, Ellen Barth Aares, Vidar Hjellvik, et Øystein Karlstad. 2021. « Hormonal Contraceptive Use in Norway, 2006-2020, by Contraceptive Type, Age and County: A Nationwide Register-Based Study ». *Norsk Epidemiologi* 29(1-2). doi: 10.5324/nje.v29i1-2.4046.
- Garthe, Ina, Truls Raastad, Per Egil Refsnes, Anu Koivisto, et Jorunn Sundgot-Borgen. 2011. « Effect of Two Different Weight-Loss Rates on Body Composition and Strength and Power-Related Performance in Elite Athletes ». *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism* 21(2):97-104. doi: 10.1123/ijsnem.21.2.97.
- Gautron, Laurent, et Joel K. Elmquist. 2011. « Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance ». *The Journal of Clinical Investigation* 121(6):2087-93. doi: 10.1172/JCI45888.
- Geiker, Nina R., Christian Ritz, Sue D. Pedersen, Thomas M. Larsen, James O. Hill, et Arne Astrup. 2016. « A Weight-Loss Program Adapted to the Menstrual Cycle Increases Weight Loss in Healthy, Overweight, Premenopausal Women: A 6-Mo Randomized Controlled Trial ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 104(1):15-20. doi: 10.3945/ajcn.115.126565.
- Geldszus, R., B. Mayr, R. Horn, F. Geithövel, A. von zur Mühlen, et G. Brabant. 1996. « Serum Leptin and Weight Reduction in Female Obesity ». *European Journal of Endocrinology* 135(6):659-62. doi: 10.1530/eje.0.1350659.
- Gibala, Martin J., Jonathan P. Little, Maureen J. Macdonald, et John A. Hawley. 2012. « Physiological Adaptations to Low-Volume, High-Intensity Interval Training in Health and Disease ». *The Journal of Physiology* 590(5):1077-84. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224725.
- Halford, J. C., et J. E. Blundell. 2000. « Separate Systems for Serotonin and Leptin in Appetite Control ». *Annals of Medicine* 32(3):222-32. doi: 10.3109/07853890008998829.
- Hall, Kelli Stidham, et James Trussell. 2012. « Types of Combined Oral Contraceptives Used by US Women ». *Contraception* 86(6):659-65. doi: 10.1016/j.contraception.2012.05.017.
- Hall, Kevin D., et Scott Kahan. 2018. « Maintenance of lost weight and long-term management of obesity ». *The Medical clinics of North America* 102(1):183-97. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.012.
- Hays, Nicholas P., et Susan B. Roberts. 2008. « Aspects of Eating Behaviors "Disinhibition" and "Restraint" Are Related to Weight Gain and BMI in Women ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 16(1):52-58. doi: 10.1038/oby.2007.12.

- Hebebrand, Johannes, et Anke Hinney. 2009. « Environmental and Genetic Risk Factors in Obesity ». *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 18(1):83-94. doi: 10.1016/j.chc.2008.07.006.
- Heilbronn, Leonie K., Steven R. Smith, Corby K. Martin, Stephen D. Anton, et Eric Ravussin. 2005. « Alternate-Day Fasting in Nonobese Subjects: Effects on Body Weight, Body Composition, and Energy Metabolism ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 81(1):69-73. doi: 10.1093/ajcn/81.1.69.
- Henry, C. J., J. P. Rivers, et P. R. Payne. 1988. « Protein and Energy Metabolism in Starvation Reconsidered ». *European Journal of Clinical Nutrition* 42(7):543-49.
- Herman, C. P., et J. Polivy. 1975. « Anxiety, Restraint, and Eating Behavior ». *Journal of Abnormal Psychology* 84(6):66-72.
- Herman, C. Peter. 1978. « Restrained Eating ». *Psychiatric Clinics* 1(3):593-607. doi: 10.1016/S0193-953X(18)31041-4.
- Heyman, M. B., V. R. Young, P. Fuss, R. Tsay, L. Joseph, et S. B. Roberts. 1992. « Underfeeding and Body Weight Regulation in Normal-Weight Young Men ». *The American Journal of Physiology* 263(2 Pt 2):R250-257. doi: 10.1152/ajpregu.1992.263.2.R250.
- Heymsfield, S. B., D. Thomas, A. M. Nguyen, J. Z. Peng, C. Martin, W. Shen, B. Strauss, A. Bosy-Westphal, et M. J. Muller. 2011. « Voluntary Weight Loss: Systematic Review of Early Phase Body Composition Changes ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 12(5):e348-361. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00767.x.
- Heymsfield, Steven B., Shengping Yang, Cassidy McCarthy, Jasmin B. Brown, Corby K. Martin, Leanne M. Redman, Eric Ravussin, Wei Shen, Manfred J. Müller, et Anja Bosy-Westphal. 2024. « Proportion of Caloric Restriction-Induced Weight Loss as Skeletal Muscle ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 32(1):32-40. doi: 10.1002/oby.23910.
- Hintze, Luzia Jaeger, Salma Mahmoodianfard, Coralie Bonaparte Auguste, et Éric Doucet. 2017. « Weight Loss and Appetite Control in Women ». *Current Obesity Reports* 6(3):334-51. doi: 10.1007/s13679-017-0273-8.
- Hirschberg, Angelica Lindén, Birgitta Byström, Kjell Carlström, et Bo von Schoultz. 1996. « Reduced serum cholecystokinin and increase in body fat during oral contraception ». *Contraception* 53(2):109-13. doi: 10.1016/0010-7824(95)00265-0.
- Ho, Ken K. Y. 2018. « Diet-Induced Thermogenesis: Fake Friend or Foe? » *The Journal of Endocrinology* 238(3):R185-91. doi: 10.1530/JOE-18-0240.
- Holloszy, J. O., et E. F. Coyle. 1984. « Adaptations of skeletal muscle to endurance exercise and their metabolic consequences ». *Journal of Applied Physiology* 56(4):831-38. doi: 10.1152/jappl.1984.56.4.831.
- Hopkins, M., G. Finlayson, C. Duarte, S. Whybrow, P. Ritz, G. W. Horgan, J. E. Blundell, et R. J. Stubbs. 2016. « Modelling the Associations between Fat-Free Mass, Resting Metabolic Rate and Energy Intake in the Context of Total Energy Balance ». *International Journal of Obesity* 40(2):312-18. doi: 10.1038/ijo.2015.155.

- Hopkins, M., C. Gibbons, P. Caudwell, P. M. Hellström, E. Näslund, N. A. King, G. Finlayson, et J. E. Blundell. 2014. « The Adaptive Metabolic Response to Exercise-Induced Weight Loss Influences Both Energy Expenditure and Energy Intake ». *European Journal of Clinical Nutrition* 68(5):581-86. doi: 10.1038/ejcn.2013.277.
- Hopkins, Mark, Kristine Beaulieu, Catherine Gibbons, Jason C. G. Halford, John Blundell, James Stubbs, et Grayham Finlayson. 2000. « The Control of Food Intake in Humans ». in *Endotext*, édité par K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W. Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, et D. P. Wilson. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Hopkins, Mark, Catherine Gibbons, et John Blundell. 2023. « Fat-free mass and resting metabolic rate are determinants of energy intake: implications for a theory of appetite control ». *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 378(1885):20220213. doi: 10.1098/rstb.2022.0213.
- Horner, K. M., N. M. Byrne, G. J. Cleghorn, E. Näslund, et N. A. King. 2011. « The Effects of Weight Loss Strategies on Gastric Emptying and Appetite Control ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 12(11):935-51. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00901.x.
- Hwa, J. J., A. B. Fawzi, M. P. Graziano, L. Ghibaudi, P. Williams, M. Van Heek, H. Davis, M. Rudinski, E. Sybertz, et C. D. Strader. 1997. « Leptin Increases Energy Expenditure and Selectively Promotes Fat Metabolism in Ob/Ob Mice ». *The American Journal of Physiology* 272(4 Pt 2):R1204-1209. doi: 10.1152/ajpregu.1997.272.4.R1204.
- Isacco, Laurie, Pascale Duché, et Nathalie Boisseau. 2012. « Influence of Hormonal Status on Substrate Utilization at Rest and during Exercise in the Female Population ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 42(4):327-42. doi: 10.2165/11598900-000000000-00000.
- Isacco, Laurie, David Thivel, Bruno Pereira, Martine Duclos, et Nathalie Boisseau. 2015. « Maximal Fat Oxidation, but Not Aerobic Capacity, Is Affected by Oral Contraceptive Use in Young Healthy Women ». *European Journal of Applied Physiology* 115(5):937-45. doi: 10.1007/s00421-014-3075-7.
- Jensen, M. D., et J. Levine. 1998. « Effects of Oral Contraceptives on Free Fatty Acid Metabolism in Women ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 47(3):280-84. doi: 10.1016/s0026-0495(98)90257-8.
- Jensen, Michael D., Donna H. Ryan, Caroline M. Apovian, Jamy D. Ard, Anthony G. Comuzzie, Karen A. Donato, Frank B. Hu, Van S. Hubbard, John M. Jakicic, Robert F. Kushner, Catherine M. Loria, Barbara E. Millen, Cathy A. Nonas, F. Xavier Pi-Sunyer, June Stevens, Victor J. Stevens, Thomas A. Wadden, Bruce M. Wolfe, et Susan Z. Yanovski. 2014. « 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society ». *Journal of the American College of Cardiology* 63(25, Part B):2985-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2013.11.004.

- Jéquier, E. 1984. « Thermogenesis Induced by Nutrient Administration in Man ». *Infusionstherapie Und Klinische Ernährung* 11(4):184-88. doi: 10.1159/000221656.
- Johannsen, Darcy L., Nicolas D. Knuth, Robert Huizenga, Jennifer C. Rood, Eric Ravussin, et Kevin D. Hall. 2012. « Metabolic Slowing with Massive Weight Loss despite Preservation of Fat-Free Mass ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 97(7):2489-96. doi: 10.1210/jc.2012-1444.
- Johnstone, Alexandra M., Sandra D. Murison, Jackie S. Duncan, Kellie A. Rance, et John R. Speakman. 2005. « Factors Influencing Variation in Basal Metabolic Rate Include Fat-Free Mass, Fat Mass, Age, and Circulating Thyroxine but Not Sex, Circulating Leptin, or Triiodothyronine ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 82(5):941-48. doi: 10.1093/ajcn/82.5.941.
- Julia, Chantal, Sandrine Péneau, Valentina A. Andreeva, Caroline Méjean, Léopold Fezeu, Pilar Galan, et Serge Hercberg. 2014. « Weight-Loss Strategies Used by the General Population: How Are They Perceived? » *PLoS ONE* 9(5):e97834. doi: 10.1371/journal.pone.0097834.
- Kajioka, Taeko, Shigeki Tsuzuku, Hiroshi Shimokata, et Yuzo Sato. 2002. « Effects of Intentional Weight Cycling on Non-Obese Young Women ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 51(2):149-54. doi: 10.1053/meta.2002.29976.
- Karlsson, R., A. Lindén, et B. von Schoultz. 1992. « Suppression of 24-Hour Cholecystokinin Secretion by Oral Contraceptives ». *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 167(1):58-59. doi: 10.1016/s0002-9378(11)91626-3.
- Keadle, Sarah K., David E. Conroy, Matthew P. Buman, David W. Dunstan, et Charles E. Matthews. 2017. « Targeting Reductions in Sitting Time to Increase Physical Activity and Improve Health ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 49(8):1572-82. doi: 10.1249/MSS.0000000000001257.
- Keim, N. L., J. S. Stern, et P. J. Havel. 1998. « Relation between Circulating Leptin Concentrations and Appetite during a Prolonged, Moderate Energy Deficit in Women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 68(4):794-801. doi: 10.1093/ajcn/68.4.794.
- Keys, A., J. Brožek, A. Henschel, O. Mickelsen, et H. L. Taylor. 1950. *The biology of human starvation. (2 vols)*. Oxford, England: Univ. of Minnesota Press.
- Kim, Ju Young. 2021. « Optimal Diet Strategies for Weight Loss and Weight Loss Maintenance ». *Journal of Obesity & Metabolic Syndrome* 30(1):20-31. doi: 10.7570/jomes20065.
- King, Neil A., Phillipa P. Caudwell, Mark Hopkins, James R. Stubbs, Erik Naslund, et John E. Blundell. 2009. « Dual-Process Action of Exercise on Appetite Control: Increase in Orexigenic Drive but Improvement in Meal-Induced Satiety ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 90(4):921-27. doi: 10.3945/ajcn.2009.27706.
- Kiortsis, D. N., I. Durack, et G. Turpin. 1999. « Effects of a Low-Calorie Diet on Resting Metabolic Rate and Serum Tri-Iodothyronine Levels in Obese Children ». *European Journal of Pediatrics* 158(6):446-50. doi: 10.1007/s004310051117.

- Klump, Kelly L., et Alaina M. Di Dio. 2022. « Combined oral contraceptive use and risk for binge eating in women: Potential gene x hormone interactions ». *Frontiers in Neuroendocrinology* 67:101039. doi: 10.1016/j.yfrne.2022.101039.
- Koehler, K., M. J. De Souza, et N. I. Williams. 2017. « Less-than-Expected Weight Loss in Normal-Weight Women Undergoing Caloric Restriction and Exercise Is Accompanied by Preservation of Fat-Free Mass and Metabolic Adaptations ». *European Journal of Clinical Nutrition* 71(3):365-71. doi: 10.1038/ejcn.2016.203.
- Krishnan, Sridevi, Rebecca R. Tryon, William F. Horn, Lucas Welch, et Nancy L. Keim. 2016. « Estradiol, SHBG and Leptin Interplay with Food Craving and Intake across the Menstrual Cycle ». *Physiology & Behavior* 165:304-12. doi: 10.1016/j.physbeh.2016.08.010.
- Kruger, Judy, Deborah A. Galuska, Mary K. Serdula, et Deborah A. Jones. 2004. « Attempting to Lose Weight: Specific Practices among U.S. Adults ». *American Journal of Preventive Medicine* 26(5):402-6. doi: 10.1016/j.amepre.2004.02.001.
- Laughlin, Maren R., Stavroula K. Osganian, Susan Z. Yanovski, et Christopher J. Lynch. 2021. « Physiology of the Weight-Reduced State: A Report from a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 29 Suppl 1(Suppl 1):S5-8. doi: 10.1002/oby.23079.
- Lemoine, Sophie, Nadia Rossell, Vicky Drapeau, Magali Poulain, Sophie Garnier, Frédéric Sanguignol, et Pascale Mauriège. 2007. « Effect of Weight Reduction on Quality of Life and Eating Behaviors in Obese Women ». *Menopause (New York, N.Y.)* 14(3 Pt 1):432-40. doi: 10.1097/gme.0b013e31802e46c2.
- Linardon, Jake, et Sarah Mitchell. 2017. « Rigid Dietary Control, Flexible Dietary Control, and Intuitive Eating: Evidence for Their Differential Relationship to Disordered Eating and Body Image Concerns ». *Eating Behaviors* 26:16-22. doi: 10.1016/j.eatbeh.2017.01.008.
- Lowe, Michael R., Rachel A. Annunziato, Jessica Tuttmann Markowitz, Elizabeth Didie, Dara L. Bellace, Lynn Riddell, Caralynn Maille, Shortie McKinney, et Eric Stice. 2006. « Multiple Types of Dieting Prospectively Predict Weight Gain during the Freshman Year of College ». *Appetite* 47(1):83-90. doi: 10.1016/j.appet.2006.03.160.
- Lowe, Michael R., et Allen S. Levine. 2005. « Eating Motives and the Controversy over Dieting: Eating Less than Needed versus Less than Wanted ». *Obesity Research* 13(5):797-806. doi: 10.1038/oby.2005.90.
- Lundby, Carsten, et Robert A. Jacobs. 2016. « Adaptations of Skeletal Muscle Mitochondria to Exercise Training ». *Experimental Physiology* 101(1):17-22. doi: 10.1113/EP085319.
- Luo, Jing, Kelsie T. Forbush, J. Austin Williamson, Kristian E. Markon, et Lauren O. Pollack. 2013. « How Specific Are the Relationships between Eating Disorder Behaviors and Perfectionism? » *Eating Behaviors* 14(3):291-94. doi: 10.1016/j.eatbeh.2013.04.003.
- MacGregor, Kirstin A., Iain J. Gallagher, et Colin N. Moran. 2021. « Relationship Between Insulin Sensitivity and Menstrual Cycle Is Modified by BMI, Fitness, and Physical

- Activity in NHANES ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 106(10):2979-90. doi: 10.1210/clinem/dgab415.
- Manore, M. M., T. E. Berry, J. S. Skinner, et S. S. Carroll. 1991. « Energy Expenditure at Rest and during Exercise in Nonobese Female Cyclical Dieters and in Nondietering Control Subjects ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 54(1):41-46. doi: 10.1093/ajcn/54.1.41.
- Marlatt, Kara L., Leanne M. Redman, Jeff H. Burton, Corby K. Martin, et Eric Ravussin. 2017. « Persistence of Weight Loss and Acquired Behaviors 2 y after Stopping a 2-y Calorie Restriction Intervention ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 105(4):928-35. doi: 10.3945/ajcn.116.146837.
- Martins, Catia, Barbara A. Gower, James O. Hill, et Gary R. Hunter. 2020. « Metabolic Adaptation Is Not a Major Barrier to Weight-Loss Maintenance ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 112(3):558-65. doi: 10.1093/ajcn/nqaa086.
- Martins, Catia, Siren Nymo, Silvia R. Coutinho, Jens F. Rehfeld, Gary R. Hunter, et Barbara A. Gower. 2023. « Association between Fat-Free Mass Loss, Changes in Appetite, and Weight Regain in Individuals with Obesity ». *The Journal of Nutrition* 153(5):1330-37. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.03.026.
- McCarthy, David, et Aloys Berg. 2021. « Weight Loss Strategies and the Risk of Skeletal Muscle Mass Loss ». *Nutrients* 13(7):2473. doi: 10.3390/nu13072473.
- McNeil, Jessica, Jameason D. Cameron, Graham Finlayson, John E. Blundell, et Éric Doucet. 2013. « Greater Overall Olfactory Performance, Explicit Wanting for High Fat Foods and Lipid Intake during the Mid-Luteal Phase of the Menstrual Cycle ». *Physiology & Behavior* 112-113:84-89. doi: 10.1016/j.physbeh.2013.02.008.
- McNeil, Jessica, Alexander Schwartz, Rémi Rabasa-Lhoret, Jean-Marc Lavoie, Martin Brochu, et Éric Doucet. 2015. « Changes in Leptin and Peptide YY Do Not Explain the Greater-than-Predicted Decreases in Resting Energy Expenditure after Weight Loss ». *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 100(3):E443-452. doi: 10.1210/jc.2014-2210.
- McVay, Megan A., Corrine I. Voils, Paula J. Geiselman, Valerie A. Smith, Cynthia J. Coffman, Stephanie Mayer, et William S. Yancy. 2016. « Food Preferences and Weight Change during Low-Fat and Low-Carbohydrate Diets ». *Appetite* 103:336-43. doi: 10.1016/j.appet.2016.04.035.
- Metz, Lore, Laurie Isacco, et Leanne M. Redman. 2021. « Effect of Oral Contraceptives on Energy Balance in Women: A Review of Current Knowledge and Potential Cellular Mechanisms ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 126:154919. doi: 10.1016/j.metabol.2021.154919.
- Miguet, M., J. Masurier, J. P. Chaput, B. Pereira, C. Lambert, A. R. Dâmaso, D. Courteix, M. Duclos, Y. Boirie, et D. Thivel. 2019. « Cognitive Restriction Accentuates the Increased Energy Intake Response to a 10-Month Multidisciplinary Weight Loss Program in Adolescents with Obesity ». *Appetite* 134:125-34. doi: 10.1016/j.appet.2018.12.015.

- Mikolajczyk, Rafael T., Annette E. Maxwell, Walid El Ansari, Christiane Stock, Janina Petkeviciene, et Francisco Guillen-Grima. 2010. « Relationship between Perceived Body Weight and Body Mass Index Based on Self- Reported Height and Weight among University Students: A Cross-Sectional Study in Seven European Countries ». *BMC Public Health* 10:40. doi: 10.1186/1471-2458-10-40.
- Montani, J. P., Y. Schutz, et A. G. Dulloo. 2015. « Dieting and Weight Cycling as Risk Factors for Cardiometabolic Diseases: Who Is Really at Risk? » *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 16 Suppl 1:7-18. doi: 10.1111/obr.12251.
- Morales, Ileana, et Kent C. Berridge. 2020. « 'Liking' and 'wanting' in eating and food reward: Brain mechanisms and clinical implications ». *Physiology & Behavior* 227. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.113152.
- Moriguti, J. C., S. K. Das, E. Saltzman, A. Corrales, M. A. McCrory, A. S. Greenberg, et S. B. Roberts. 2000. « Effects of a 6-Week Hypocaloric Diet on Changes in Body Composition, Hunger, and Subsequent Weight Regain in Healthy Young and Older Adults ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 55(12):B580-587. doi: 10.1093/gerona/55.12.b580.
- Most, Jasper, Valeria Tosti, Leanne M. Redman, et Luigi Fontana. 2017. « Calorie Restriction in Humans: An Update ». *Ageing Research Reviews* 39:36-45. doi: 10.1016/j.arr.2016.08.005.
- Müller, M. J., et A. Bosy-Westphal. 2013. « Adaptive Thermogenesis with Weight Loss in Humans ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 21(2):218-28. doi: 10.1002/oby.20027.
- Müller, Manfred J., Janna Enderle, et Anja Bosy-Westphal. 2016. « Changes in Energy Expenditure with Weight Gain and Weight Loss in Humans ». *Current Obesity Reports* 5(4):413-23. doi: 10.1007/s13679-016-0237-4.
- Müller, Manfred James, Janna Enderle, Maryam Pourhassan, Wiebke Braun, Benjamin Eggeling, Merit Lagerpusch, Claus-Christian Glüer, Joseph J. Kehayias, Dieter Kiosz, et Anja Bosy-Westphal. 2015. « Metabolic Adaptation to Caloric Restriction and Subsequent Refeeding: The Minnesota Starvation Experiment Revisited ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 102(4):807-19. doi: 10.3945/ajcn.115.109173.
- Mullur, Rashmi, Yan-Yun Liu, et Gregory A. Brent. 2014. « Thyroid Hormone Regulation of Metabolism ». *Physiological Reviews* 94(2):355-82. doi: 10.1152/physrev.00030.2013.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). 2024. « Worldwide Trends in Underweight and Obesity from 1990 to 2022: A Pooled Analysis of 3663 Population-Representative Studies with 222 Million Children, Adolescents, and Adults ». *Lancet (London, England)* 403(10431):1027-50. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
- Nicklas, B. J., E. M. Rogus, et A. P. Goldberg. 1997a. « Exercise Blunts Declines in Lipolysis and Fat Oxidation after Dietary-Induced Weight Loss in Obese Older Women ». *The American Journal of Physiology* 273(1 Pt 1):E149-155. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E149.

- Nicklas, B. J., E. M. Rogus, et A. P. Goldberg. 1997b. « Exercise Blunts Declines in Lipolysis and Fat Oxidation after Dietary-Induced Weight Loss in Obese Older Women ». *The American Journal of Physiology* 273(1 Pt 1):E149-155. doi: 10.1152/ajpendo.1997.273.1.E149.
- Nicolaidis, Stylianos. 2019. « Environment and Obesity ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 100S:153942. doi: 10.1016/j.metabol.2019.07.006.
- Nunes, Catarina L., Nuno Casanova, Ruben Francisco, Anja Bosity-Westphal, Mark Hopkins, Luís B. Sardinha, et Analiza M. Silva. 2022. « Does Adaptive Thermogenesis Occur after Weight Loss in Adults? A Systematic Review ». *The British Journal of Nutrition* 127(3):451-69. doi: 10.1017/S0007114521001094.
- Nymo, S., S. R. Coutinho, P. H. Eknes, I. Vestbostad, J. F. Rehfeld, H. Truby, B. Kulseng, et C. Martins. 2018. « Investigation of the Long-Term Sustainability of Changes in Appetite after Weight Loss ». *International Journal of Obesity (2005)* 42(8):1489-99. doi: 10.1038/s41366-018-0119-9.
- Nymo, Siren, Silvia R. Coutinho, Linn-Christin H. Torgersen, Ola J. Bomo, Ingrid Haugvaldstad, Helen Truby, Bård Kulseng, et Catia Martins. 2018. « Timeline of changes in adaptive physiological responses, at the level of energy expenditure, with progressive weight loss ». *The British Journal of Nutrition* 120(2):141-49. doi: 10.1017/S0007114518000922.
- Ordaz, D. Luis, Lauren M. Schaefer, Emily Choquette, Jordan Schueler, Lisa Wallace, et J. Kevin Thompson. 2018. « Thinness Pressures in Ethnically Diverse College Women in the United States ». *Body Image* 24:1-4. doi: 10.1016/j.bodyim.2017.11.004.
- Oustric, P., C. Gibbons, K. Beaulieu, J. Blundell, et G. Finlayson. 2018. « Changes in Food Reward during Weight Management Interventions – a Systematic Review ». *Obesity Reviews* 19(12):1642-58. doi: 10.1111/obr.12754.
- Payne, P. R., et A. E. Dugdale. 1977. « A Model for the Prediction of Energy Balance and Body Weight ». *Annals of Human Biology* 4(6):525-35. doi: 10.1080/03014467700002521.
- Pélissier, Léna, Sarah Bagot, Jennifer Lynn Miles-Chan, Bruno Pereira, Yves Boirie, Martine Duclos, Abdul Dulloo, Laurie Isacco, et David Thivel. 2023. « Is Dieting a Risk for Higher Weight Gain in Normal-Weight Individual? A Systematic Review and Meta-Analysis ». *The British Journal of Nutrition* 130(7):1190-1212. doi: 10.1017/S0007114523000132.
- Pélissier, Léna, Céline Lambert, Halim Moore, Duane Beraud, Bruno Pereira, Yves Boirie, Martine Duclos, David Thivel, et Laurie Isacco. 2024. « Postprandial Energy Metabolism Is Modulated in Response to a Low-Intensity Walking Exercise in Fasted Healthy Individuals ». *Nutrition Research (New York, N.Y.)* 123:55-66. doi: 10.1016/j.nutres.2024.01.004.
- Pereira, Sandra, Daemon L. Cline, Maria M. Glavas, Scott D. Covey, et Timothy J. Kieffer. 2020. « Tissue-Specific Effects of Leptin on Glucose and Lipid Metabolism ». *Endocrine Reviews* 42(1):1-28. doi: 10.1210/endrev/bnaa027.

- Peters, J. C., H. R. Wyatt, W. T. Donahoo, et J. O. Hill. 2002. « From Instinct to Intellect: The Challenge of Maintaining Healthy Weight in the Modern World ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 3(2):69-74. doi: 10.1046/j.1467-789x.2002.00059.x.
- Peyrot, Nicolas, Jean-Benoit Morin, David Thivel, Laurie Isacco, Michel Taillardat, Alain Belli, et Pascale Duche. 2010. « Mechanical Work and Metabolic Cost of Walking after Weight Loss in Obese Adolescents ». *Medicine and Science in Sports and Exercise* 42(10):1914-22. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181da8d1e.
- Peyrot, Nicolas, David Thivel, Laurie Isacco, Jean-Benoît Morin, Pascale Duche, et Alain Belli. 2009. « Do Mechanical Gait Parameters Explain the Higher Metabolic Cost of Walking in Obese Adolescents? » *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 106(6):1763-70. doi: 10.1152/jappphysiol.91240.2008.
- Pietiläinen, K. H., S. E. Saarni, J. Kaprio, et A. Rissanen. 2012. « Does Dieting Make You Fat? A Twin Study ». *International Journal of Obesity (2005)* 36(3):456-64. doi: 10.1038/ijo.2011.160.
- Polidori, David, Arjun Sanghvi, Randy J. Seeley, et Kevin D. Hall. 2016. « How Strongly Does Appetite Counter Weight Loss? Quantification of the Feedback Control of Human Energy Intake ». *Obesity (Silver Spring, Md.)* 24(11):2289-95. doi: 10.1002/oby.21653.
- Poulain, Michel, et Anne Herm. 2024. « Exceptional Longevity in Okinawa: Demographic Trends since 1975 ». *Journal of Internal Medicine* 295(4):387-99. doi: 10.1111/joim.13764.
- Pourhassan, Maryam, Anja Bosy-Westphal, Britta Schautz, Wiebke Braun, Claus-C. Glüer, et Manfred J. Müller. 2014. « Impact of Body Composition during Weight Change on Resting Energy Expenditure and Homeostasis Model Assessment Index in Overweight Nonsmoking Adults ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 99(4):779-91. doi: 10.3945/ajcn.113.071829.
- Ravussin, E., K. J. Acheson, O. Vernet, E. Danforth, et E. Jéquier. 1985. « Evidence That Insulin Resistance Is Responsible for the Decreased Thermic Effect of Glucose in Human Obesity ». *The Journal of Clinical Investigation* 76(3):1268-73. doi: 10.1172/JCI112083.
- Ravussin, E., et C. Bogardus. 1982. « Thermogenic Response to Insulin and Glucose Infusions in Man: A Model to Evaluate the Different Components of the Thermic Effect of Carbohydrate ». *Life Sciences* 31(18):2011-18. doi: 10.1016/0024-3205(82)90040-6.
- Reale, Reid, Gary Slater, et Louise M. Burke. 2017. « Individualised Dietary Strategies for Olympic Combat Sports: Acute Weight Loss, Recovery and Competition Nutrition ». *European Journal of Sport Science* 17(6):727-40. doi: 10.1080/17461391.2017.1297489.
- Reed, Beverly G., et Bruce R. Carr. 2000. « The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation ». in *Endotext*, édité par K. R. Feingold, B. Anawalt, M. R. Blackman, A. Boyce, G. Chrousos, E. Corpas, W. W. de Herder, K. Dhatariya, K. Dungan, J. Hofland, S. Kalra, G. Kaltsas, N. Kapoor, C. Koch, P. Kopp, M. Korbonits, C. S. Kovacs, W.

- Kuohung, B. Laferrère, M. Levy, E. A. McGee, R. McLachlan, M. New, J. Purnell, R. Sahay, A. S. Shah, F. Singer, M. A. Sperling, C. A. Stratakis, D. L. Trencce, et D. P. Wilson. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
- Reynisdottir, S., D. Langin, K. Carlström, C. Holm, S. Rössner, et P. Arner. 1995. « Effects of Weight Reduction on the Regulation of Lipolysis in Adipocytes of Women with Upper-Body Obesity ». *Clinical Science (London, England: 1979)* 89(4):421-29. doi: 10.1042/cs0890421.
- Ricquier, D. 1985. « Thermogénèse et obésité : mécanismes moléculaires ». *M/S. Médecine sciences [revue papier, ISSN: 0767-0974], 1985, Vol. 1, N° 3; p.147-153.* doi: 10.4267/10608/3319.
- Roberts, S. B., P. Fuss, G. E. Dallal, A. Atkinson, W. J. Evans, L. Joseph, M. A. Fiatarone, A. S. Greenberg, et V. R. Young. 1996. « Effects of Age on Energy Expenditure and Substrate Oxidation during Experimental Overfeeding in Healthy Men ». *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences* 51(2):B148-157. doi: 10.1093/gerona/51a.2.b148.
- Roberts, S. B., P. Fuss, M. B. Heyman, W. J. Evans, R. Tsay, H. Rasmussen, M. Fiatarone, J. Cortiella, G. E. Dallal, et V. R. Young. 1994. « Control of Food Intake in Older Men ». *JAMA* 272(20):1601-6. doi: 10.1001/jama.1994.03520200057036.
- Rogan, Michaela M., et Katherine E. Black. 2023. « Dietary Energy Intake across the Menstrual Cycle: A Narrative Review ». *Nutrition Reviews* 81(7):869-86. doi: 10.1093/nutrit/nuac094.
- Romieu, Isabelle, Laure Dossus, Simón Barquera, Hervé M. Blottière, Paul W. Franks, Marc Gunter, Nahla Hwalla, Stephen D. Hursting, Michael Leitzmann, Barrie Margetts, Chizuru Nishida, Nancy Potischman, Jacob Seidell, Magdalena Stepien, Youfa Wang, Klaas Westerterp, Pattanee Winichagoon, Martin Wiseman, Walter C. Willett, et IARC working group on Energy Balance and Obesity. 2017. « Energy Balance and Obesity: What Are the Main Drivers? » *Cancer Causes & Control: CCC* 28(3):247-58. doi: 10.1007/s10552-017-0869-z.
- Rosenbaum, Michael, Rochelle L. Goldsmith, Fadia Haddad, Kenneth M. Baldwin, Richard Smiley, Dymna Gallagher, et Rudolph L. Leibel. 2018. « Triiodothyronine and Leptin Repletion in Humans Similarly Reverse Weight-Loss-Induced Changes in Skeletal Muscle ». *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism* 315(5):E771-79. doi: 10.1152/ajpendo.00116.2018.
- Rosenbaum, Michael, Jules Hirsch, Ellen Murphy, et Rudolph L. Leibel. 2000. « Effects of changes in body weight on carbohydrate metabolism, catecholamine excretion, and thyroid function1234 ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 71(6):1421-32. doi: 10.1093/ajcn/71.6.1421.
- Rosenbaum, Michael, et Rudolph L. Leibel. 2010. « Adaptive thermogenesis in humans ». *International journal of obesity (2005)* 34(0 1):S47-55. doi: 10.1038/ijo.2010.184.
- Rosenbaum, Michael, Melissa Sy, Katherine Pavlovich, Rudolph L. Leibel, et Joy Hirsch. 2008. « Leptin Reverses Weight Loss-Induced Changes in Regional Neural Activity Responses to Visual Food Stimuli ». *The Journal of Clinical Investigation* 118(7):2583-91. doi: 10.1172/JCI35055.

- Rynders, Corey A., Stephane Blanc, Nathan DeJong, Daniel H. Bessesen, et Audrey Bergouignan. 2018. « Sedentary Behaviour Is a Key Determinant of Metabolic Inflexibility ». *The Journal of Physiology* 596(8):1319-30. doi: 10.1113/JP273282.
- Sagayama, Hiroyuki, Eiichi Yoshimura, Yosuke Yamada, et Hiroaki Tanaka. 2019. « The Effects of Rapid Weight Loss and 3-h Recovery on Energy Expenditure, Carbohydrate, and Fat Oxidation in Boxing Athletes ». *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness* 59(6):1018-25. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08677-2.
- Sanchez, Barbara N., Jeff S. Volek, William J. Kraemer, Catherine Saenz, et Carl M. Maresh. 2024. « Sex Differences in Energy Metabolism: A Female-Oriented Discussion ». *Sports Medicine*. doi: 10.1007/s40279-024-02063-8.
- Santos, I., F. F. Sniehotta, M. M. Marques, E. V. Carraça, et P. J. Teixeira. 2017. « Prevalence of Personal Weight Control Attempts in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 18(1):32-50. doi: 10.1111/obr.12466.
- Schulz, Tim J., et Yu-Hua Tseng. 2013. « Brown Adipose Tissue: Development, Metabolism and Beyond ». *The Biochemical Journal* 453(2):167-78. doi: 10.1042/BJ20130457.
- Schutz, Y., A. Tremblay, RL Weinsier, et KM Nelson. 1992. « Role of fat oxidation in the long-term stabilization of body weight in obese women ». *The American Journal of Clinical Nutrition* 55(3):670-74. doi: 10.1093/ajcn/55.3.670.
- Schwartz, A., et E. Doucet. 2010. « Relative Changes in Resting Energy Expenditure during Weight Loss: A Systematic Review ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 11(7):531-47. doi: 10.1111/j.1467-789X.2009.00654.x.
- Segal, K. R., A. Edaño, et M. B. Tomas. 1990. « Thermic Effect of a Meal over 3 and 6 Hours in Lean and Obese Men ». *Metabolism: Clinical and Experimental* 39(9):985-92. doi: 10.1016/0026-0495(90)90312-z.
- Serdula, M. K., A. H. Mokdad, D. F. Williamson, D. A. Galuska, J. M. Mendlein, et G. W. Heath. 1999. « Prevalence of Attempting Weight Loss and Strategies for Controlling Weight ». *JAMA* 282(14):1353-58. doi: 10.1001/jama.282.14.1353.
- Siggaard, R., A. Raben, et A. Astrup. 1996. « Weight Loss during 12 Week's Ad Libitum Carbohydrate-Rich Diet in Overweight and Normal-Weight Subjects at a Danish Work Site ». *Obesity Research* 4(4):347-56. doi: 10.1002/j.1550-8528.1996.tb00242.x.
- Snitker, S., R. E. Pratley, M. Nicolson, P. A. Tataranni, et E. Ravussin. 1997. « Relationship between Muscle Sympathetic Nerve Activity and Plasma Leptin Concentration ». *Obesity Research* 5(4):338-40. doi: 10.1002/j.1550-8528.1997.tb00561.x.
- Stiegler, Petra, et Adam Cunliffe. 2006. « The Role of Diet and Exercise for the Maintenance of Fat-Free Mass and Resting Metabolic Rate during Weight Loss ». *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)* 36(3):239-62. doi: 10.2165/00007256-200636030-00005.

- van Strien, Tatjana, C. Peter Herman, et Marieke W. Verheijden. 2014. « Dietary Restraint and Body Mass Change. A 3-Year Follow up Study in a Representative Dutch Sample ». *Appetite* 76:44-49. doi: 10.1016/j.appet.2014.01.015.
- Stubbs, R. James, M. Hopkins, G. S. Finlayson, C. Duarte, C. Gibbons, et J. E. Blundell. 2018. « Potential Effects of Fat Mass and Fat-Free Mass on Energy Intake in Different States of Energy Balance ». *European Journal of Clinical Nutrition* 72(5):698-709. doi: 10.1038/s41430-018-0146-6.
- Stubbs, R. James, et Jake Turicchi. 2021. « From Famine to Therapeutic Weight Loss: Hunger, Psychological Responses, and Energy Balance-Related Behaviors ». *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity* 22 Suppl 2:e13191. doi: 10.1111/obr.13191.
- Suh, Sang-Hoon, Gretchen A. Casazza, Michael A. Horning, Benjamin F. Miller, et George A. Brooks. 2003. « Effects of Oral Contraceptives on Glucose Flux and Substrate Oxidation Rates during Rest and Exercise ». *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)* 94(1):285-94. doi: 10.1152/jappphysiol.00693.2002.
- Sumithran, Priya, Luke A. Prendergast, Elizabeth Delbridge, Katrina Purcell, Arthur Shulkes, Adamandia Kriketos, et Joseph Proietto. 2011. « Long-Term Persistence of Hormonal Adaptations to Weight Loss ». *The New England Journal of Medicine* 365(17):1597-1604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816.
- Swift, Damon L., Joshua E. McGee, Conrad P. Earnest, Erica Carlisle, Madison Nygard, et Neil M. Johannsen. 2018. « The Effects of Exercise and Physical Activity on Weight Loss and Maintenance ». *Progress in Cardiovascular Diseases* 61(2):206-13. doi: 10.1016/j.pcad.2018.07.014.
- Sztalryd, C., et F. B. Kraemer. 1994. « Regulation of Hormone-Sensitive Lipase during Fasting ». *The American Journal of Physiology* 266(2 Pt 1):E179-185. doi: 10.1152/ajpendo.1994.266.2.E179.
- Templeman, Iain, Harry Alex Smith, Enhad Chowdhury, Yung-Chih Chen, Harriet Carroll, Drusus Johnson-Bonson, Aaron Hengist, Rowan Smith, Jade Creighton, David Clayton, Ian Varley, Leonidas Georgios Karagounis, Andrew Wilhelmsen, Kostas Tsintzas, Sue Reeves, Jean-Philippe Walhin, Javier Thomas Gonzalez, Dylan Thompson, et James Alexander Betts. 2021. « A Randomized Controlled Trial to Isolate the Effects of Fasting and Energy Restriction on Weight Loss and Metabolic Health in Lean Adults ». *Science Translational Medicine* 13(598):eabd8034. doi: 10.1126/scitranslmed.abd8034.
- Thivel, D., G. Ennequin, C. Lambert, J. Siroux, S. Ratel, A. Boscaro, L. Pelissier, V. Julian, C. Cardenoux, M. Duclos, S. Lazzer, B. Pereira, Y. Boirie, et L. Isacco. 2023. « Improved Walking Energy Efficiency Might Persist in Presence of Simulated Full Weight Regain after Multidisciplinary Weight Loss in Adolescents with Obesity: The POWELL Study ». *International Journal of Obesity* 1-10. doi: 10.1038/s41366-023-01427-w.
- Thivel, D., L. Metz, V. Julian, L. Isacco, J. Verney, G. Ennequin, K. Charlot, K. Beaulieu, G. Finlayson, et J. A. King. 2021. « Diet- but Not Exercise-Induced Iso-Energetic Deficit Induces Compensatory Appetitive Responses ». *European Journal of Clinical Nutrition*. doi: 10.1038/s41430-020-00853-7.

- Thivel, David, et Jean-Philippe Chaput. 2014. « Are Post-Exercise Appetite Sensations and Energy Intake Coupled in Children and Adolescents? » *Sports Medicine (Auckland, N.Z.)*44(6):735-41. doi: 10.1007/s40279-014-0160-3.
- Thivel, David, Graham Finlayson, Maud Miguet, Bruno Pereira, Martine Duclos, Yves Boirie, Eric Doucet, John E. Blundell, et Lore Metz. 2018. « Energy Depletion by 24-h Fast Leads to Compensatory Appetite Responses Compared with Matched Energy Depletion by Exercise in Healthy Young Males ». *The British Journal of Nutrition* 120(5):583-92. doi: 10.1017/S0007114518001873.
- Thom, George, Stephan U. Dombrowski, Naomi Brosnahan, Yasmin Y. Algindan, M. Rosario Lopez-Gonzalez, Giles Roditi, Michael E. J. Lean, et Dalia Malkova. 2020. « The Role of Appetite-Related Hormones, Adaptive Thermogenesis, Perceived Hunger and Stress in Long-Term Weight-Loss Maintenance: A Mixed-Methods Study ». *European Journal of Clinical Nutrition* 74(4):622-32. doi: 10.1038/s41430-020-0568-9.
- Trumbo, Paula, Sandra Schlicker, Allison A. Yates, et Mary Poos. 2002. « Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein and Amino Acids ». *Journal of the American Dietetic Association* 102(11):1621-30. doi: 10.1016/S0002-8223(02)90346-9.
- Urbanek, J. Kalina, Catherine J. Metzgar, Pao Ying Hsiao, Kathryn E. Piehowski, et Sharon M. Nickols-Richardson. 2015. « Increase in Cognitive Eating Restraint Predicts Weight Loss and Change in Other Anthropometric Measurements in Overweight/Obese Premenopausal Women ». *Appetite* 87:244-50. doi: 10.1016/j.appet.2014.12.230.
- Verhagen, Linda A. W., Mienieke C. M. Luijendijk, Gerdien A. H. Korte-Bouws, S. Mechiel Korte, et Roger A. H. Adan. 2009. « Dopamine and Serotonin Release in the Nucleus Accumbens during Starvation-Induced Hyperactivity ». *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology* 19(5):309-16. doi: 10.1016/j.euroneuro.2008.12.008.
- Wang, Xuewen, Joshua R. Sparks, Kimberly P. Bowyer, et Shawn D. Youngstedt. 2018. « Influence of Sleep Restriction on Weight Loss Outcomes Associated with Caloric Restriction ». *Sleep* 41(5):10.1093/sleep/zsy027. doi: 10.1093/sleep/zsy027.
- Webster, J. D., R. Hesp, et J. S. Garrow. 1984. « The Composition of Excess Weight in Obese Women Estimated by Body Density, Total Body Water and Total Body Potassium ». *Human Nutrition. Clinical Nutrition* 38(4):299-306.
- Westerterp-Plantenga, M. S., K. P. G. Kempen, et W. H. M. Saris. 1998. « Determinants of Weight Maintenance in Women after Diet-Induced Weight Reduction ». *International Journal of Obesity* 22(1):1-6. doi: 10.1038/sj.ijo.0800536.
- Weyer, C., C. Bogardus, et R. E. Pratley. 1999. « Metabolic Factors Contributing to Increased Resting Metabolic Rate and Decreased Insulin-Induced Thermogenesis during the Development of Type 2 Diabetes ». *Diabetes* 48(8):1607-14. doi: 10.2337/diabetes.48.8.1607.
- Willcox, Bradley J., D. Craig Willcox, Hidemi Todoriki, Akira Fujiyoshi, Katsuhiko Yano, Qimei He, J. David Curb, et Makoto Suzuki. 2007. « Caloric Restriction, the Traditional Okinawan Diet, and Healthy Aging: The Diet of the World's Longest-Lived

- People and Its Potential Impact on Morbidity and Life Span ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1114:434-55. doi: 10.1196/annals.1396.037.
- Willcox, D. Craig, Bradley J. Willcox, Hidemi Todoriki, J. David Curb, et Makoto Suzuki. 2006. « Caloric Restriction and Human Longevity: What Can We Learn from the Okinawans? » *Biogerontology* 7(3):173-77. doi: 10.1007/s10522-006-9008-z.
- Yaemsiri, S., M. M. Slining, et S. K. Agarwal. 2011. « Perceived Weight Status, Overweight Diagnosis, and Weight Control among US Adults: The NHANES 2003-2008 Study ». *International Journal of Obesity (2005)* 35(8):1063-70. doi: 10.1038/ijo.2010.229.
- Zhong, Yongqi, F. Hunter McGuire, et Alexis E. Duncan. 2022. « Who Is Trying to Lose Weight? Trends and Prevalence in Past-Year Weight Loss Attempts among US Adults 1999-2018 at the Intersection of Race/Ethnicity, Gender, and Weight Status ». *Eating Behaviors* 47:101682. doi: 10.1016/j.eatbeh.2022.101682.
- Zurlo, F., S. Lillioja, A. Esposito-Del Puente, B. L. Nyomba, I. Raz, M. F. Saad, B. A. Swinburn, W. C. Knowler, C. Bogardus, et E. Ravussin. 1990. « Low Ratio of Fat to Carbohydrate Oxidation as Predictor of Weight Gain: Study of 24-h RQ ». *The American Journal of Physiology* 259(5 Pt 1):E650-657. doi: 10.1152/ajpendo.1990.259.5.E650.

ANNEXE



Is dieting a risk for higher weight gain in normal-weight individual? A systematic review and meta-analysis

Léna Péliissier^{1*}, Sarah Bagot¹, Jennifer Lynn Miles-Chan², Bruno Pereira³, Yves Boirie⁴, Martine Duclos^{5,6,7}, Abdul Dulloo⁸, Laurie Isacco¹ and David Thivel^{1,5,7}

¹Clermont Auvergne University, UPR 3533, Laboratory of the Metabolic Adaptations to Exercise under Physiological and Pathological Conditions (AME2P), CRNH Auvergne, Clermont-Ferrand, France

²Human Nutrition Unit, School of Biological Sciences, University of Auckland, Auckland, New Zealand

³Unit of Biostatistics (DRCI), Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France

⁴Department of Human Nutrition, Clermont-Ferrand University Hospital, G. Montpied Hospital, Clermont-Ferrand, France

⁵Observatoire National de l'Activité Physique et de la Sédentarité (ONAPS), Faculty of Medicine, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France

⁶University Hospital (CHU) Clermont-Ferrand, Hospital G. Montpied, Department of Sport Medicine and Functional Explorations, Clermont-Ferrand, France

⁷International Research Chair Health in Motion, Clermont Auvergne University Foundation, Clermont-Ferrand, France

⁸Department of Endocrinology, Metabolism and Cardiovascular System, Faculty of Science and Medicine, University of Fribourg, Fribourg, Switzerland

(Submitted 30 August 2022 – Final revision received 16 December 2022 – Accepted 9 January 2023 – First published online 16 January 2023)

Abstract

While there is an increasing prevalence of dieting in the overall population, weight loss (WL) practices could be a risk factor for weight gain (WG) in normal-weight (NW) individuals. The aim of the present work was to systematically review all the studies implicating diet restriction and body weight (BW) evolution in NW people. The literature search was registered in PROSPERO (CRD42021281442) and was performed in three databases from April 2021 to June 2022 for articles involving healthy NW adults. From a total of 1487 records initially identified, eighteen were selected in the systematic review. Of the eight dieting interventional studies, only one found a higher BW after weight recovery, but 75% of them highlighted metabolic adaptations in response to WL favouring weight regain and persisting during/after BW recovery. Eight of the ten observational studies showed a relationship between dieting and major later WG, while the meta-analysis of observational studies results indicated that 'dieters' have a higher BW than 'non-dieters'. However, considering the high methodological heterogeneity and the publication bias of the studies, this result should be taken with caution. Moreover, the term 'diet' was poorly described, and we observed a large heterogeneity of the methods used to assess dieting status. Present results suggest that dieting could be a major risk factor for WG in the long term in NW individuals. There is, however, a real need for prospective randomised controlled studies, specifically assessing the relationship between WL induced by diet and subsequent weight in this population.

Key words: Food restriction: Lean: Weight loss: Weight gain: Obesity

Obesity and its cardiometabolic consequences have become a worldwide preoccupation, given the rapid increase in its prevalence in recent years. The literature on weight loss (WL) management is well documented, dieting (*i.e.* 'restrict oneself to small amounts or special kinds of food in order to lose weight' – *Oxford Dictionary*) being one of the most popular strategies, leading to significant beneficial effects on patients' body weight (BW), body composition, and cardiometabolic health^(1–3).

Interestingly, while there is a high prevalence of dieting among individuals with elevated BMI, WL attempts also concern a significant and increasing proportion of normal-weight (NW) individuals^(4–6). For example, among French dieters, for instance, 33% of men and 57% of women are NW subjects⁽⁶⁾. Indeed, the media and social pressure related to leanness, and the widespread notion of an ideal body shape may alter body perception, particularly among young adults^(7–10). As illustrated in a cohort of

Abbreviations: BW, body weight; FFM, fat-free mass; FM, fat mass; NW, normal weight; REE, resting energy expenditure; WG, weight gain; WL, weight loss.

* **Corresponding author:** Léna Péliissier, email lena.pelissier@uca.fr



European university students, 60% of women with an average BMI of 22.5 kg/m² considered themselves as 'a little too fat'⁽⁹⁾. Body image distortion is often associated with the desire to lose weight⁽¹¹⁾, and leads individuals to engage in dieting independently of any need for weight management in terms of cardiometabolic health. In contrast, while dieting is associated with health improvements in people with overweight or obesity, it conversely could constitute a potential risk factor for increased adiposity and cardiometabolic disease, particularly in NW people. Indeed, in 2015, Dulloo and collaborators suggested that NW individuals might have a higher risk to experience post-WL 'fat overshooting' than people with obesity⁽¹²⁾. This phenomenon is well illustrated in the Minnesota Starvation Experiment, in which thirty-two healthy NW males sustained a 24-week semi-starvation, and lost an average of 25% of their initial BW^(13–15). During weight recovery, adaptive thermogenesis and hyperphagia induced a fast rebound of fat mass (FM) (*i.e.* preferential catch-up fat), resulting in FM being fully recovered earlier than fat-free mass (FFM). However, the hyperphagia was found to persist until FFM returned to its initial value, leading hence to higher FM values than those prior to semi-starvation (*i.e.* fat overshooting)^(14,16). Importantly, the leaner the participant at baseline, the higher proportion of FFM lost during WL and the greater the risk of fat overshooting during recovery^(12,16).

Interestingly, a recent narrative review suggested some beneficial effects (*e.g.* increased insulin sensitivity) of interventional dietary-induced WL in NW subjects, still pointing the lack of evidence among healthy lean individuals, since most of the available evidence concerns people suffering from metabolic disorders (such as hypertension or insulin resistance)⁽¹⁷⁾. In addition, some observational studies showed benefits of energetic restriction in healthy NW individuals such as an improvement of lipid and glycemic profiles⁽¹⁸⁾, or an important decrease in global mortality^(19,20). However, it concerned specific populations (*e.g.* Okinawans) who sustain a low-energy intake during all their lifespan^(18–20), and it was well established that the 'obesogenic environment' of our actual societies, including high food availability, makes it difficult to maintain a low-energy diet on the long term^(21–23). Thus, due to the high probability of regaining the weight lost after a diet, individuals engaging in dieting may experience repeated WL and regains during their lifespan, a phenomenon called 'weight cycling'. Weight cycling is associated with an increased risk of cardiometabolic impairments such as hyperinsulinemia, insulin resistance, hypertension, and hypertriglycerolaemia, specifically in NW individuals⁽⁴⁾. In addition, associated with the fat overshooting theory described above, weight fluctuations are also related to major long-term weight gain (WG)⁽⁴⁾. However, the long-term effects of dieting on BW and body composition changes in NW healthy people remain unclear. In their prospective observational study, Lowe *et al.* showed that NW current dieter women gained almost three times more BW than non-dieters after an 8-month period (5 kg *v.* 1.6 kg, respectively)⁽²⁴⁾. In contrast, in a study performed in a large cohort (*n* 4159, aged 18–29 years), women who declared dieting at baseline gained as much BW as non-dieters after 15 years, while in young men, dieters tended to gain more BW than non-dieters⁽²⁵⁾. However, the majority of longitudinal studies that concern weight evolution in the overall population have

relied on self-reported data^(25–27) and have not considered body composition variations (*i.e.* FM and FFM).

While there is an increasing concern for weight control in healthy NW individuals leading them to regularly engage in dietary WL strategies, there is a clear need to question the potential effects of dieting on their BW and body composition. Therefore, the aim of the present work was (i) to conduct a systematic overview of the available studies involving dieting and WL, BW, and body composition in NW healthy people, and (ii) to determine the effect of dieting on subsequent and/or long-term BW in NW healthy individuals using a meta-analytic approach. In doing so, the results may help to better decipher the risks and/or benefits to healthy NW individuals engaging in dieting and to promote adapted public health messaging related to diet, based on robust scientific evidence.

Methods

This systematic review and meta-analysis followed the recommendations from the PRISMA statement⁽²⁸⁾, and the protocol was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews database (registration number: CRD42021281442).

Literature search strategy and article selection

The following electronic bibliographic databases were searched from April 2021, and the last run was performed in June 2022: PubMed-Medline, Embase, and Google Scholar. The search terms were a combination of medical subject headings (MeSH terms) and text words (title and abstract) which were adapted for use in each database. The main keywords selected were 'weight gain', 'weight change', 'weight loss', 'body weight', 'body composition', 'normal-weight', 'healthy', 'non-obese', 'diet/ing/ietary', and 'caloric restriction'. Limits were set to include all papers in healthy human adults published after 1945. The search was followed by a careful selection of eligible studies according to the criteria outlined below. References from narrative or systematic reviews and eligible publications were also screened to find additional records.

Inclusion and exclusion criteria

The inclusion criteria were as follows: (1) healthy (without pathology or co-morbidity) participants with initial BMI between 18.5 and 24.9 kg/m² (for the group mean); (2) adult women and men (data available from 18 to 55 years); (3) subjects who dieted in the past or dieted (*i.e.* restrict food to lose weight) during the study; (4) any study that mentioned weight changes (or the terms 'weight maintenance' or 'weight (re)gain') related to diet and WL, which included (i) dietary interventional studies with a follow-up after WL, (ii) longitudinal observational studies (over a few months to several years) with weight changes in dieters, and (iii) cross-sectional observational studies that compared BW and/or body composition between dieters and non-dieters; and (5) publications in English or French language. Studies involving animal models, athletes or trained individuals were not included nor were interventional protocols involving an imposed overfeeding (*i.e.* where subjects must ingest daily food

intake higher than their daily requirement) before and/or after WL.

Data extraction and synthesis

Search results were exported to a spreadsheet, and duplicates were removed. The first selection was performed based on titles only and then based on abstracts. Finally, remaining full texts were screened to assess eligibility according to the inclusion and exclusion criteria above. The selection process was performed independently by two reviewers, and any discrepancies were collectively discussed amongst these reviewers until a consensus was reached. The third reviewer was consulted when necessary. The flow diagram presented in Fig. 1 illustrates this selection process. Then, the qualitative data were extracted using a spreadsheet containing the following items chosen collectively by the authors: (1) reference; (2) population characteristics ('*n*' sample size, age, BMI, unique sample or specific sample analysed in others studies); (3) design of the study (randomised and/or controlled or not, longitudinal or cross-sectional, interventional or observational); (4) total duration of the study, number of measurement point and duration between each measurement point for longitudinal studies; (5) details of the intervention protocol for the interventional studies; (6) type of measurements or parameters assessed with details on the methods used; (7) details on subjects' food intake and/or diet; (8) main results for BW, weight changes and/or body composition; and (9) additional results linked to dietary or weight changes. When results were available for several groups, only those of control groups (called 'non-dieters') and the groups that matched the inclusion criteria were extracted. In addition, when BW and/or body composition data were not detailed in the paper, authors were contacted by email to obtain raw data and/or more information. When the extracted results were expressed as mean \pm SEM, SEM was converted into SD. The methods and main results of the selected interventional studies are displayed in Table 1. Table 2 details the methodological characteristics of the selected observational studies, while Table 3 presents its detailed main results.

Quality assessment

The quality assessment of the included studies was performed independently by two reviewers using the 'Quality Assessment Tool for Quantitative Studies' developed by the Effective Public Health Practice Project⁽²⁹⁾. Six criteria were assessed: selection bias, study design, confounders, blinding, data collection method, and withdrawals dropouts. Each criterion was qualified as 'strong', 'moderate', or 'weak'. The overall methodological quality was then rated as strong if there were no weak rating criteria, moderate if there was one weak rating, and weak if there were two or more weak ratings⁽³⁰⁾. Any discrepancies were collectively discussed among the two reviewers until a consensus was reached, and the third reviewer was consulted when necessary. The quality assessment described above was presented individually for each study and collectively represented using a summary bar plot (in %) for each criterion and the overall quality.

Meta-analysis procedure

Given that interventional studies presented a high heterogeneity in terms of WL protocol, a meta-analysis was performed from the quantitative data for the observational studies only. Publications were selected with more restrictive criteria, as follows: (i) comparison between groups considered like 'dieters' and 'non-dieters'; (ii) data on BW in kg in dieter and non-dieter groups; (iii) data in women-only considering the little number of available data in NW men; and (iv) data were estimated from graphs, as accurately as possible, if numerical values were not available in tables or text.

Statistical analysis

Statistical analyses were performed with Stata software (version 15, StataCorp). The meta-analysis considered between and within study variability. To address the non-independence of data due to the study effect, random effects model was preferred to the usual statistical tests to assess the standardised mean difference and their 95 % CI. More precisely, Hedge's *g* standardised mean difference was estimated to assess the BW difference between dieters and non-dieters. Means and standard deviation were compiled when available or were estimated when median and interquartile range were reported. When SD was not available, an estimation according to available SD, for other studies, was calculated. Hedge's *g* is considered to be a conservative estimate, which is useful for studies with small sample sizes, and the results may be interpreted as reflecting a small ($g = 0.2-0.5$), medium ($g = 0.5-0.8$) or large effect ($g > 0.8$). Heterogeneity in the study results was assessed by forest plots and the I^2 statistic which is the most common metric for measuring the magnitude of between-study heterogeneity. I^2 values range between 0 and 100 % and are typically considered low for < 25 %, moderate for 25–50 %, and high for > 50 %⁽³¹⁾. Publication bias was assessed by funnel plot, CI and with the Egger's regression test as a formal statistical test. Two-sided type I error was fixed at 5 %.

Results

Selection of the studies

The search yielded a total of 1320 publications identified from database searching and 167 records identified from additional sources, making a total of 1344 scientific articles after the removal of duplicates. Based on title and abstract screening, 1269 publications were excluded. A total of seventy-five records were fully read to assess the eligibility according to the inclusion and exclusion criteria. At this step of the selection process, fifty-seven articles were removed, as detailed in Fig. 1. Finally, a total of eighteen scientific papers remained in the qualitative analysis of the systematic review, published from 1990 to 2019.

Quality assessment

The quality of selection bias minimisation, study design, and blinding of participants and personnel was judged to be moderate for the majority of the studies. The quality of confounder



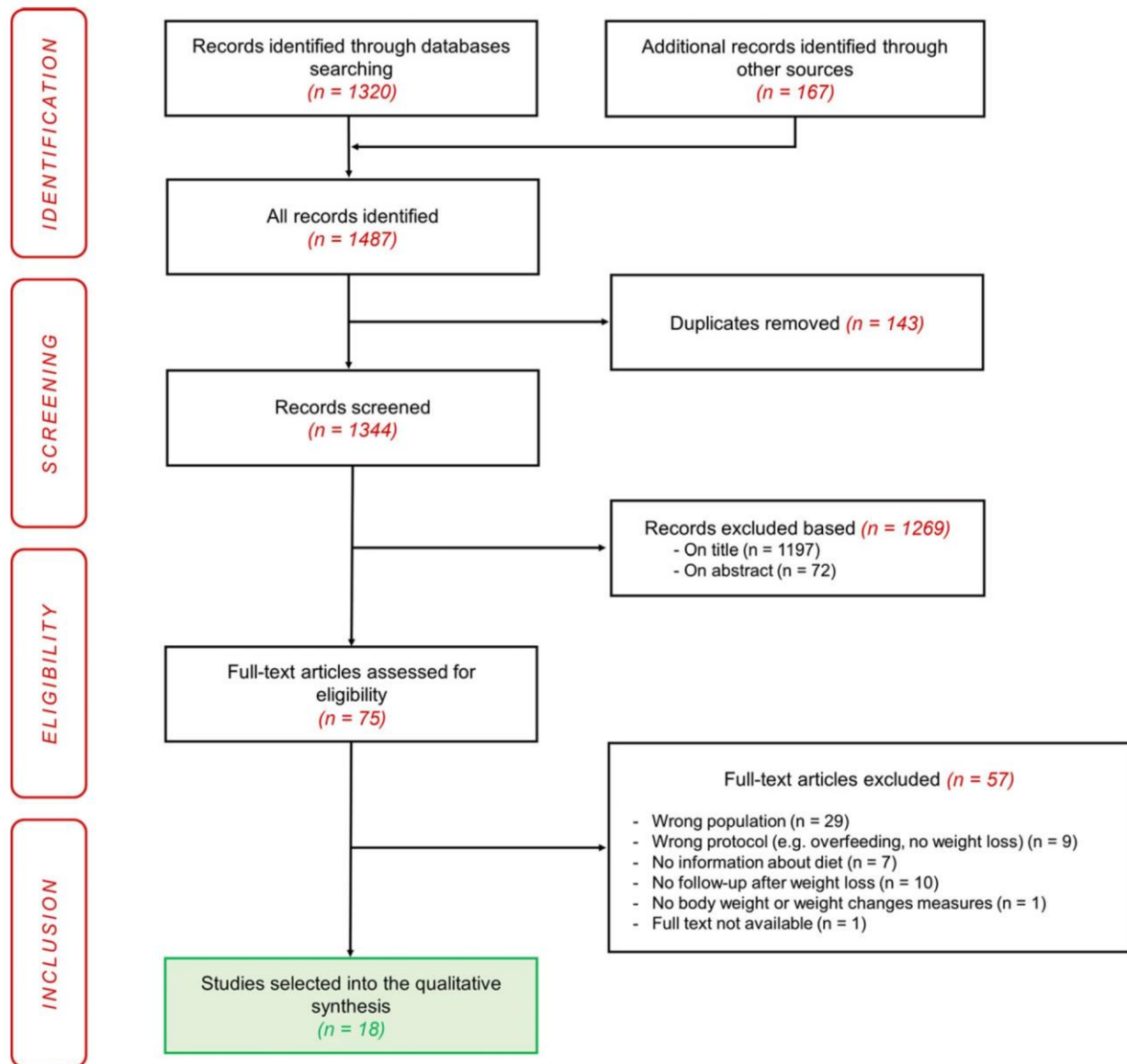


Fig. 1. Flow diagram of the identification, screening, eligibility, and inclusion of the studies in the systematic review.

reduction was considered as strong for 61 % ($n = 11$) and weak for 39 % ($n = 7$) of the studies. Data collection methods were judged strong for 56 % ($n = 10$) of the articles, while withdrawals and dropout were considered as strong for 33 % ($n = 6$). Finally, the global quality assessment was defined as strong for six studies^(13–15,24,25,32), moderate for nine studies^(27,33–40), and weak for three studies^(26,41,42). Individual quality assessment of the selected publications is detailed in Fig. 2.

Designs of the studies

Two main study designs were identified among the eighteen publications selected in the systematic review. Height studies^(13–15,34,37–40) followed an interventional longitudinal protocol that involved a WL induced by diet from 3 weeks^(34,37) to 24 weeks^(13–15) duration in NW subjects, followed by a period of free-living or imposed recovery diet

during 14 d⁽³⁸⁾ to 40 weeks⁽⁴⁰⁾ (Table 1). Only one⁽⁴⁰⁾ of these studies included a control group without WL intervention, but results were thus not extracted as the mean BMI for this cohort was 27 kg/m² (overweight subjects). Two studies^(34,39) compared healthy young NW subjects with overweight and/or old ones (results were not extracted for these groups). Three studies^(34,37,39) imposed an individualised energy deficit of about 3 to 4 MJ/d (deficit of 800–1000 kcal/d). In Siggard *et al.*'s study⁽⁴⁰⁾, subjects received guidelines to set up an *ad libitum* high-carbohydrate and low-fat diet guarantying a minimum of 7 to 8 MJ/d (1670–1910 kcal/d). Fat was restricted to 20–25 % of daily energy intake, but subjects presented also an 11 % decrease in total energy intake⁽⁴⁰⁾. Finally, the other studies imposed a restricted standard daily food intake of 6.6 MJ/d (1570 kcal/d) in male subjects^(13–15) and below 5.0 MJ/d (1200 kcal/d) in female subjects⁽³⁸⁾. During the first 12-week recovery period (prior to *ad libitum* access to food), the



Table 1. Characteristics of the populations, description of the protocols, measurements and parameters, and main results linked to body weight changes of the interventional longitudinal studies selected in the systematic review

Reference	Characteristics of the groups	Interventional protocol	Measurements-parameters (method)	Main results
Dulloo et al. (1996)	Minnesota cohort n 32 (m) 25 ± 4 years (range: 20, 33) BMI NR	Pre-WL (12 weeks): weight maintenance with 14.6 MJ/d (12–13 % protein + 34–40 % fat + 47–54 % CHO) WL-1 (12 weeks) + WL-2 (12 weeks): 6.6 MJ/d (25 % protein + 17 % fat + 58 % CHO) WG (12 weeks): recovery-imposed diet of about 12.1 MJ/d (men were split into four groups of different degree of EI deficits) (12–17 % protein + 20 % fat + 63–68 % CHO) Subjects resided at the university during all the study with provided meals.	Anthropometry/body composition: BW; height; FM; FFM (hydrodensitometry); abdominal and arm circumferences Energy expenditure: REE (indirect calorimetry); ΔREE (= REE _{MEASURED} – REE _{PREDICTED})	Pre-WL/WL-1/WL-2/WG ΔREE (MJ/d): –0.10 (range: –0.84, +0.40)/ NR/1.96 (range: –2.72, –0.90)/–0.89 (range: –1.88; 0) → Positive correlation between ΔREE and FM recovery → Reduced thermogenesis = accelerated FM recovery Extracted from raw data[§]: BW (kg): 69.2 ± 5.8/57.3 ± 4.8***/46.5 ± 3.6***/ 54.0 ± 3.7*** FM (kg): 9.7 ± 4.1/4.6 ± 3.3***/2.8 ± 2.3***/ 5.9 ± 2.6*** FM (%): 13.7 ± 5.0/7.8 ± 5.2***/5.8 ± 4.5***/ 10.9 ± 4.5*** FFM (kg): 59.5 ± 4.2/52.7 ± 4.3***/43.7 ± 3.1***/ 48.1 ± 3.3*** Pre-WL/WL-1/WL-2/WG-1/WG-2 (week 1/ week 2/.../week 8) FM (% of FM _{pre-WL}): 100/47/32/83 (range: 42, 148)/174 FFM (% of FFM _{pre-WL}): 100/87/83/88 (range: 84, 90)/98 FFM corrected (% of FFM _{pre-WL}): 100/NR/73/80/NR EI (% of EI _{pre-WL}): 100/45/44/101/(148/165/149/147/119/108/106) → Negative correlation of hyperphagia (EI during WG-2) with the degree of FM recovery, FFM recovery and EI deficit at WG-1 → The 6 men in the 2 lower-EI groups at WG-1 gained 4.6 kg more at WG-2 than the 6 men in the upper-EI groups at WG-1 Extracted from raw data[§]: BW (kg): 67.4 ± 5.1/55.8 ± 4.2***/45.7 ± 3.0***/ 53.5 ± 3.5***/70.5 ± 4.4*** FM (kg): 8.9 ± 4.6/4.5 ± 4.0***/2.8 ± 2.7***/ 6.4 ± 3.3***/13.5 ± 3.0*** FM (%): 12.9 ± 5.7/7.7 ± 6.1***/5.9 ± 5.0***/ 11.7 ± 5.5/19.0 ± 3.3*** FFM (kg): 58.5 ± 3.3/51.3 ± 2.9***/42.9 ± 2.0***/ 47.1 ± 2.7***/57.0 ± 3.2
Dulloo et al. (1997)	Minnesota cohort n 12 (m) 25 ± 4 years (range: 20, 33) BMI NR	Pre-WL (12 weeks): weight maintenance with 15.1 MJ/d (13 % protein + 37 % fat + 50 % CHO) WL-1 (12 weeks) + WL-2 (12 weeks): 6.6 MJ/d (25 % protein + 17 % fat + 58 % CHO) WG-1 (12 weeks): recovery imposed diet with range of 9.9–14.2 MJ/d (men were split into four groups of different degree of EI deficits) (12–17 % protein + 20 % fat + 63–68 % CHO) WG-2 (8 weeks): ad libitum EI (about 20.0 MJ/d) (14% protein + 35% fat + 51 % CHO) Subjects resided at the university during all the study with provided meals.	Anthropometry/body composition: BW; FM; FFM (hydrodensitometry); FFM and FM corrected for excess hydration (formula of Keys et al.) Energy intake: Food intake; control EI (= mean EI on the last 3 weeks of pre-WL period); weekly hyperphagia during WG-2 (= EI _{WG-2} –control EI)	



Table 1. (Continued)

Reference	Characteristics of the groups	Interventional protocol	Measurements—parameters (method)	Main results
Dulloo <i>et al.</i> (1998)	Minnesota cohort <i>n</i> 32 (m) 25 ± 4 years (range: 20, 33) BMI NR	Pre-WL (12 weeks): weight maintenance with 15.1 MJ/d (13 % protein + 37 % fat + 50 % CHO) WL-1 (12 weeks) + WL-2 (12 weeks): 6.6 MJ/d (25 % protein + 17 % fat + 58 % CHO) WG (12 weeks): recovery-imposed diet with range of 9.9–14.2 MJ/d (men were split into four groups of different degree of EI deficits) (12–17 % protein + 20 % fat + 63–68 % CHO) Subjects resided at the university during all the study with provided meals.	Anthropometry/body composition: BW; FM; FFM (hydrodensitometry); FFM corrected for excess hydration (formula of Keys <i>et al.</i>) REE (indirect calorimetry); ΔAdjustedREE (for FM and FFM)	See Dulloo <i>et al.</i> 1996 for BW (kg), FM (kg and %), and FFM (kg) Pre-WL/WL-1/WL-2/WG REE (MJ/d): 6.73 ± 0.40/4.57 ± 0.44***/ 4.10 ± 0.41***/5.40 ± 0.47** ΔAdjustedREE (MJ): N/A/-1.49 ± 0.51/- 1.71 ± 0.48/-0.69 ± 0.46 ΔAdjustedREE (% of pre-WL): N/A/-21.5 ± 6.9/ 24.7 ± 6.2/-9.7 ± 6.6
Heyman <i>et al.</i> (1992)	<i>n</i> 7 (m) 20.8 ± 1.3 years 22.6 ± 1.9 kg/m ²	Pre-WL-1: baseline Pre-WL-2 (10 d): weight maintenance (protein: 1.5 g/d/kg of BW + 45 % fat and 55 % CHO for the non-protein macronutrients) including normal food items and a palatable low-protein liquid supplement (< 1 % protein + 45 % fat + 55 % CHO) WL-1 (10 d) + WL-2 (10 d): -3.35 MJ/d of E _{pre-WL} (EI similarly to pre-WL but without the palatable liquid supplement) WG-1 (10 d): <i>ad libitum</i> EI with specific instructions to consume as much or as little food and drink as they required to feel normally satiated and to not change their diet to gain the weight previously lost. Subjects were asked to not weigh themselves WG-2 (37 d): <i>ad libitum</i> EI without specific instructions Meals and energetic beverages were provided by the research centre (except for WG-2). They were encouraged to pursue a normal lifestyle during the study. Physical activity was monitored but not restricted.	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; waist, hip, mid-upper arm, thigh, and calf circumferences; skinfolds; FFM and FM (doubly labelled water; only for pre-WL and WL) Energy intake: Food intake (weighed food during each phase except WG-2); metabolisable energy (digestible EI from faecal samples); energy excess during WG (calculated as: Metabolisable energy-TEE) Energy expenditure (only at pre-WL and WL); TEE (doubly labelled water); fasting REE (indirect calorimetry); post-prandial REE (indirect calorimetry); respiratory quotient (indirect calorimetry); PA (trunk monitor, wrist motion sensor, and self-reported record for strenuous physical activity)	Pre-WL-1/Pre-WL-2/WL-1/WL-2/WG-1/WG-2 Food intake (MJ/d): N/A/15.9 ± 4.1/13.1 ± 4.1***/ 13.1 ± 4.1***/18.1 ± 2.7**/NR Metabolisable energy (MJ/d): N/A/15.3 ± 3.6/ 12.0 ± 3.6***/12.0 ± 3.6***/16.9 ± 2.5/NR BW (kg): 69.2 ± 11.1/69.7 ± 10.6/NR/NR**/ 70.3 ± 10.9/70.5 ± 11.1 ΔBW (kg): N/A/+0.65 ± 0.67/-0.23 ± 0.78/- 1.47 ± 1.03/+1.19 ± 1.17/+1.43 ± 1.31 → Positive correlation between the WL (kg) and the energy excess during WG → FM and FFM stores were estimated to constitute 50 % and 10 %, respectively, of WL Pre-WL/WL-1/WL-2 (statistical differences with pre-WL were measured from values for mean WL-1 + WL-2) FM (%): 13.2 ± 4.0/11.9 ± 4.5/12.4 ± 4.0 Fasting REE (MJ/d): 7.22 ± 0.92/6.94 ± 0.96**/ 6.93 ± 0.90** Relative fasting REE (MJ/kg of FFM/d): 0.12 ± 0.01/0.12 ± 0.01*/0.12 ± 0.01* TEE (MJ/d): 15.35 ± 3.50/14.66 ± 3.81/ 13.56 ± 3.68 Reported strenuous PA (min/d): 40.8 ± 22.5/ 43.8 ± 11.9/36.2 ± 12.7 Pre-WL/WL-1/WG-1/WL-2/WG-2 BW (kg): 52.1 ± 4.3/47.7 ± 4.3†/53.3 ± 4.0†/ 48.7 ± 4.0†/51.7 ± 4.3 ΔBW (kg) (%FM and %FFM lost ^{NAS}): N/A/-4.42 FM, +45 % FFM/-4.55 kg (-59 % FM, -41 % FFM)/+2.94 kg (+95 % FM, +5 % FFM) FM (%): 23.6 ± 3.8/19.1 ± 4.9***/22.9 ± 2.9/ 19.5 ± 4.0***/23.8 ± 4.2 ΔFM (%): N/A/-3.1 ± 0.7/-0.1 ± 0.9/-2.7 ± 0.7/+ 0.1 ± 1.6 FFM: NR/NR**/NR/NR**/NR** ΔFFM (kg): N/A/-1.2 ± 0.7/+1.3 ± 0.7/-0.5 ± 0.7/ -0.4 ± 0.7
Kajioke <i>et al.</i> (2001)	<i>n</i> 5 (f) 24.6 ± 5.5 years (range: 22, 34) 20.5 ± 1.1 kg/m ² Non-smokers, no oral contraceptive.	Pre-WL: baseline WL-1 (30 d): max 5.0 MJ/d WG-1 (14 d): <i>ad libitum</i> EI WL-2 (30 d): max 5.0 MJ/d WG-2 (106 d): <i>ad libitum</i> EI Free-living lifestyle. Subjects were supervised by a dietitian, cooked her meals herself and estimated their EI, notably with a nutritional balance. PA: regular exercise prohibited during all the study.	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; waist and hip circumferences; FM (plethysmography); FFM (BW-FM) Energy expenditure: REE (indirect calorimetry) Biological parameters: Lipoprotein lipase (only at pre-WL, WL-2 and WG-2), total cholesterol, TAG, HDL, LDL, T3, T4, thyroid-stimulating hormone (fasting blood samples); sitting systolic and diastolic blood pressure (sphygmomanometer)	

Table 1. (Continued)

Reference	Characteristics of the groups	Interventional protocol	Measurements-parameters (method)	Main results
Moriguti <i>et al.</i> (2000)	n 11 (5 m + 6 f) 25.7 ± 3.2 years 23.2 ± 1.6 kg/m ² (range: 18, 24) Data were extracted only for the NW subjects' group.	Pre-WL (2 weeks): weight maintenance (13 % protein + 35 % fat + 52 % CHO) WL (6 weeks): -4.2 MJ/d from fat and CHO of EI _{pre-WL} WG-1 (6 weeks) + WG-2 (6 weeks) + WG-3 (6 weeks) + WG-4 (6 weeks): <i>ad libitum</i> EI without specific instructions Meals and energetic beverages were provided by the research centre (except for the last 22 weeks of WG). They were encouraged to pursue a normal lifestyle during the study and to maintain their PA level (no change was observed between pre-WL and WL).	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; FFM and FM (hydrodensitometry) Energy intake: Energy excretion (3-d faecal collection at pre-WL and WL); dietary compliance (osmolar excretion rate from urine samples at WL); frequency of hunger, satiety, thirst, and constipation (5-point scale, at pre-WL and WL) Energy expenditure: PA level (7-d waist monitor, and self-reported record for strenuous physical activity; at pre-WL and WL)	Waist and hip circumferences, ratio waist/hip†: pre-WL = WG-2 REE: Pre-WL > (WL-1, WL-2, WG-2)***, Pre-WL < WG-1*** (absolute values NR) ΔREE (MJ): N/A/-1.00 ± 0.26/+0.19 ± 0.62/-0.80 ± 0.52/-0.99 ± 0.80 (-15.8 %) Biological parameters: - Lipoprotein lipase: NS - Total cholesterol: pre-WL > WG-1, pre-WL < WL-2, pre-WL = WL-1 = WG-2 - TAG: pre-WL = WL, pre-WL < WG - LDL: pre-WL = WL-1 = WG, pre-WL < WL-2 - HDL: pre-WL = WL = WG-2, pre-WL < WG-1 - T3, T4: pre-WL > WL and WG - Thyroid-stimulating hormone: pre-WL > WL-1, pre-WL = WG = WL-2 Pre-WL/WL^{NS} Food intake (MJ/d): 11.6 ± 2.7/8.0 ± 3.2 Energy excretion (MJ/d): 0.33 ± 0.23/0.54 ± 0.36 Relative energy excretion (% of EI): 2.6 ± 3.7/5.5 ± 3.0 WL/WG-1/WG-2/WG-3/WG-4 BW (kg): NR***/NR*/NR/NR ΔBW(kg): -3.13 ± 1.13/-1.62 ± 1.36/-1.47 ± 1.44/-0.27 ± 1.97/-0.28 ± 2.32 ΔFM(kg): -1.77 ± 1.29/NR/NR/-0.05 ± 1.69 ΔFFM(kg): -1.35 ± 0.96/NR/NR/NR/-0.23 ± 1.56 → NW subjects regaining significantly more BW than OW (Time × Group effect, P < 0.001)
Roberts <i>et al.</i> (1994)	n 10 (m) 22.0 ± 3.0 years 22.8 ± 1.8 kg/m ² Non-smokers, no history of endocrinopathy. Data were extracted only for the young subjects' group.	Pre-WL (10 d): weight maintenance (protein: 1.5 g/d/kg of BW + 45 % fat and 55 % CHO for the non-protein macronutrients) WL-1 (9 d) + WL-2 (12 d): -3.3 MJ/d of EI _{pre-WL} (protein: 1.5 g/d/kg of BW + 45 % fat and 55 % CHO for the non-protein macronutrients) WG-1 (10 d): <i>ad libitum</i> EI with specific instructions to not change the composition of food intake. Subjects were asked to not weigh themselves WG-2 (36 d): <i>ad libitum</i> EI without specific instructions Meals and energetic beverages were provided by the research centre, and for WG-2 phase, subjects were permitted to consume additional energetic beverages. They were encouraged to pursue a normal lifestyle during the study.	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; FFM (doubly labelled water); FM (BW-FFM) Energy intake: Food intake (weighed food during pre-WL, WL and WG-1); metabolisable energy (digestible EI from faecal samples) Energy expenditure: TEE (doubly labelled water); REE (indirect calorimetry); strenuous PA (self-reported on sheet)	Pre-WL/WL (1 and 2)/WG-1/WG-2 Metabolisable energy (MJ/d): 14.07 ± 2.20/NR/NR*/N/A BW (kg): NR/NR*/NR/NR FFM (kg): 58.4 ± 9.7/NR/NR/NR/NR FM (%) : 15.7 ± 6.2/NR/NR/NR/NR TEE (MJ/d): 14.48 ± 2.68/NR/NR/NR/NR Strenuous PA (min/d): 29.2 ± 24.5/NR/NR/NR/NR WL-1/WL-2/WG-1/WG-2 ΔBW (kg): -0.7 ± 0.9/-1.6 ± 1.3/+0.5 ± 0.9/+1.1 ± 0.9 WG-1 (days 1 to 10) ΔFood intake (%): +33.1 ± 22.1/+16.9 ± 18.7/+18.0 ± 24.3/+14.2 ± 20.2/+13.9 ± 17.4/+10.9 ± 12.3/+20 ± 18.3/+17.8 ± 14.2/+16.9 ± 25.3/+14.2 ± 20.6 → Negative correlation between initial FM (%) and EI at WG-1



Table 1. (Continued)

Reference	Characteristics of the groups	Interventional protocol	Measurements-parameters (method)	Main results
Siggaard <i>et al.</i> (1996)	<i>n</i> 18 (17 m + 1 f) 34.7 ± 11.0 years 23.8 ± 1.3 kg/m ² (range: 22.0, 24.9) <i>n</i> 3 smokers, <i>n</i> 10 with previous history of dieting, <i>n</i> 8 who exercised (2 times/week) Data were extracted only for the NW subjects' group.	Pre-WL: baseline (measured EI = 8.5 ± 1.3 MJ/d) WL-1 (6 weeks) + WL-2 (6 weeks): <i>ad libitum</i> high-CHO and low-fat diet. Subjects received a dietary guideline guaranteed a minimum of 7.0 to 8.0 MJ/d (15–20% protein + 20–25% fat + 60–65% CHO) WG-1 (12 weeks) + WG-2 (28 weeks): subjects were encouraged to maintain the <i>ad libitum</i> high-CHO and low-fat diet and not to begin other diets No change of smoking status or PA level was observed during the study.	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; FFM and FM (bioimpedance, only at pre-WL, WL-1 and WL-2); waist and hip circumferences (only at pre-WL and WL-2) Energy intake: Food intake (4-d food record at pre-WL and probably at the beginning of WG-1); history of dieting (questionnaire) Energy expenditure (only at pre-WL and WL-2): PA level (questionnaire) Others (only at pre-WL and WL-2): Smoking status (questionnaire)	WL-1/WL-2/WG-1/WG-2 NAS ΔBW (kg): -1.86 ± 1.31/-2.5 ± 1.7 (-3.7% of BW _{pre-WL}) (NW < OW)/-1.96 ± 1.31/-1.69 ± 1.26 (time effect: <i>P</i> < 0.05) WL > 5 kg (% of sample): NR/11%/0%/0% 2.5–5 kg WL (% of sample): NR/44%/25%/25% 0–2.5 kg WL (% of sample): NR/39%/42%/50% WG (% of sample): NR/6%/33%/25% ΔBMI (kg/m ²): -0.7 ± 0.4 (NW = OW)/-0.9 ± 0.4 (NW < OW)/NR/NR ΔFM (kg): -1.9 ± 1.3 (NW < OW)/-2.8 ± 1.7 (NW < OW)/NR/NR ΔFM (%): -1.9 ± 2.1 (NW < OW)/-3.2 ± 1.7 (NW < OW)/NR/NR ΔFFM (kg): +0.3 ± 1.2/+0.6 ± 1.4/NR/NR ΔWaist-hip ratio: -0.01 ± 0.04/-0.01 ± 0.04/NR/NR NR No apparent statistical for pre-WL v. WL or WG measures

m, males; NR, not reported; WL, weight loss; CHO, carbohydrates; WG, weight gain; EI, energy intake; BW, body weight; FM, fat mass; FFM, fat-free mass; REE, resting energy expenditure; TEE, total energy expenditure; f, females; T3, triiodothyronine; T4, thyroxine; NAS, no apparent statistical between pre-WL and WL or WG measures; NS, no significant; NW, normal-weight group; OW, overweight group; PA, physical activity; *italic*, values collected from graphs; Δ, change from pre-WL measure.

Results are expressed in mean and standard deviation.

* *P* < 0.05.

** *P* < 0.01.

*** *P* < 0.001, significantly different from pre-WL measure.

† Significantly different from pre-WL but *P*-value not reported.

‡ Statistical unclear.

§ Statistical performed from raw data (repeated-measures ANOVA).

Table 2. Characteristics of the populations, time points assessments, measurements and parameters assessed in the observational studies

Reference	Characteristics of the groups (sample size (sex); initial age; BMI)	Time points measurements	Measurements-parameters (method)
Anastasiou <i>et al.</i> (2010)	<i>Cohort of adults from Greece</i> High-body-fat (FM > 30 %) (HF) n 15 (f); 21.1 ± 1.9 years; 22.7 ± 1.9 kg/m ² ** Low-body-fat (FM < 30 %) (LF) n 17 (f); 22.1 ± 3.3 years; 19.8 ± 0.8 kg/m ² **	N/A (cross-sectional study)	<u>Anthropometry/body composition:</u> BW; height; waist and hip circumferences; FM, FFM (DXA) <u>Energy intake, dietary and eating behaviours:</u> Food intake (24-h food record); weight cycling (25-item Weight Cycling Questionnaire that includes the EAT-26 questionnaire); accuracy of reporting food intake (food intake/REE ratio, < 0.9 = under-reporter of self-reported food intake) <u>Energy expenditure:</u> PAEE (Harokopio Physical Activity Questionnaire); REE (equation of Schofield); TEE <u>Physical condition:</u> Aerobic capacity (Astrand test) <u>Biological parameters:</u> Glucose, TAG, FFA, total cholesterol, HDL, LDL, insulin (fasting blood samples); OGTT; HOMA
Colditz <i>et al.</i> (1990)	<i>Nurses' Health Study cohort (USA)</i> n 31 940 (f); range: 30, 54 years; NR Smokers, pregnant women, women who consumed > 15 g alcohol/d, women with special diets and women with prior diagnosis of cardiometabolic disease were excluded (during all the follow-up).	Total: 8 years T0: baseline T1: 2 years T2: 4 years T3: 6 years T4: 8 years Total: 10 years T0: baseline T1: 10 years	<u>Anthropometry/body composition:</u> BW (self-reported and measured for n 184); height (self-reported) <u>Energy intake, dietary and eating behaviours (only at T2):</u> Food intake (FFQ, 1-week food record for n 194)
Karkkainen <i>et al.</i> (2018)	<i>FinnTwin16 cohort (Finland)</i> m maintainers n 513 (m); 24 years; 24.2 ± 2.9 kg/m ² m gainers n 1630 (m); 24 years; 23.7 ± 3.0 kg/m ² f losers n 185 (f); 24 years; 23.9 ± 3.7 kg/m ² f maintainers n 701 (f); 24 years; 21.8 ± 3.1 kg/m ² f gainers n 1566; 24 years; 22.1 ± 3.5 kg/m ² NAS for groups differences Participants are defined like 'maintainers' if their BW at T1 was within ± 5 % of their BMI at T0. Subjects suffering from chronic, potentially weight-affecting illness at T0 and T1 were excluded.	Total: 10 years T0: baseline T1: 10 years	<u>Anthropometry/body composition:</u> BW; height; waist circumference (self-reported); BMI <u>Energy intake, dietary and eating behaviours (only at T0):</u> Intentional WL ≥ 5 kg (1 question); regularity of eating and eating styles (self-reported questionnaire developed by Keski-Rahkonen, 2007); daily breakfast (1 question); food and fluid intake (FFQ); eating behaviours (bulimia subscale of ED) <u>Energy expenditure (only at T0):</u> PAEE (self-reported) Others (only at T0): Life satisfaction (Allardt's four-item scale); self-rated health (one question); education level
Korkeila <i>et al.</i> (1999)	<i>FinnTwin16 cohort (Finland)</i> m non-dieters n 1731 (m) (T2: n 1120); range: 18, 29 years; 22.2 ± 2.1 kg/m ² ** m dieters n 142 (m) (T2: n 99); range: 18, 29 years; 24.3 ± 2.3 kg/m ² ** f non-dieters n 1811 (f) (T2: n 1294); range: 18, 29 years; 20.3 ± 2.1 kg/m ² ** f dieters n 475 (f) (T2: n 329); range: 18, 29 years; 22.6 ± 2.2 kg/m ² ** Pregnant women were excluded.	Total: 15 years T0: baseline T1: 6 years T2: 15 years	<u>Anthropometry/body composition:</u> BW; height (self-reported and measured for n 225 at T2); BMI <u>Energy intake, dietary and eating behaviours (only at T0):</u> WL attempts (questionnaire) <u>Energy expenditure (only at T0):</u> PAEE (self-reported) Others (only at T0): Smoking status; alcohol consumption, education level, social class and marital status (questionnaire)



Table 2. (Continued)

Reference	Characteristics of the groups (sample size (sex); initial age; BMI)	Time points measurements	Measurements-parameters (method)
Lowe <i>et al.</i> (2006)	<i>Cohort of American first-year college students</i> Dieters (past current) <i>n</i> 29 (f); NR; NR Non-dieters <i>n</i> 40 (f); NR; NR Total groups <i>n</i> 69 (f); 18.1 ± 0.2 year (range: 18, 19); 21.9 ± 2.4 kg/m ² (range: 17.4, 26.6) Any medications known to affect appetite or weight excluded, no eating disorder in the year prior to the study.	Total: 8 months T0: baseline T1: 3 weeks T2: 4 months T3: 8 months	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; highest BW in life (self-reported) Energy intake, dietary and eating behaviours (only at T1): Dieting history and restraint behaviours (10-item Restraint Scale, Classification of Lowe, 1993); BW suppression (= BW _{T0} - Highest BW in life); eating behaviours (TFEQ and DEBQ)
Palascha <i>et al.</i> (2015)	<i>Cohort of Dutch adults</i> <i>n</i> 241 (49 m + 192 f); 32.3 ± 15.3† years (range: 15, 74); 23 ± 4.5† kg/m ² No specific inclusion or exclusion criteria.	N/A (cross-sectional study)	Anthropometry/body composition: BW, height (self-reported); BMI Energy intake, dietary and eating behaviours: Eating behaviours (Restraint Eating subscale of DEBQ); dichotomous thinking regarding food and dieting (eleven-item Dichotomous Thinking in Eating Disorders Scale); WL during the last 5 years (yes/no, no distinction between voluntary or involuntary WL); weight regain of 4 kg or more following WL (yes/no); dieting (yes/no) Others: Dichotomous thinking regarding general personality (fifteen-item Dichotomous Thinking Inventory); education level
Pietiläinen <i>et al.</i> (2012)	<i>FinnTwin16 cohort (Finland)</i> <i>n</i> 4129 (1922 m + 2207 f); 18 years; At 16 years; <i>m</i> : 20.4 kg/m ² , <i>f</i> : 20.2 kg/m ² Study started at 16 years, but results were extracted from 18 years (T0) for subjects with intermediate basal BMI (25th percentile–75th percentile) Subjects with diabetes mellitus, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, celiac disease, hyper- or hypo-thyroidism, malignancies, mobility disorders, eating disorders or with medication affecting BW were excluded.	Total: 7 years T0: baseline T1: 7 years	Anthropometry/body composition: BW, height (self-reported and measured for <i>n</i> 566); BMI; late physical maturity (growth in height between 16 and 18 years) Energy intake, dietary and eating behaviours: Number of intentional WL ≥ 5 kg (one question at T1); daily breakfast (one question) Energy expenditure: PAEE (questionnaire) Others: Smoking status (questionnaire); number of children (question at T1); parental BMI, father's socio-economic status (questionnaire at 16 years)
Saare-Jäske <i>et al.</i> (2019)	<i>Health Survey cohort (Finland)</i> <i>n</i> 2785 (1268 m + 1517 f); 47.2 ± 10.2 years (range: 30, 69); 26.5 ± 4.4 kg/m ² Weight changes were analysed by BMI categories. Pregnant women at T0 and/or T1 were excluded.	Total: 11 years T0: baseline T1: 11 years	Anthropometry/body composition: BW; height; waist circumference Energy intake, dietary and eating behaviours: Dieting attempts, WL and WG history during the previous year (questionnaire at T0); food intake (FFQ); diet quality (Alternate Healthy Eating Index modified for Finnish dietary culture) Energy expenditure: PAEE (questionnaire) Biological parameters: Blood pressure Others: Mental disorders (DSM-IV and interview); burnout (Maslach Burnout Inventory, in subjects who had been working during the last 12 months); marital status, education, smoking status, cancer diagnosis, self-rated health (interview); alcohol consumption (questionnaire); sense of coherence (Antonovsky's SOC-13 scale); type 2 diabetes diagnosis (interview, health examination and questionnaire); knee or hip arthrosis (health examination)

Table 2. (Continued)

Reference	Characteristics of the groups (sample size (sex); initial age; BMI)	Time points measurements	Measurements-parameters (method)
van Strien <i>et al.</i> (2014)	<i>Cohort of Dutch adults</i> Extracted from raw data at T0 for NW participants m dieters n 8; NR; 23.43 ± 1.60 kg/m ² m non-dieters n 160; NR; 22.86 ± 1.64 kg/m ² f dieters n 21; NR; 22.95 ± 1.39 kg/m ² f non-dieters n 152; NR; 22.39 ± 1.65 kg/m ² Total groups n 341 (168 m + 173 f); 47.8 ± 14.4 years; 22.67 ± 0.30 kg/m ² Underweight subjects were excluded.	Total: 1.5 years T0: baseline T1: 4 months T2: 12 months T3: 16 months	Anthropometry/body composition: BW, height (self-reported) Energy intake, dietary and eating behaviours: Dieting status (Restrict Scale, nine-item) Energy expenditure: PAEE in summer and winter (self-reported)
van Wye <i>et al.</i> (2012)	<i>Aerobics Center Longitudinal Study cohort (USA)</i> Weight cyclers (WC) (minimum 5 WL episodes of ≥ 2.3 kg) n 68 (f); 45.4 ± 7.8 years; 23.4 ± 4.0 kg/m ² * Non-cyclers (NC) n 73 (f); 47.9 ± 10.5 years; 21.4 ± 2.2 kg/m ² * Subjects who reported unintentional WL at T0 were excluded.	Total: 6 years T0: baseline T1: 6 years	Anthropometry/body composition: BW; height; BMI; FM (method NR) Energy intake, dietary and eating behaviours: Weight cycling (one question adapted from the Brownell Weight Cycling Questionnaire at T0); dieting status (method NR, probably one question) Physical condition: Aerobic capacity (maximal exercise treadmill) Others: Smoking status (method NR, probably one question); marital status, chronic disease, depression and level of perceived tension/anxiety (questions)

FM, fat mass; HF, high-body fat group; f, females; LF, low-body fat group; BW, body weight; FFM, fat-free mass; DXA, dual-energy X-ray absorptiometry; EAT-26, 26-item Eating Attitudes Test; REE, resting energy expenditure; PAEE, physical activity energy expenditure; TEE, total energy expenditure; FFA, fat-free acids; OGTT, oral glucose tolerance test; HOMA, homeostatic model assessment of insulin resistance; NR, not reported; m, males; NAS, no apparent statistical; WL, weight loss; EDI, Eating Disorder Inventory; TFEQ, Three-Factors Eating Questionnaire; DEBQ, Dutch Eating Behavior Questionnaire; WG, weight gain; DSM-IV, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition; WC, weight-cyclers; NC, non-cyclers.

Results are expressed in mean and standard deviation.

* $P < 0.05$.

** $P < 0.001$, dieters v. non-dieters or HF v. LF or WC v. NC.

† No information about the nature of data (SD or SEM).



Table 3. Main results of the observational studies selected in the systematic review, classified as three subgroups: results relative to dietary habits and weight loss (food intake, dietary and WL), main results on body weight and body composition, and additional results in link with body weight changes and/or diet

Reference	Food intake, dietary and WL	Main results on BW and/or body composition	Additional results
Anastasiou <i>et al.</i> (2010)	<p>Food intake (MJ/d): HF: 7.3 ± 2.8* LF: 9.4 ± 3.7*</p> <p>Macronutrients: HF = LF</p> <p>Accuracy of reporting food intake (food intake/REE ratio): HF: 1.2 ± 0.4* (40%* of under-reporters) LF: 1.8 ± 0.8* (6%* of under-reporters)</p> <p>Dieting frequency (% sample): HF: 13% Never, 53% Seldom, 13% Sometimes, 20% Frequently</p> <p>LF: 65% Never, 12% Seldom, 18% Sometimes, 6% Frequently</p> <p>Interaction between group and diet frequency ($P < 0.05$)</p> <p>Number of WL per year: - 2–3 kg: HF > LF - > 5 kg: HF = LF</p> <p>Number of WL per lifetime: - 1.0–2.5 kg, 3.0–5.0 kg, > 6 kg: HF = LF</p>	<p>BW (kg); height (cm); FM (%): HF: 64.1 ± 7.4 kg; 169 ± 15 cm; 34.9 ± 3.9%*** LF: 53.3 ± 4.1 kg; 164 ± 13 cm; 26.2 ± 2.5%***</p> <p>→ Losing 1.0 to 2.5 kg per lifetime = ✓ the risk of high FM → Higher BW and TAG levels = \ insulin sensitivity</p>	<p>Eating behaviours: Satisfied body size and image: HF < LF Oral control score, bulimia scale, total EAT-26 score: HF = LF Dieting scale: HF > LF Energy expenditure: TEE: HF > LF</p> <p>Physical condition: Aerobic capacity: HF < LF Biological parameters: OGTT (glucose and insulin), TAG, FFA, total cholesterol, HDL, LDL: HF = LF Insulin/glucose: HF > LF Fasting insulin and glucose: HF > LF****</p>
Colditz <i>et al.</i> (1990)	<p>At T1</p> <p>Food intake (n in sample)^{NAS}: - ≤ 5.0 MJ/d: n 7578 -]5.0–7.7 MJ/d: n 15 938 - > 7.7 MJ/d: n 8399</p> <p>CHO (n in sample)^{NAS}: - ≤ 114 g/d: n 8336 - [115–18] g/d: n 16 020 - > 189 g/d: n 7584</p> <p>Fat (n in sample)^{NAS}: - ≤ 49 g/d: n 8149 - [50–85] g/d: n 16 019 - > 85 g/d: n 7772</p> <p>Protein (n in sample)^{NAS}: - ≤ 56 g/d: n 8182 -]56–87] g/d: n 15 701 - > 87 g/d: n 8057</p>	<p>BW or ΔBW (kg): In function of weight change from T0 to T2 (T2/ΔT2–T4)^{NAS}: - WL > 5 kg (n 944): 66.16 ± 13.17/+5.79 ± 7.08 - WL = 3–5 kg (n 1300): 62.83 ± 10.35/+3.46 ± 4.62 - WL = 3 kg–WG = 3 kg (n 19 988): 61.68 ± 9.53/+1.54 ± 3.57 - WG = 3–4.9 kg (n 5178): 67.21 ± 10.36/+1.09 ± 4.36 - WG = 5–9.9 kg (n 3407): 74.19 ± 11.73/+1.02 ± 5.65 - WG > 10 kg (n 1123): 87.88 ± 14.74/+0.16 ± 9.06</p> <p>In function of food intake at T0 (T1/ΔT1–T2/ΔT2–T4)^{NAS}: - ≤ 5.0 MJ/d (n 8578): 63.4/+0.35 ± 1.8/+0.41 ± 1.2 -]5.0–7.7 MJ/d (n 15 938): 64.0/+0.44 ± 1.7/+0.38 ± 1.1 - > 7.7 MJ/d (n 8399): 65.1/+0.51 ± 1.8/+0.38 ± 1.2</p>	<p>N/A</p>
Karkkainen <i>et al.</i> (2018)	<p>At T0 (recalculated data)</p> <p>Participants with history of WL ≥ 5 kg (% of sample)^{NAS}: m maintainers: 6% m gainers: 12% f losers: 27% f maintainers: 14% f gainers: 18%</p> <p>Participants who daily breakfast (% of sample)^{NAS}: m maintainers: 51% m gainers: 48% f losers: 61%</p>	<p>BW or ΔBW (kg) (T0/ΔT0–T1)^{NAS}: m maintainers: 78.4 ± 10.9/+1.0 ± 2.3 m gainers: 76.2 ± 11.5/+10.3 ± 6.3 f losers: 66.0 ± 10.7/–5.6 ± 3.8 f maintainers: 60.4 ± 9.2/+0.4 ± 1.8 f gainers: 60.6 ± 10.4/+9.2 ± 6.3</p> <p>Waist circumference or ΔWaist circumference (cm) (T0/ΔT0–T1)^{NAS}: m maintainers: 85.3 ± 8.8/+3.0 ± 5.2 m gainers: 85.1 ± 9.1/+10.1 ± 7.4 f losers: 78.7 ± 9.7/–2.4 ± 8.2 f maintainers: 73.4 ± 7.9/+3.3 ± 6.9 f gainers: 74.7 ± 9.6/+10.0 ± 8.3</p>	<p>Control of eating (% of sample at T0)^{NAS}: m maintainers: 21% overeating, 2% restrictive, 1% restrictive and overeating m gainers: 13% overeating, 3% restrictive, 1% restrictive and overeating f losers: 30% overeating, 17% restrictive, 8% restrictive and overeating f maintainers: 22% overeating, 12% restrictive, 6% restrictive and overeating f gainers: 23% overeating, 12% restrictive, 6% restrictive and overeating</p>

Table 3. (Continued)

Reference	Food intake, dietary and WL	Main results on BW and/or body composition	Additional results
Korkela <i>et al.</i> (1999)	<p>f maintainers: 64 %</p> <p>f gainers: 58 %</p> <p>Regularity of eating (% of sample)^{MAS}:</p> <p>m maintainers: 13 % regular, 59 % quite regular, 24 % quite irregular, 4 chaotic %</p> <p>m gainers: 9 % regular, 55 % quite regular, 29 % quite irregular, 11 % chaotic</p> <p>f losers: 8 % regular, 52 % quite regular, 33 % quite irregular, 6 % chaotic</p> <p>f maintainers: 8 % regular, 59 % quite regular, 22 % quite irregular, 10 % chaotic</p> <p>f gainers: 6 % regular, 57 % quite regular, 27 % quite irregular, 9 % chaotic</p> <p>Frequency of dieting:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Smokers > non-smokers - Subjects with highest alcohol consumption > others - Men in upper social classes > men in lower social classes - High energy expenditure during leisure time and heavy PA work were associated with likelihood of dieting. 	<p>Factors associated with weight maintenance or WG:</p> <p>m: OW at T0 = \ risk of WG; underweight at T0 = / risk of WG; irregular eating, dieting and smoking were associated with WG; higher baseline BMI and higher education level were associated with weight maintenance.</p> <p>f: OW at T0 = / risk of WG; sweet drinks, irregular eating, history of dieting, smoking, low satisfaction life, having two or more children were associated with WG; physical activity was associated with weight maintenance.</p> <p>ΔBW(kg) (ΔT0-T1/ΔT0-T2):</p> <p>m non-dieters: +3.60 \pm 5.4/+7.45 \pm 7.7****</p> <p>m dieters: +3.65 \pm 5.5/+8.89 \pm 7.7****</p> <p>f non-dieters: +2.26 \pm 4.7/+6.23 \pm 7.6</p> <p>f dieters: +1.91 \pm 4.8/+6.14 \pm 7.6</p> <p>Frequency (% of sample) of WG > 10kg (T1/T2):</p> <p>m non-dieters: 9%/29 %</p> <p>m dieters: 12%/36 %</p> <p>f non-dieters: 4%/22 %</p> <p>f dieters: 7%/25 %</p> <p>Factors associated with BMI at T0:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Smokers > non-smokers - Men with high alcohol consumption > men with low alcohol consumption - Married women > single women/married men = single men - Negative correlation of education level and social class with BMI - Positive correlation between work PA work and BMI - No correlation of PA during leisure time and BMI 	<p>Frequency (% of sample) of WG > 10 kg in function of BMI_{T0} (T1/T2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Subjects with BMI_{T0} < 25 (NW): m non-dieters (n 1551): 9%/29 % m dieters (n 81): 16%/41 % f non-dieters (= 1754): 4%/21 % f dieters (n 392): 6%/25 % - Subjects with BMI_{T0} \geq 25 (OW): m non-dieters (n 180): 8%/28 % m dieters (n 61): 7%/30 % f non-dieters (n 57): 9%/33 % f dieters (n 83): 12%/27 % <p>→ At T1, / risk of major WG in NW dieters' men but not in OW dieters' men</p> <p>→ At T1, trend for / risk of major WG in dieters' women (NW and OW)</p> <p>Pairwise analyses of twins on BMI:</p> <p>Dieters > non-dieters (at T0, T1 and T2)</p> <p>Predictors of weight changes:</p> <p>None of BMI_{T0} or parameters evaluated from questionnaires (Restrained Scale, TFEQ and DEBQ) predict weight changes.</p>
Lowe <i>et al.</i> (2006)	<p>BW suppression (kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Low WS (n 34): -0.77 \pm 0.69 - High WS (n 35): -4.68 \pm 3.65 	<p>BMI at T0: dieters = non-dieters (Δ = 0.9 kg/m²)</p> <p>BW or ΔBW (v. T0) (kg) (T0/T1/T2/T3):</p> <ul style="list-style-type: none"> - In function of dieting status: Total groups: NR/+0.91/+1.90/+2.08 <p>Dieters:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Current dieters (n 7): 61.4/NR/66/65.1 (+5.0) - Past dieters (n 21): 61.4/NR/62.9/63.9 (+2.5) - Non-dieters: 57.4/NR/58.9/58.9 (+1.6) - In function of BW suppression status: Low WS: 59.1/NR/60.5/60.3 (+1.20) High WS: 59.1/NR/61.4/62.1 (+2.97) <p>Time effect ($P < 0.01$), dieting status x time effect ($P < 0.05$), BW suppression effect ($P < 0.01$) on WG (^{MAS} for <i>post hoc</i>)</p> <p>ΔBW (ΔT0-T3) (kg):</p> <ul style="list-style-type: none"> Low WS/non-dieters: +1.3 \pm 0.7 Low WS/dieters: +1.5 \pm 0.7 High WS/non-dieters: +2.1 \pm 0.5 High WS/dieters: +4.5 \pm 0.7 <p>→ High WS/dieters > other groups (trend)</p>	



Table 3. (Continued)

Reference	Food intake, dietary and WL	Main results on BW and/or body composition	Additional results
Palascha <i>et al.</i> (2015)	Currents dieters (% of sample): 34% (n 82)	Weight regain (4 kg or more) after WL: Yes = 'Weight regainers' (n 55, 23%) No = 'Weight maintainers' (n 45, 19%) (No WL for the other subjects) → Positive correlation of dieting with weight regain, restraint eating, BMI and dichotomous thinking regarding foods/dieting → Positive correlation of weight regain with restraint eating, BMI and dichotomous thinking regarding foods/dieting → No correlation of dieting and weight regain with general dichotomous thinking	Eating behaviours: → Positive correlation of restraint eating with BMI and dichotomous thinking (general personality and regarding food/dieting) → Positive correlation between BMI and dichotomous thinking regarding foods/dieting → Positive correlation between dichotomous thinking regarding general personality and dichotomous thinking regarding foods/dieting Restraint eating (score): weight regainers > weight maintainers Dichotomous thinking regarding foods/dieting (score): weight regainers > weight maintainers; dieters > non-dieters
Pietiläinen <i>et al.</i> (2012)	Intentional WL ≥ 5 kg (% of sample): m: 76% never, 13% once, 9% at 2–4 times, 2% at ≥ 5 times f: 62% never, 23% once, 13% at 2–4 times, 2% at ≥ 5 times → Higher BMI at 16 years, smoked daily, skipped breakfast and having a father in blue collar social class = ↗ risk having ≥ 1 intentional WL.	BMI (kg/m ²) in function of number of intentional WL (T0/T1): m: - 0 WL: 21.4/23.2 - 1 WL: 22.1/24.7 - 2–4 WL: 22.5/25.0 - ≥ 5WL: 22.8/25.8 Effect of number of intentional WL (P < 0.001) (NAS for post hoc) f: - 0 WL: 20.1/21.3 - 1 WL: 20.7/22.0 - 2–4 WL: 21.1/22.6 - ≥ 5 WL: 21.1/23.2 Effect of number of intentional WL (P < 0.001) (NAS for post hoc) → The risk of becoming OW at T1 in the initially NW participants was proportional to the intentional WL frequency	→ Higher BMI at 16 years = ↗ risk of OW at T1 → In females , low PAEE at T0, father's low socioeconomic status and father's OW = ↗ risk of OW at T1 → WG in males > WG in females → WG in passive females > WG in active females → Parental BMIs were higher for subjects with the history of WL than subjects without history of WL Pairwise analyses of twins on BMI (kg/m ²): In monozygotic twins, BMI at T1 (but not at 16 years and T0) is higher in twins with history of WL (P < 0.05) = dieting effect on WG In dizygotic twins, BMI is always higher in twins with history of WL (16 years, T0, T1) (P < 0.001) = genetic predisposition to higher BMI N/A
Sares-Jäske <i>et al.</i> (2019)	N/A	ΔBMI (kg/m ²) (ΔT0–T1): - In dieters: NW (n 191): 1.41 ± 2.42† OW (n 409): 1.17 ± 2.52 With obesity (n 313): 0.54 ± 3.14 - In non-dieters: NW (n 934): 0.76 ± 1.81† OW (n 707): 0.81 ± 2.12 With obesity (n 231): 0.69 ± 3.10 Dieting attempts x BMI interaction (P < 0.01) ΔWaist circumference (cm) (ΔT0–T1): - In dieters: NW: 4.12 ± 8.23 OW: 3.47 ± 8.18 With obesity: 1.65 ± 8.78 - In non-dieters: NW: 2.11 ± 6.18 OW: 2.58 ± 7.08 With obesity: 2.48 ± 8.76 Dieting attempts x initial BMI interaction (P < 0.01) (NAS for post hoc) No interaction effect of previous weight changes at T0 (WL, WG or weight maintenance) x initial BMI on BMI change (ΔT0–T1).	

Table 3. (Continued)

Reference	Food intake, dietary and WL	Main results on BW and/or body composition	Additional results
van Strien <i>et al.</i> (2014)	Higher WL within 1 month (kg)‡: m non-dieters: 1.26 ± 0.72 m dieters: 1.63 ± 0.74 f non-dieters: 1.26 ± 0.61* f dieters: 1.57 ± 0.68* Higher BW in life (kg)‡: m non-dieters: 80.78 ± 10.28 m dieters: 83.13 ± 13.52 f non-dieters: 69.05 ± 9.43** f dieters: 75.14 ± 13.09**	BW (kg)‡: m non-dieters: 75.69 ± 7.90 m dieters: 73.38 ± 7.48 f non-dieters: 63.34 ± 6.88 f dieters: 65.33 ± 6.94 Higher WG in a week (kg)‡: m non-dieters: 1.67 ± 0.98 m dieters: 2.00 ± 1.07 f non-dieters: 1.71 ± 0.99** f dieters: 2.43 ± 1.21**	Feelings of guilt after overeating†: Non-dieters < dieters
van Wye <i>et al.</i> (2012)	Dieting frequency (% of sample): WC: (35 % sometimes, 33 % often and 14 % always)* NC: (34 % sometimes, 16 % often and 7 % always)*	BW at T0 (kg); height (cm); FM(%); ΔWG(kg) (ΔT0–T1); estimated WG over 10 years (kg/year): WC: 62.1 ± 8.5 kg***; 163.3 ± 6.1 cm*; 25.7 ± 6.3 %; +2.4 ± 5.5****; +0.5 kg/year**** NC: 58.7 ± 6.6 kg***; 165.6 ± 5.6 cm*; 24.9 ± 6.5 %; +0.7 ± 4.0****; +0.25 kg/year**** → / aerobic capacity at T0 = \ estimated WG	Others: Marital status, smoking status, history of chronic disease, tension and anxiety: WC = NC

WL, weight loss; BW, body weight; HF, high body-fat group; LF, low-body-fat group; REE, resting energy expenditure; FM, fat mass; EAT-26, 26-item Eating Attitudes Test; TEE, total energy expenditure; OGTT, oral glucose tolerance test; ; FFA, fat free acids; NAS, no apparent statistical test; CHO, carbohydrates; WG, weight gain; m, male; f, female; OW, overweight; PA, physical activity; NW, normal weight; WS, weight suppression; NR, not reported; TFEQ, Three-Factors Eating Questionnaire; DERQ, Dutch Eating Behavior Questionnaire; IWL: intentional weight loss; PAEE, physical activity energy expenditure; WC, weight-cyclers; NC, non-cyclers. Results are expressed in mean and standard deviation.

* $P < 0.05$.

** $P < 0.01$.

*** $P < 0.001$.

**** $P < 0.0001$.

† Significant but P -value not reported, dieters v. non-dieters or HF v. LF or WC v. NC.

‡ Statistical performed from raw data (t -tests).



Fig. 2. Individual and collective quality assessment of the studies included in the systematic review.

Minnesota cohort was divided into four groups with an imposed recovery diet whose energy values varied from 9.95 MJ/d (2377 kcal/d) to 14.19 MJ/d (3389 kcal/d)⁽¹⁴⁾. In the other studies, diet interventions were immediately followed by a period of *ad libitum* energy intake. One study repeated, in the same participants, two 30-d energy-restricted dietary periods, separated by a free-living period of 14 d⁽³⁸⁾. The ten remaining publications of the systematic review were observational studies, including two cross-sectional^(41,42), and eight longitudinal studies that examined weight changes in the long term (8 months to 15 years) in participants representing the overall general population, with two to five measurement time points^(24–27,32,33,35,36) (Table 2).

Characteristics of the participants

All the studies were performed in NW healthy individuals with a mean BMI between 19.5⁽⁴¹⁾ and 24.3 kg/m²⁽²⁵⁾. Among the eight interventional studies, three presented analyses using the same young male population (Minnesota study cohort, *n* 32, 25 ± 4 years)^(13–15). Three other studies enrolled only (or near, *n* 17 males and *n* 1 female for one study⁽⁴⁰⁾) males^(34,37,40), one study was performed in females⁽³⁸⁾, and the last interventional study was performed in both male and female subjects⁽³⁹⁾. The majority of the observational studies involved the sampling from the general population, aged 16 years (but results extracted from 18 years)⁽²⁷⁾ to 54 years⁽²⁶⁾ at baseline, including large cohort

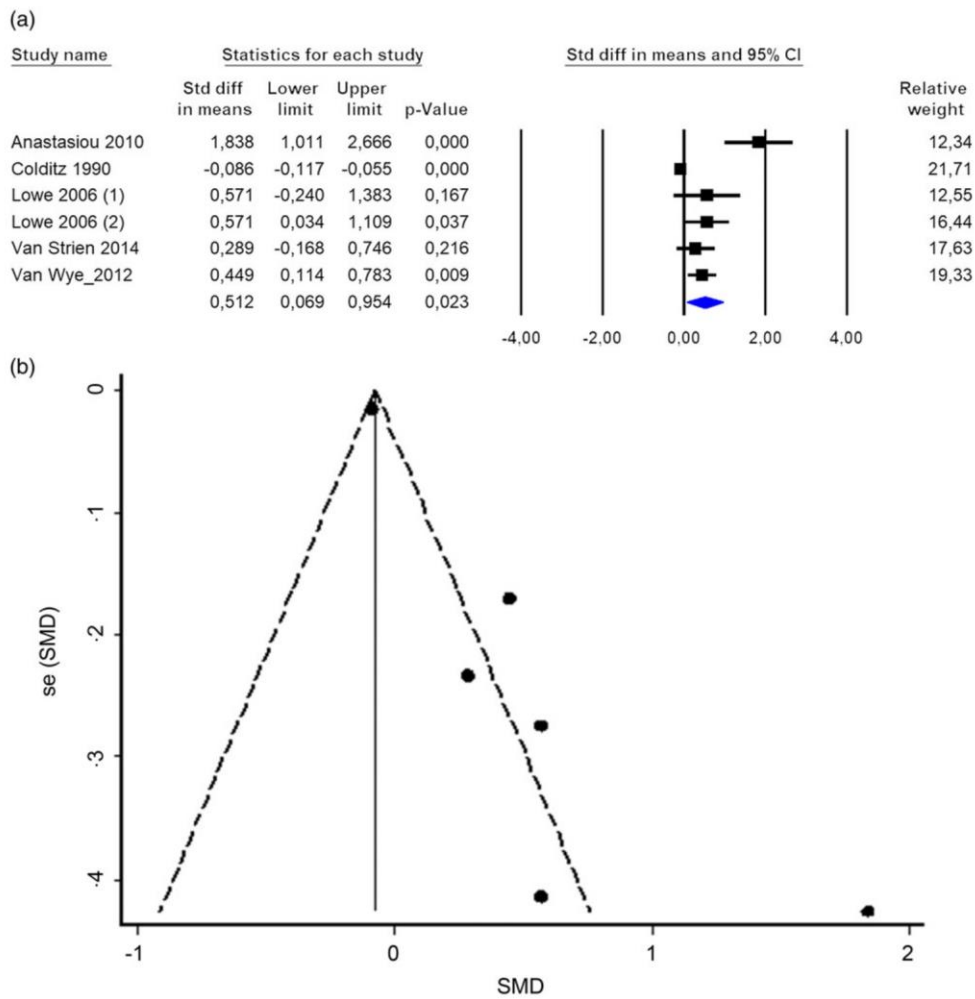


Fig. 3. Body weight comparison between dieters and non-dieters. (a) Forest plot of the meta-analysis. Data were obtained from observational studies and are expressed in standardised mean difference and their 95%CI (lower and upper limits). (b) Funnel plot from the Egger's test. SMD, standardised mean difference.

studies such as the Finnish Twin cohort^(25,27,33) and the Nurses' Health Study cohort⁽²⁶⁾. Three observational studies were performed in women only^(24,26,41), and only female participants were selected in one study since the males were overweight at baseline (BMI ≥ 25 kg/m²)⁽³⁶⁾. In addition, one study selected two specific groups of women in function of their FM: the 'high-body-fat' group having a FM $> 30\%$ and the 'low-body-fat' group having a FM $< 30\%$ ⁽⁴¹⁾. The remaining observational studies compared groups according to their dieting frequency^(24,25,35) or their weight changes^(26,33,36), resulting in groups of 'dieters' and 'non-dieters', or 'weight-cyclers' and 'non-cyclers'. For the study from van Strien *et al.* (2014)⁽³²⁾, NW dieter and non-dieter groups were identified based on the raw data that were available. Participants were defined as 'dieters' when they self-reported dieting 'sometimes', 'often', or 'always', and as 'non-dieters' when they reported having 'never' or 'rarely' done. Due to the low number of participants and the dropout rate during the long-term follow-up in the dieter groups (50% of dropouts in males and 38% in females), we extracted data at T0 only (Table 2).

Parameters assessed and methodological approaches

BW and body composition were assessed in all the interventional studies before WL ('pre-WL'), immediately after the WL phase ('WL'), and after a recovery diet period, termed 'weight (re)gain' ('WG') (except one study which assessed body composition only at pre-WL and WL⁽³⁷⁾). FM and FFM were measured by hydrodensitometry^(13-15,39), plethysmography⁽³⁸⁾, doubly labelled water^(34,37), or bioimpedance⁽⁴⁰⁾. Resting energy expenditure (REE) was evaluated by indirect calorimetry in six of the eight interventional studies^(13-15,34,37,38). Three studies analysed the *ad libitum* food intake during the recovery period^(13,34,37). In addition, one interventional and two observational studies performed biochemical analyses (*e.g.* total cholesterol, insulin, and thyroid hormones)^(35,38,41) (Tables 1 and 2). Over half of the observational studies essentially used questionnaire measurements, with self-reported BW, height, and weight fluctuations^(25-27,32,33,42). In addition, body composition was assessed in only one study by dual-energy X-ray absorptiometry⁽⁴¹⁾, and waist circumference was obtained in three

studies^(33,35,41). Dieting status and food intake were measured by different techniques: 24-h or 1-week self-reported food record^(26,41), 25-item Weight Cycling Questionnaire⁽⁴¹⁾, FFQ^(26,33,35), Restraint Scale^(24,32), or self-reported dichotomous questions/no validated questionnaires^(25,27,33,35,36,42). In longitudinal studies, dieting status was evaluated once during the follow-up period, essentially at baseline (T0)^(24,25,33,35,36), but also at the end of study⁽²⁷⁾ (Table 2). Van Strien and collaborators⁽³²⁾ measured it at each time point (but data were only extracted at T0 as explained above). One study did not assess the dieting status of subjects but measured food intake in the middle of the longitudinal follow-up⁽²⁶⁾. Finally, several observational studies conducted energy expenditure assessments, including total energy expenditure and REE in one study⁽⁴¹⁾, and self-reported physical activity energy expenditure in six studies^(25,27,32,33,35,41). Finally, aerobic capacity was evaluated in two observational studies by a maximal or submaximal cardiorespiratory test^(36,41).

Main results from the interventional studies systematically reviewed

WL interventions resulted in a significant decrease of BW in all studies included^(13–15,34,37–40) (Table 1). FM (% and/or kg) and FFM (kg) significantly decreased ($P < 0.001$) in two cohorts after 30 d, 12 weeks, and 24 weeks of semi-starvation^(13–15,38), with a reduction of REE also observed^(13,38). In the publication of Heyman *et al.* (1992), a decrease in absolute and relative (to FFM) REE was highlighted during and after WL ($P < 0.01$)⁽³⁷⁾. In the analyses of Dulloo and collaborators, most of the subjects of the Minnesota study did not regain their initial BW nor FM (kg), and none had regained FFM, after 12 weeks of imposed recovery diet^(13–15). However, following a subsequent 8 weeks of *ad libitum* energy intake, BW and FM (kg and %), but not FFM, were increased to higher values than those at baseline⁽¹⁴⁾. In one study⁽⁴⁰⁾, BW was not recovered after 40 weeks of a free-living period, but participants were encouraged to maintain the low-fat diet during this period. In three other studies, BW was restored as early as day 10 of *ad libitum* food intake^(34,37,38), the regain being showed more rapid than the WL ($+257 \pm 120$ g/d *v.* -97 ± 79 g/d, $P < 0.01$) in one publication⁽³⁷⁾. In Moriguti *et al.*'s cohort, BW was restored after 6 weeks, and NW subjects regained significantly more than the group of overweight subjects⁽³⁹⁾. In Kajioaka's study, after the first recovery period (14 d), BW overshoot baseline value while FM did not change (Table 1). Yet, after the second dieting phase and 106 d of free-living, BW and FM were similar to pre-WL values⁽³⁸⁾. In addition, hyperphagia was observed in three studies relative to pre-WL energy intake^(13,34,37). Finally, after several weeks of recovery diet (12 to 15 weeks), REE remained at lower values than at baseline^(13,38). Results of biochemical parameters assessed in one study are detailed in Table 1. Finally, in Kajioaka's study, blood pressure (both systolic and diastolic) was significantly reduced after the second WL phase but was significantly elevated compared with pre-WL after 15 weeks of free-living conditions⁽³⁸⁾.

Main results from the observational studies systematically reviewed and meta-analysed

Studies conducted in Greece and the USA observed that high-body-fat and weight-cycler groups had significantly higher BW and BMI and dieted more often compared with low-body-fat⁽⁴¹⁾ and non-cycler⁽³⁶⁾ groups, respectively. In another such study conducted in Finland, BMI at baseline was higher ($P < 0.001$) in male and female dieters compared with non-dieters⁽²⁵⁾, while a further study showed no difference in BMI and BW between these groups⁽³²⁾ (Table 3). Forty per cent of the studies reviewed observed a significant increase, or increasing trend, in BMI or BW in NW individuals engaging in diet/WL compared with those who did not diet and/or lose weight^(25,32,35,36), while two others studies showed a positive association between WG and dieting^(33,42). Moreover, major WG was associated with a lower initial BW or BMI^(25,27,33,35), irregular eating⁽³³⁾, dieting^(24,25,27,33,42), smoking⁽³³⁾, and restrained eating⁽⁴²⁾. Finally, five studies were selected for inclusion in the meta-analysis according to our selection criteria^(24,26,32,36,41). In the study of Anastasiou and collaborators, the high-body-fat group was considered analogous to 'dieters' and low-body-fat group to 'non-dieters', given that the high-body-fat group had a higher number of WL achieved per year and a higher total energy expenditure, while it had a reduced daily food intake and a higher score for the 26-item Eating Attitudes Test dieting subscale compared with the low-body-fat group⁽⁴¹⁾. For another study⁽²⁶⁾, we defined the 'dieters' as those who consumed less than 5.0 MJ/d (1205 kcal/d) (similar value to a semi-starvation), while 'non-dieters' were those who ingested more than 7.7 MJ/d (1844 kcal/d). Overall, the result of the meta-analysis showed that dieters had, on average, a higher BW compared with non-dieters (standardised mean difference: 0.512 [95% CI: 0.069, 0.954]; $P = 0.023$), as illustrated in Fig. 3(a). The standard differences in means ranged from -0.086 to 1.838 ($n = 5$), and there was a high heterogeneity between studies ($I^2 = 87.6\%$; $Q = 40.42$; $df = 5$; $P < 0.001$). The results of the Egger's test highlighted a publication bias (2.813 [95% CI: 1.192, 4.434]; $P = 0.009$), and the funnel plot is illustrated in Fig. 3(b).

Discussion

While rising rates of overweight and obesity have led to an increasing pre-occupation around weight control and WL in the recent years⁽⁴³⁾, dieting also became quite common among NW individuals^(4–6,44). Social pressure relative to thinness, particularly among women, can drive them to lose weight, despite the absence of medical necessity contrary to people suffering from overweight or obesity^(7–9). Although frequent, the effects of WL in healthy NW individuals remain poorly investigated. While a sustainable energetic restriction seemed to show some beneficial effects in NW populations^(18–20), the high availability of fatty, sweet and ultra-processed food in the occidental diet leads to overconsumption and it became difficult to maintain low-energy intake on the long term^(21–23). Consequently, the probability of weight regain after a WL induced by diet is high, and few

studies and reviews suggested negative impacts of dieting, in particular an increased risk factor for later obesity^(4,12,27). In this context, the present work undertook a systematic analysis of the available studies questioning diet-induced WL and subsequent or long-term BW changes in healthy NW individuals. After a detailed and strict selection process, eighteen publications met the inclusion criteria for review. Importantly, our systematic approach clearly highlighted a high level of methodological heterogeneity between studies, which was certainly the first and maybe main result of the present work. Indeed, while eight of the included papers were interventional, ten were observational; six of the eight interventional studies being conducted among males only (or near, 94.4% of men in one study⁽⁴⁰⁾)^(13–15,34,37,40), and four of the ten observational studies involved females only^(24,26,36,41). As detailed in Table 1, the duration, the nature of diets (*e.g.* proportion of macronutrients and magnitude of energy deficit), and even the methods used to assess WL itself were highly heterogeneous, leading to a complex comparison of study results.

Observational studies

In observational studies, the dieting status of the participants was assessed using different self-reported methods, which considerably limits the reliability of results. In addition, information about the practice of dieting or food intake was available at only one time point for 88% of the longitudinal studies, and thus there was no indication of the persistence or interruption of the diet during the follow-up (Table 2). Importantly, the term 'diet' was poorly defined in all the observational studies, and the characteristics to determine the dieting status of subjects were various. While we defined diet as restricting energy intake or certain kinds of food in order to lose weight, dieting can be also described as maintaining, gaining or losing weight by the regulation of food intake^(4,44). Therefore, if 'dieting' includes the control of food intake to maintain a stable weight, it appears crucial to 'diet' in an obesogenic environment to prevent WG, without any WL induced by restricted food. Regarding the lack of consensus on the definition of dieting and the subjectivity and heterogeneity of methods to assess this status, the results have to be interpreted with caution. Finally, concerning the BW assessment, data were self-reported in 60% of the included observational studies, with only two measuring body composition^(36,41). While there was a large heterogeneity in these observational studies, all of them seem to show a negative effect of dieting on BW, body composition and/or long-term BW changes. Despite the absence of statistical analysis, Colditz and collaborators observed that individuals who previously lost more than 5 kg gained about fourtimes as much weight over an 8-year period than those with lower weight variations (≤ 3 kg)⁽²⁶⁾. Moreover, 80% of these observational studies showed a relationship between dieting and long-term weight change, with a major risk of WG related to diet^(24,25,27,32,33,35,36,42). Finally, three studies found a significantly higher BMI or BW in dieters than in non-dieters^(25,36,41), that was confirmed by the results of our meta-analysis (Fig. 3). However, this result is questionable: is higher BW in dieters the cause or the consequence of dieting? Indeed, as suggested by Heberbrand & Hinney⁽⁴⁵⁾, initial BW and the tendency to

easily gain weight are in part imputable to genetics as a risk factor for obesity. Consequently, people with higher initial BW, while still being within the NW range, are more likely to engage in diet compared with those with a lower BW, all the more if dieting can be defined as control of food intake to maintain weight or limit WG without necessary WL (in link with the definition of diet discussed above). Although our systematic and meta-analytic approaches both suggest that regular NW dieters might be at risk for later extra weight regain compared with non-dieters, it remains to be clearly determined (using a controlled interventional study design) whether WL *per se* is the cause of this subsequent higher BW. Importantly, Pietiläinen and collaborators⁽²⁷⁾ questioned the role of genetics in long-term WG in twins. They suggested an important effect of genetic predisposition illustrating by a higher BW in dizygotic twins trying to lose weight, but they also highlighted an effect of dieting *per se*, with larger long-term WG in dieters compared with non-dieters in monozygotic twin pairs⁽²⁷⁾. However, objective measures of WL and weight regain are lacking in these observational studies, and interventional studies are therefore necessary to better understand the consequences of dieting on later weight changes.

Interventional studies

The classic Minnesota study remains, to date, the only energy restriction study to show a higher BW and FM after recovering from 24 weeks of drastic (semi-starvation) WL relative to baseline in NW healthy subjects⁽¹⁴⁾. However, weight recovery after 8 weeks of energy deficit (and about 14% WL) induced by intense physical activity in young men undergoing the US Army Ranger training has also been reported to be accompanied by higher BW and FM values than at baseline; reviewed in reference⁽¹⁴⁾. In their work on dieting and later WG, Kajioaka *et al.*⁽³⁸⁾ only observed a lower FFM in NW individuals, without any change in BW or FM, after two repeated cycles of WL and weight regain. Importantly, both this study and the Minnesota study observed a lower REE after WL and weight regain compared with pre-WL^(13,38), highlighting an adaptive reduction of thermogenesis. This phenomenon is well documented in the literature in response to WL both in NW people^(46–49) and people with obesity^(46,50–52). While a decrease in FM and FFM could partly explain the decrease in REE, cellular adaptations are made by the organism to promote energy conservation. In fact, a reduction of REE relative to FFM was observed after WL, both in male⁽³⁷⁾ and female⁽⁴⁹⁾ NW subjects. Although some studies reported that this 'thrifty metabolism' in REE seems to be attenuated or to disappear after a period of weight maintenance in individuals with obesity^(47,51), there is evidence that adaptive thermogenesis in the compartments of REE and/or in non-REE may persist for several months to a year during the weight-reduced state^(53–57). Importantly, the suppression of adaptive thermogenesis has been shown to persist in NW individuals, with a reduction of 15 to 20% in REE over 15 weeks after weight recovery^(13,38). In addition, Kajioaka *et al.*⁽³⁸⁾ observed a decrease of triiodothyronine and thyroxine blood concentrations after WL intervention and recovery, both being implicated in energy

metabolism and adaptive thermogenesis⁽⁵⁸⁾. Semi-starvation and refeeding experimentations in rats have also highlighted cellular adaptations leading to an energy economy in skeletal muscles that persists during refeeding, including decreased muscle thyroid hormone levels⁽⁵⁹⁾.

Beyond compensatory adaptations in energy expenditure, an increase in energy intake above baseline has been observed during weight recovery in NW individuals, illustrating post-WL hyperphagia^(14,34,37). This increase in energy intake was shown in NW people after acute energy deficits induced by diet⁽⁶⁰⁾ and in subjects with overweight or obesity after dietary WL intervention⁽⁶¹⁾. Overall, hyperphagia and adaptive thermogenesis are compensatory adaptations that aim to resist WL during energy deficit and to facilitate weight regain. However, these modifications seem to persist after weight regain in NW individuals^(14,34,37) and could explain the increase in BW above baseline values during post-dieting recovery. Indeed, in the Minnesota study, weight recovery was driven by persistent slowed metabolic rate and concomitant hyperphagia, resulting in more rapid restoration of FM than FFM. The hyperphagic state persisted beyond complete recovery of FM, until FFM has returned to baseline values^(14,15,62), thereby resulting in an increase in FM beyond pre-WL values (*i.e.* fat overshooting)^(14,16), and consequently a higher BW than baseline.

Importance of body weight status

In the Minnesota study, initial FM (%) was negatively associated with individuals' *P*-ratio, an index of body energy partitioning⁽¹⁵⁾, suggesting that leaner subjects are more susceptible to mobilise energy from protein (FFM) during WL and to experience a FM rebound during weight regain^(12,14). The recent narrative review of Magkos (2022) supports this major loss of lean tissue in response to diet in NW people compared with subjects with obesity⁽¹⁷⁾. In addition, Roberts *et al.* observed a negative correlation between initial FM and hyperphagia during recovery⁽³⁴⁾, corroborating the hypothesis that leaner subjects were at higher risk of weight regain. Besides the dieting effect, several other studies of the systematic review highlighted the potential influence of weight status on BW evolution, whereby NW dieters are at higher risk for long-term WG than dieters suffering from overweight or obesity^(25,27,35,39). According to the theory of fat overshooting, habitual dieters, and specifically NW individuals, could be subject to catch-up fat resulting in higher BW than pre-WL^(12,15). Consequently, if NW dieters try again to lose weight by repeating WL and weight regains (*i.e.* weight cycling), the cumulative amount of fat overshoot over several weight cycles could ultimately result in obesity, as recently illustrated using a mathematical model of weight cycling that integrates the relationship between post-dieting fat overshooting with initial adiposity⁽⁶³⁾. Independently of the gain in BW, weight cycling induced by diet seems to be associated with increased cardiometabolic risk, particularly in NW people⁽⁴⁾, and even in athletes despite their high physical activity levels^(64,65). In that context, it appears important to prevent these potential risks associated with diet and weight cycling in initially healthy NW people.

Which role for physical activity?

Although physical activity and/or fitness levels were assessed in 70% of the included observational studies^(25,27,32,33,35,36,41), there was limited information about the relationship between WG, diet, and physical activity level. Nevertheless, physical activity has been suggested to limit the compensatory adaptations in response to energy deficits induced by diet in NW people⁽⁶⁰⁾. Physical activity may therefore serve as a preventive strategy against fat overshooting thanks to the maintenance of FFM (or in minimising its loss) during WL, as demonstrated in people with obesity^(66,67) and suggested in athletes⁽⁶⁴⁾. However, this potential protector effect may depend on the degree of energy deficit and nature of physical activity performed. Indeed, while participants of the Minnesota study were asked to walk 35.4 km each week⁽⁶²⁾, they were also confronted with a semi-starvation diet, which might have surpassed the preventive effect of physical activity on FFM and other compensatory mechanisms.

Limitations

Several limitations must be considered in the present study. First, we use three important and relevant databases (*i.e.* PubMed-Medline, Embase, and Google Scholar) for our literature search strategy, but missing to include other databases, such as Web of Sciences or Scopus, might represent an important limitation of the present work that needs to be considered. Further, the systematic approach revealed an important heterogeneity between studies in terms of methodology, which somewhat restrict our analyses and conclusions. Then, in the observational studies, dieting status was not clearly defined by authors and not ascertained by objective measurements of WL and food intake in individuals reporting to diet, and our results must therefore be considered with precaution. Concerning the interventional studies, sample sizes remain modest and the majority relied on very-low energetic diets (semi-starvation). However, Julia and collaborators reported in the general population a high prevalence of consumption of non-individualised commercial diets (and low prevalence of diets prescribed by professionals), which are generally low- to very-low-energy diets⁽⁶⁾. Finally, the interventional studies were not controlled by a group of NW subjects without WL intervention. These limitations highlight the need to conduct studies to standardise methodological approaches with investigator-verified, objective measurements of BW and body composition throughout WL – WG cycles in NW individuals.

Conclusion

A significant proportion of NW individuals are engaged in dieting to control their weight, notably because of body image distortion and social pressure. The present systematic review seems to indicate that both interventional and observational studies, separately, suggest potential negative effects of dieting on BW and body composition in this population. Despite the observed high methodological heterogeneity and the significant publication bias, the meta-analysis of observational

studies underlines a higher BW in dieters than in non-dieters. However, the results do not allow to confirm that higher BW and higher WG observed in dieters is the consequence or the origin of the practice of dieting. Similarly, the present systematic analysis of the included interventional studies suggests that negative energy balance induced by dieting generates compensatory adaptations, which may persist during refeeding and even after BW recovery in NW people, but leading to increased FM and BW relative to pre-WL only in one study. Importantly, the present systematic and meta-analytic approaches clearly add to the existing literature that the available evidences suffer from high methodological heterogeneity (both for interventional and observational studies), deeply limiting the formulation of strong conclusions and calling for further well-designed studies. While dieting could be a controversial risk factor for later obesity in NW individuals, there is a clear need to better understand the physiological adaptations occurring during WL and weight regain in this population *via* randomised controlled interventional studies.

Acknowledgements

This research received no specific grant from any funding agency, commercial or not-for-profit sectors.

D. T., L. I., J. M-C. and A. D.: Formulating the research question; D. T., L. I., Y. B. and M. D.: Designing the study; L. P., S. B., D. T. and L. I.: Carrying out the study; B. P., L. P. and S. B.: Analysing the data; L. P., L. I. and A.D.: Interpreting the findings; L. P., D. T. and J. M-C.: Writing the article. D. T., L. I., A. D., J. M-C., L. P. and S. B.: Conceptualisation; L. P., S. B. and L. I.: Data curation; A. D., L. I., D. T. and M. D.: Investigation; B. P.: Formal analysis; D. T., A. D., J. M-C., L. I., Y. B. and M. D.: Methodology and Project administration; L. P. and S. B.: Writing; D. T., L. I., J. M-C., A. D., B. P., Y. B. and M. D.: Review and Editing.

There are no conflicts of interest.

References

- Shalitin S, Ashkenazi-Hoffnung L, Yackobovitch-Gavan M, *et al.* (2009) Effects of a twelve-week randomized intervention of exercise and/or diet on weight loss and weight maintenance, and other metabolic parameters in obese preadolescent children. *Horm Res* **72**, 287–301.
- Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, *et al.* (2016) Management of obesity. *Lancet* **387**, 1947–1956.
- Most J, Tosti V, Redman LM, *et al.* (2017) Calorie restriction in humans: an update. *Ageing Res Rev* **39**, 36–45.
- Montani JP, Schutz Y & Dulloo AG (2015) Dieting and weight cycling as risk factors for cardiometabolic diseases: who is really at risk? *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **1**, 7–18.
- Kruger J, Galuska DA, Serdula MK, *et al.* (2004) Attempting to lose weight: specific practices among U.S. adults. *Am J Prev Med* **26**, 402–406.
- Julia C, Péneau S, Andreeva VA, *et al.* (2014) Weight-loss strategies used by the general population: how are they perceived? *PLoS One* **9**, e97834.
- Ordaz DL, Schaefer LM, Choquette E, *et al.* (2018) Thinness pressures in ethnically diverse college women in the United States. *Body Image* **24**, 1–4.
- Blond A (2008) Impacts of exposure to images of ideal bodies on male body dissatisfaction: a review. *Body Image* **5**, 244–250.
- Mikolajczyk RT, Maxwell AE, El Ansari W, *et al.* (2010) Relationship between perceived body weight and body mass index based on self-reported height and weight among university students: a cross-sectional study in seven European countries. *BMC Public Health* **10**, 40.
- Fayet F, Petocz P & Samman S (2012) Prevalence and correlates of dieting in college women: a cross sectional study. *Int J Womens Health* **4**, 405–411.
- Yaemsiri S, Slining MM & Agarwal SK (2011) Perceived weight status, overweight diagnosis, and weight control among US adults: the NHANES 2003–2008 Study. *Int J Obes* **35**, 1063–1070.
- Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP, *et al.* (2015) How dieting makes the lean fatter: from a perspective of body composition autoregulation through adipostats and proteinstats awaiting discovery. *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **1**, 25–35.
- Dulloo AG & Jacquet J (1998) Adaptive reduction in basal metabolic rate in response to food deprivation in humans: a role for feedback signals from fat stores. *Am J Clin Nutr* **68**, 599–606.
- Dulloo AG, Jacquet J, Girardier L, *et al.* (1997) Poststarvation hyperphagia and body fat overshooting in humans: a role for feedback signals from lean and fat tissues. *Am J Clin Nutr* **65**, 717–723.
- Dulloo AG, Jacquet J & Girardier L (1996) Autoregulation of body composition during weight recovery in human: the Minnesota Experiment revisited. *Int J Obes Relat Metab Disord J Int Assoc Study Obes* **20**, 393–405.
- Dulloo AG, Miles-Chan JL & Schutz Y (2018) Collateral fattening in body composition autoregulation: its determinants and significance for obesity predisposition. *Eur J Clin Nutr* **72**, 657–664.
- Magkos F (2022) Is calorie restriction beneficial for normal-weight individuals? A narrative review of the effects of weight loss in the presence and absence of obesity. *Nutr Rev* **80**, 1811–1825.
- Fontana L, Meyer TE, Klein S, *et al.* (2004) Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* **101**, 6659–6663.
- Willcox DC, Willcox BJ, Todoriki H, *et al.* (2006) Caloric restriction and human longevity: what can we learn from the Okinawans? *Biogerontology* **7**, 173–177.
- Willcox BJ, Willcox DC, Todoriki H, *et al.* (2007) Caloric restriction, the traditional Okinawan diet, and healthy aging: the diet of the world's longest-lived people and its potential impact on morbidity and life span. *Ann N Y Acad Sci* **1114**, 434–455.
- Greenway FL (2015) Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes* **39**, 1188–1196.
- Romieu I, Dossus L, Barquera S, *et al.* (2017) Energy balance and obesity: what are the main drivers? *Cancer Causes Control CCC* **28**, 247–258.
- Hall KD & Kahan S (2018) Maintenance of lost weight and long-term management of obesity. *Med Clin North Am* **102**, 183–197.
- Lowe MR, Annunziato RA, Markowitz JT, *et al.* (2006) Multiple types of dieting prospectively predict weight gain during the freshman year of college. *Appetite* **47**, 83–90.

25. Korkeila M, Rissanen A, Kaprio J, *et al.* (1999) Weight-loss attempts and risk of major weight gain: a prospective study in Finnish adults. *Am J Clin Nutr* **70**, 965–975.
26. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* (1990) Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* **51**, 1100–1105.
27. Pietiläinen KH, Saarni SE, Kaprio J, *et al.* (2012) Does dieting make you fat? A twin study. *Int J Obes* **36**, 456–464.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* **6**, e1000097.
29. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, *et al.* (2004) A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs* **1**, 176–184.
30. Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, *et al.* (2012) Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *J Eval Clin Pract* **18**, 12–18.
31. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, *et al.* (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560.
32. van Strien T, Herman CP & Verheijden MW (2014) Dietary restraint and body mass change. A 3-year follow up study in a representative Dutch sample. *Appetite* **76**, 44–49.
33. Kärkkäinen U, Mustelin L, Raevuori A, *et al.* (2018) Successful weight maintainers among young adults-A ten-year prospective population study. *Eat Behav* **29**, 91–98.
34. Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, *et al.* (1994) Control of food intake in older men. *JAMA* **272**, 1601–1606.
35. Sares-Jäske L, Knekt P, Männistö S, *et al.* (2019) Self-report dieting and long-term changes in body mass index and waist circumference. *Obes Sci Pract* **5**, 291–303.
36. Van Wye G, Dubin JA, Blair SN, *et al.* (2007) Weight cycling and 6-year weight change in healthy adults: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Obesity* **15**, 731–739.
37. Heyman MB, Young VR, Fuss P, *et al.* (1992) Underfeeding and body weight regulation in normal-weight young men. *Am J Physiol* **263**, R250–R257.
38. Kajiooka T, Tsuzuku S, Shimokata H, *et al.* (2002) Effects of intentional weight cycling on non-obese young women. *Metabolism* **51**, 149–154.
39. Moriguti JC, Das SK, Saltzman E, *et al.* (2000) Effects of a 6-week hypocaloric diet on changes in body composition, hunger, and subsequent weight regain in healthy young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **55**, B580–B587.
40. Siggaard R, Raben A & Astrup A (1996) Weight loss during 12 week's ad libitum carbohydrate-rich diet in overweight and normal-weight subjects at a Danish work site. *Obes Res* **4**, 347–356.
41. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Pirogianni V, *et al.* (2010) Fitness and weight cycling in relation to body fat and insulin sensitivity in normal-weight young women. *J Am Diet Assoc* **110**, 280–284.
42. Palascha A, van Kleef E & van Trijp HCM (2015) How does thinking in Black and White terms relate to eating behavior and weight regain? *J Health Psychol* **20**, 638–648.
43. Santos I, Sniehotta FF, Marques MM, *et al.* (2017) Prevalence of personal weight control attempts in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **18**, 32–50.
44. de Ridder D, Adriaanse M, Evers C, *et al.* (2014) Who diets? Most people and especially when they worry about food. *Appetite* **80**, 103–108.
45. Hebebrand J & Hinney A (2009) Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **18**, 83–94.
46. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP, *et al.* (2012) Adaptive thermogenesis in human body weight regulation: more of a concept than a measurable entity? *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* **2**, 105–121.
47. Leibel RL, Rosenbaum M & Hirsch J (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* **332**, 621–628.
48. Das SK, Moriguti JC, McCrory MA, *et al.* (2001) An underfeeding study in healthy men and women provides further evidence of impaired regulation of energy expenditure in old age. *J Nutr* **131**, 1833–1838.
49. Koehler K, De Souza MJ & Williams NI (2017) Less-than-expected weight loss in normal-weight women undergoing caloric restriction and exercise is accompanied by preservation of fat-free mass and metabolic adaptations. *Eur J Clin Nutr* **71**, 365–371.
50. Dulloo AG & Schutz Y (2015) Adaptive thermogenesis in resistance to obesity therapies: issues in quantifying thrifty energy expenditure phenotypes in humans. *Curr Obes Rep* **4**, 230–240.
51. Nunes CL, Casanova N, Francisco R, *et al.* (2022) Does adaptive thermogenesis occur after weight loss in adults? A systematic review. *Br J Nutr* **127**, 451–469.
52. Casanova N, Beaulieu K, Finlayson G, *et al.* (2019) Metabolic adaptations during negative energy balance and their potential impact on appetite and food intake. *Proc Nutr Soc* **78**, 279–289.
53. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, *et al.* (2008) Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* **88**, 906–912.
54. Camps SGJA, Verhoef SPM & Westerterp KR (2013) Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. *Am J Clin Nutr* **97**, 990–994.
55. Lazzar S, Boirie Y, Montaurier C, *et al.* (2004) A weight reduction program preserves fat-free mass but not metabolic rate in obese adolescents. *Obes Res* **12**, 233–240.
56. Johannsen DL, Knuth ND, Huizenga R, *et al.* (2012) Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, 2489–2496.
57. Fothergill E, Guo J, Howard L, *et al.* (2016) Persistent metabolic adaptation 6 years after ‘The Biggest Loser’ competition. *Obesity* **24**, 1612–1619.
58. Muller R, Liu YY & Brent GA (2014) Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* **94**, 355–382.
59. Calonne J, Isacco L, Miles-Chan J, *et al.* (2019) Reduced skeletal muscle protein turnover and thyroid hormone metabolism in adaptive thermogenesis that facilitates body fat recovery during weight regain. *Front Endocrinol* **10**, 119.
60. Thivel D, Metz L, Julian V, *et al.* (2021) Diet- but not exercise-induced iso-energetic deficit induces compensatory appetitive responses. *Eur J Clin Nutr* **75**, 1425–1432.
61. Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, *et al.* (2015) Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **1**, 67–76.
62. Keys A, Brozek J, Henschel A, *et al.* (1950) *The Biology of Human Starvation*, vol. 2. Oxford: University of Minnesota Press. xxxii, pp. 1385.

25. Korkeila M, Rissanen A, Kaprio J, *et al.* (1999) Weight-loss attempts and risk of major weight gain: a prospective study in Finnish adults. *Am J Clin Nutr* **70**, 965–975.
26. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, *et al.* (1990) Patterns of weight change and their relation to diet in a cohort of healthy women. *Am J Clin Nutr* **51**, 1100–1105.
27. Pietiläinen KH, Saarni SE, Kaprio J, *et al.* (2012) Does dieting make you fat? A twin study. *Int J Obes* **36**, 456–464.
28. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, *et al.* (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* **6**, e1000097.
29. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, *et al.* (2004) A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs* **1**, 176–184.
30. Armijo-Olivo S, Stiles CR, Hagen NA, *et al.* (2012) Assessment of study quality for systematic reviews: a comparison of the Cochrane Collaboration Risk of Bias Tool and the Effective Public Health Practice Project Quality Assessment Tool: methodological research. *J Eval Clin Pract* **18**, 12–18.
31. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, *et al.* (2003) Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* **327**, 557–560.
32. van Strien T, Herman CP & Verheijden MW (2014) Dietary restraint and body mass change. A 3-year follow up study in a representative Dutch sample. *Appetite* **76**, 44–49.
33. Kärkkäinen U, Mustelin L, Raevuori A, *et al.* (2018) Successful weight maintainers among young adults-A ten-year prospective population study. *Eat Behav* **29**, 91–98.
34. Roberts SB, Fuss P, Heyman MB, *et al.* (1994) Control of food intake in older men. *JAMA* **272**, 1601–1606.
35. Sares-Jäske L, Knekt P, Männistö S, *et al.* (2019) Self-report dieting and long-term changes in body mass index and waist circumference. *Obes Sci Pract* **5**, 291–303.
36. Van Wye G, Dubin JA, Blair SN, *et al.* (2007) Weight cycling and 6-year weight change in healthy adults: the Aerobics Center Longitudinal Study. *Obesity* **15**, 731–739.
37. Heyman MB, Young VR, Fuss P, *et al.* (1992) Underfeeding and body weight regulation in normal-weight young men. *Am J Physiol* **263**, R250–R257.
38. Kajiooka T, Tsuzuku S, Shimokata H, *et al.* (2002) Effects of intentional weight cycling on non-obese young women. *Metabolism* **51**, 149–154.
39. Moriguti JC, Das SK, Saltzman E, *et al.* (2000) Effects of a 6-week hypocaloric diet on changes in body composition, hunger, and subsequent weight regain in healthy young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **55**, B580–B587.
40. Siggaard R, Raben A & Astrup A (1996) Weight loss during 12 week's ad libitum carbohydrate-rich diet in overweight and normal-weight subjects at a Danish work site. *Obes Res* **4**, 347–356.
41. Anastasiou CA, Yannakoulia M, Pirogianni V, *et al.* (2010) Fitness and weight cycling in relation to body fat and insulin sensitivity in normal-weight young women. *J Am Diet Assoc* **110**, 280–284.
42. Palascha A, van Kleef E & van Trijp HCM (2015) How does thinking in Black and White terms relate to eating behavior and weight regain? *J Health Psychol* **20**, 638–648.
43. Santos I, Sniehotta FF, Marques MM, *et al.* (2017) Prevalence of personal weight control attempts in adults: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **18**, 32–50.
44. de Ridder D, Adriaanse M, Evers C, *et al.* (2014) Who diets? Most people and especially when they worry about food. *Appetite* **80**, 103–108.
45. Hebebrand J & Hinney A (2009) Environmental and genetic risk factors in obesity. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **18**, 83–94.
46. Dulloo AG, Jacquet J, Montani JP, *et al.* (2012) Adaptive thermogenesis in human body weight regulation: more of a concept than a measurable entity? *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes* **2**, 105–121.
47. Leibel RL, Rosenbaum M & Hirsch J (1995) Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *N Engl J Med* **332**, 621–628.
48. Das SK, Moriguti JC, McCrory MA, *et al.* (2001) An underfeeding study in healthy men and women provides further evidence of impaired regulation of energy expenditure in old age. *J Nutr* **131**, 1833–1838.
49. Koehler K, De Souza MJ & Williams NI (2017) Less-than-expected weight loss in normal-weight women undergoing caloric restriction and exercise is accompanied by preservation of fat-free mass and metabolic adaptations. *Eur J Clin Nutr* **71**, 365–371.
50. Dulloo AG & Schutz Y (2015) Adaptive thermogenesis in resistance to obesity therapies: issues in quantifying thrifty energy expenditure phenotypes in humans. *Curr Obes Rep* **4**, 230–240.
51. Nunes CL, Casanova N, Francisco R, *et al.* (2022) Does adaptive thermogenesis occur after weight loss in adults? A systematic review. *Br J Nutr* **127**, 451–469.
52. Casanova N, Beaulieu K, Finlayson G, *et al.* (2019) Metabolic adaptations during negative energy balance and their potential impact on appetite and food intake. *Proc Nutr Soc* **78**, 279–289.
53. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, *et al.* (2008) Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr* **88**, 906–912.
54. Camps SGJA, Verhoef SPM & Westerterp KR (2013) Weight loss, weight maintenance, and adaptive thermogenesis. *Am J Clin Nutr* **97**, 990–994.
55. Lazzar S, Boirie Y, Montaurier C, *et al.* (2004) A weight reduction program preserves fat-free mass but not metabolic rate in obese adolescents. *Obes Res* **12**, 233–240.
56. Johannsen DL, Knuth ND, Huizenga R, *et al.* (2012) Metabolic slowing with massive weight loss despite preservation of fat-free mass. *J Clin Endocrinol Metab* **97**, 2489–2496.
57. Fothergill E, Guo J, Howard L, *et al.* (2016) Persistent metabolic adaptation 6 years after ‘The Biggest Loser’ competition. *Obesity* **24**, 1612–1619.
58. Muller R, Liu YY & Brent GA (2014) Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* **94**, 355–382.
59. Calonne J, Isacco L, Miles-Chan J, *et al.* (2019) Reduced skeletal muscle protein turnover and thyroid hormone metabolism in adaptive thermogenesis that facilitates body fat recovery during weight regain. *Front Endocrinol* **10**, 119.
60. Thivel D, Metz L, Julian V, *et al.* (2021) Diet- but not exercise-induced iso-energetic deficit induces compensatory appetitive responses. *Eur J Clin Nutr* **75**, 1425–1432.
61. Blundell JE, Gibbons C, Caudwell P, *et al.* (2015) Appetite control and energy balance: impact of exercise. *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **1**, 67–76.
62. Keys A, Brozek J, Henschel A, *et al.* (1950) *The Biology of Human Starvation*, vol. 2. Oxford: University of Minnesota Press. xxxii, pp. 1385.



63. Jacquet P, Schutz Y, Montani JP, *et al.* (2020) How dieting might make some fatter: modeling weight cycling toward obesity from a perspective of body composition autoregulation. *Int J Obes* **44**, 1243–1253.
64. Miles-Chan JL & Isacco L (2021) Weight cycling practices in sport: a risk factor for later obesity? *Obes Rev* **22**, e13188.
65. Lakicevic N, Mani D, Paoli A, *et al.* (2021) Weight cycling in combat sports: revisiting 25 years of scientific evidence. *BMC Sports Sci Med Rehabil* **13**, 154.
66. Catenacci VA, Grunwald GK, Ingebrigtsen JP, *et al.* (2011) Physical activity patterns using accelerometry in the National Weight Control Registry. *Obesity* **19**, 1163–1170.
67. Verheggen RJHM, Maessen MFH, Green DJ, *et al.* (2016) A systematic review and meta-analysis on the effects of exercise training versus hypocaloric diet: distinct effects on body weight and visceral adipose tissue. *Obes Rev J Int Assoc Study Obes* **17**, 664–690.

RÉSUMÉ

Un nombre significatif et croissant de personnes "normo-pondérées", présentant un indice de masse corporelle entre 18,5 et 24,9 kg.m², est engagé dans des pratiques de régime pour perdre du poids. Alors que certains travaux de recherche ont suggéré un risque considérable de (re)prise de poids, et notamment de masse grasse, lié à ces pratiques, il y a un réel besoin de mieux déterminer et comprendre les effets d'une perte de poids dans cette population. Les travaux de thèse ont permis d'apporter de nouvelles connaissances sur l'évolution du poids et de la composition corporelle, les adaptations énergétiques et la régulation de la prise alimentaire en réponse à une restriction calorique et un mois de suivi post-interventionnel chez des hommes et femmes normo-pondérés. La perte de poids de 3% et 6% du poids initial a induit une perte de tissus maigres et adipeux, associée à des adaptations sur les deux versants de la balance énergétique (dépense et apports d'énergie). À court terme après l'intervention, la diminution de la restriction cognitive liée à l'alimentation était associée à une reprise de poids, questionnant la durabilité de la mise en place d'un régime. Bien que ce rebond de poids ne fût constitué que de masse maigre, les présents résultats n'écartent pas un risque de reprise de masse grasse à plus long terme. Ainsi, ce travail de doctorat a permis de formuler des premières recommandations pour la population normo-pondérée désirant perdre du poids par un régime et a apporté de nouvelles perspectives dans la caractérisation et la compréhension des effets liés à ces pratiques.

ABSTRACT

A significant and increased number of normal-weight individuals (*i.e.*, body mass index between 18.5 and 24.9 kg.m²) is engaged in dieting practices to lose body weight. While some research suggested a considerable risk of weight (re)gain, and particularly fat mass, related to these practices, there is a real need to better determine and understand the effects of weight loss in this population. The present thesis work provided new insights into the evolution of body weight and body composition, energetic adaptations and regulation of energy intake, in response to calorie restriction and one-month follow-up in normal-weight males and females. The 3% and 6% weight loss generated a loss of lean and adipose tissues, associated with compensatory adaptations on both sides of energy balance (energy expenditure and intake). In the short term after the intervention, the decrease in cognitive restraint related to eating was associated with weight regain, questioning the sustainability of the diet implementation. Although this body weight rebound represented lean mass only, the present results do not avoid a latter risk of fat mass regain. In this way, this doctoral work enabled to formulate first recommendations for normal-weight population desiring to lose body weight through diet and highlighted new perspectives in the determination and understanding of the effects related to these practices.