



Sommaire

Remerciements.....	2
Avant-propos.....	3
Introduction.....	4
A. Survol des thérapies actuelles	6
1. Des thérapeutiques qui fonctionnent ?.....	6
2. Des thérapeutiques qui ne fonctionnent pas ?	7
B. Qu'est-ce que le jeûne ?	9
1. Une redécouverte ?.....	9
2. Le jeûne et l'insuline	10
3. Autres effets et limites	13
C. Quels changements dans notre alimentation et notre mode de vie moderne ont pu favoriser les maladies chroniques non transmissibles ?	15
1. Modification alimentaire ou modification d'aliments ?	15
2. Changement de modes de vie	19
D. L'insuline et les maladies métaboliques.....	20
E. Le rythme circadien et le jeûne intermittent.....	24
F. Revue parapluie des effets du jeûne intermittent chez des patients obèses et/ou diabétiques de type 2 sur le poids, l'IMC, la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun.....	27
1. Introduction	27
2. Méthode	28
3. Résultats.....	30
4. Discussion.....	44
G. Conclusions :	50
Annexe	54
Bibliographie.....	57
Résumé.....	72
Le serment d'Hippocrate.....	73

Introduction

Le diabète de type 2 et l'obésité sont des enjeux majeurs de santé publique(3) dans le monde entier aujourd'hui.

Concernant le diabète de type 2 en France, en 2019, plus de 3.5 millions de personnes sont touchées(4). Et dans le monde, ce sont 463 millions de personnes qui vivent avec cette maladie, selon la fédération internationale du diabète. 592 millions de personnes pourraient en être atteint en 2035 et 700 millions en 2045(5). Son incidence croît dans le monde entier, et à une vitesse plus rapide qu'anticipée (notamment dans les pays d'Europe de l'Ouest(6)).

L'obésité est également un enjeu de santé publique. Mais en tant que facteur de risque d'autres maladies plutôt que par son existence même. 20 % des personnes atteintes d'obésité morbide sont métaboliquement en bonne santé et ont une espérance de vie normale(7). Ceci exclut que le poids soit la cause du syndrome métabolique. Il est un « très gros » facteur de risque. En effet, selon le Dr Willett et son étude de 1990, une prise de poids à partir de l'âge de 18 ans est un facteur déterminant du diabète de type 2(8). Un gain de 20 à 35 kg augmente le risque de diabète de type 2 de 11 300%. Même les gains de poids moins importants peuvent faire augmenter le risque considérablement.

Ainsi, sur des données de 2012 lors de l'enquête ObÉpi, environ 40% des hommes et 47% des femmes diabétiques de type 2 étaient obèses(3).

Le diabète de type 2 et l'obésité font partie des maladies chroniques non transmissibles. Les quatre principales selon l'OMS sont les maladies cardio-vasculaires, les cancers, les maladies respiratoires chroniques et le diabète de type 2.

La pandémie de SARS-CoV-2 n'a fait que souligner leur sinistre importance. Le 30 mai 2020, le « Centre pour le contrôle des maladies et Prévention » américain, a rapporté que parmi les cas de SARS-CoV-2, les co-morbidités les plus fréquentes sont les maladies cardio-vasculaires (32%) et le diabète (30%). Le taux d'hospitalisation est 6 fois plus élevé parmi les patients ayant une co-morbidité. Et la mort est 12 fois plus fréquente chez les patients ayant une co-morbidité (19.5%) que chez ceux qui n'en rapportent pas(1.6%)(9).

Les maladies chroniques non transmissibles ont remplacé seulement très récemment, au milieu du XX^{ème} siècle, la cause principale de mort qu'étaient auparavant les maladies

transmissibles (choléra ou tuberculose notamment) dans les pays développés. En 2011, l'Assemblée générale des Nations Unies déclarait que les maladies non-contagieuses étaient devenues une menace supérieure à celles des maladies infectieuses.

Cette constatation étonnante de la croissance de l'incidence de ces maladies témoigne qu'aucune action d'envergure n'a encore permis d'endiguer cette progression. De nouvelles approches doivent être envisagées. Les actions hygiéno-diététiques efficaces sur le long terme sont capitales à identifier. Alors, pourquoi pas le jeûne intermittent ? Ses effets chez la souris sont très encourageants. Chez l'homme aussi, les études sont prometteuses mais encore en trop faible quantité, sur de trop petit nombre de patients. Néanmoins, j'ai voulu en faire un aperçu orienté sur l'obésité et le diabète de type 2, afin de faire l'état des lieux des preuves scientifiques de l'impact du jeûne intermittent sur l'HbA1c, la glycémie à jeun, le poids, l'insulinémie à jeun et l'IMC chez des patients en surpoids, obèses et/ou diabétiques de type 2. Lorsque j'ai commencé mes recherches, aucune revue parapluie n'avait été faite sur le sujet. Une seule est parue depuis. Avant de présenter mon travail de recherche, voici un tour d'horizon des liens possibles entre l'alimentation, les modes de vie, l'hyperinsulinémie, le jeûne et certaines maladies chroniques non transmissibles.

A. Survol des thérapies actuelles

1. Des thérapeutiques qui fonctionnent ?

Dans ce contexte, de plus en plus de personnes ont recours aux chirurgies de l'obésité. Il existe plusieurs techniques, dont le début du développement date des années 1950. Mais toutes ne se valent pas quant à leurs effets sur le diabète de type 2. Le bypass Roux-en-Y comparé à l'anneau gastrique a montré une diminution significative de l'insulino-résistance en quelques jours(10). Dans cette même étude, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) à 3 ans avait diminuée de 2.9% après le bypass, contre 1.9 % après l'anneau gastrique ($p<0.001$ pour les 2 groupes). Et malgré une perte de poids similaire, 72% (16/22 participants) dans le groupe bypass et seulement 17% (2/12 participants) dans le groupe anneau gastrique ($p=0.001$) ont atteint les critères de l'étude de rémission du diabète de type 2 (dont HbA1c < à 6% et absence de médication anti-diabétique).

Est-ce la chirurgie ou le régime qui fonctionne ? Une étude de 2013, mais seulement sur une toute petite série de patients, conclut que c'est le régime induit par la chirurgie qui permet l'amélioration de l'homéostasie glucidique et non pas la chirurgie elle-même(11). La chirurgie de l'obésité ressemble donc à un régime forcé, qui à l'avantage de durer dans le temps. Et effectivement, 12 ans après une chirurgie de l'obésité de type by-pass gastrique Roux-en- Y, les auteurs Adams et al. ont montré en 2017 que la moitié d'entre eux avait pu obtenir la rémission de leur diabète de type 2, ainsi que de leur hypertension et de leur dyslipidémie(12).

Ainsi, la chirurgie de l'obésité est à la mode. Plus de 40 000 patients sont opérés chaque année. 30 à 50% d'entre eux sont perdus de vue, alors que les risques de carences nutritionnelles et de complications potentiellement graves sont élevés(13).

Ces techniques chirurgicales ne sont pas sans contrainte ni danger. Elles modifient le corps normal, et cela durablement. Les complications peuvent survenir, et le décès n'est pas exclu.

Néanmoins, cet engouement pour la « chirurgie métabolique » se comprend, non seulement par la forte prévalence de l'obésité, par son efficacité, mais aussi surtout, par l'échec à long terme des interventions habituelles.

2. Des thérapeutiques qui ne fonctionnent pas ?

Car un des objectifs prioritaires de la prise en charge du diabétique de type 2 consiste à viser une perte de poids de 5 à 15%. Il est prouvé que cela participe au contrôle glycémique(8,14) voire à une rémission du diabète de type 2(15). Comme dans l'étude DiRECT (*Diabetes Remissions Clinical Trial*) initiée par le professeur Mike Lean de l'université de Glasgow, et professeur Roy Taylor de l'université de Newcastle : 1/3 de rémission du diabète à 2 ans (Optifast de Nestlé 600 kcal par jour, - de 59g/jour d'hydrates de carbone pendant 12 à 20 semaines à l'induction). Mais au quotidien, peu de patients sont capables d'atteindre cet objectif. La technique la plus largement recommandée, la restriction calorique continue fonctionne, mais n'est pas tenable sur le long terme(16,17). Dans l'essai CALERIE (*Comprehensive Assessment of Long-term Effects of Reducing Intake of Energy*), qui a étudié la restriction calorique continue chez des patients non obèses, l'adhérence au régime diminuait au bout de 20 semaines pour aboutir à un plateau(17). Et toutes les interventions habituelles sur le mode de vie pour prendre en charge l'obésité (régimes alimentaires, interventions comportementales, programmes sportifs, traitements médicamenteux) dans différentes combinaisons, n'ont un taux de réussite que de 5 % à 1 an(18). Pire, le traitement de dernière intention du diabète de type 2, l'insuline, participe à la prise de poids des patients(19,20). Cela aboutit au paradoxe que l'insuline aggrave sur ce point la maladie même qu'elle est censée soigner.

Un bon contrôle glycémique est indispensable pour réduire l'incidence et la progression des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral). Mais un traitement trop strict aboutit souvent à une hyperinsulinémie, avec une prise de poids et une augmentation des hypoglycémies(20). Ces deux effets secondaires ont eux-mêmes un impact dans l'apparition des complications macrovasculaires qui sont la première cause de mortalité chez les patients diabétiques de type 2(21). Les études ACCORD, VADT, ADVANCE et UKPDS « 20 ans après » n'ont pas montré que le contrôle glycémique ait réduit la mortalité cardiovasculaire(22). C'est pourquoi aujourd'hui les recommandations sont moins strictes chez les patients plus fragiles(23).

La seule approche thérapeutique médicamenteuse ne semble pas suffire pour empêcher les conséquences du diabète de type 2. Peut-être qu'un nouveau traitement demain y arrivera. En attendant, on peut s'intéresser plus aux causes. Et elles sont connues : nos habitudes hygiéno-diététiques. Elles sont justement la 1^{ère} ligne d'intervention recommandée du diabète de type 2, grade A de recommandation niveau 1(24). Il faut les modifier.

Quelles sont celles efficaces sur le long terme ? Lesquelles seraient acceptables ? Faciles d'accès ? Peu chères ? Ces derniers critères sont importants car ces maladies sont très fortement liées aux conditions socio-économiques.

B. Qu'est-ce que le jeûne ?

1. Une redécouverte ?

Le jeûne est une pratique habituellement associé aux religions ou à la spiritualité qui remonte à plusieurs millénaires.

Il en est fait mention dans le Mahâbhârata, une épopée sanskrite, rédigée plusieurs siècles avant Jésus-Christ. Il est pratiqué pendant le carême chez les catholiques. Les orthodoxes ne comptent pas moins de quatre épisodes de carême dans l'année. Dans le judaïsme, le jeûne est pratiqué sous forme de jours d'abstinence pendant des commémorations ou des deuils. Les musulmans pratiquent le mois du jeûne du Ramadan sous forme de privation de nourriture et de boisson du lever ou coucher su soleil.

Mais le jeûne est aussi connu depuis longtemps pour ses vertus thérapeutiques. Hippocrate, Galien, Avicenne, Paracelse le connaissaient.

Dans les années 1950, le médecin Otto Büchinger en Allemagne, après avoir réussi à soigner des douleurs articulaires grâce au jeûne, ouvre une clinique dédiée à cette pratique.

Qu'est-ce que le jeûne aujourd'hui ?

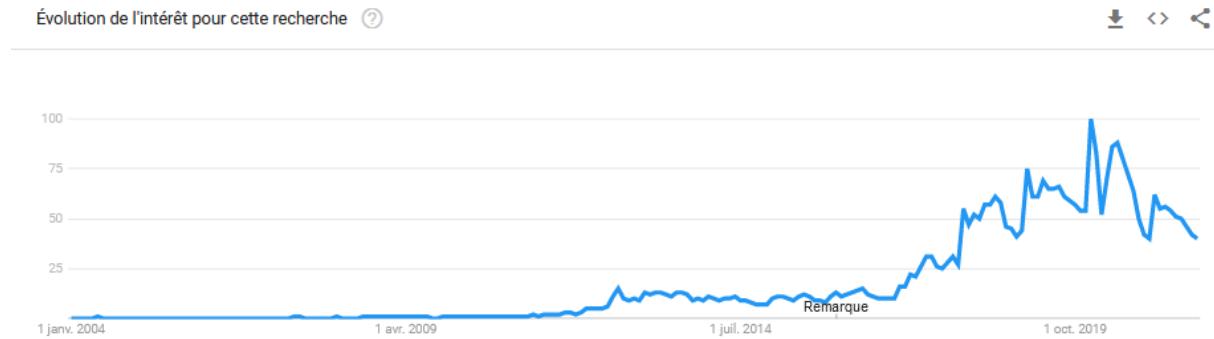
Contrairement à la famine, le jeûne est une privation volontaire de nourriture dans un environnement saturé d'aliments facilement disponibles et peu chers.

Le jeûne intermittent est une phase d'arrêt de nourriture brève. Et il est normalement pratiqué par tous du coucher au « dé-jeûner » du lendemain matin.

Ensuite, cette période de jeûne nocturne va être plus ou moins étendue. C'est une restriction temporelle de la prise alimentaire, sur quelques heures, un ou plusieurs jour d'affilée, généralement inférieur à une semaine. Il n'y a pas de définition précise à ce terme, et c'est justement un problème dans la recherche. Le jeûne ne défini pas le type d'alimentation ensuite consommée(25). Mais on observe qu'il a tendance à en faire baisser la quantité.

Récemment, le jeûne intermittent devient de plus en plus populaire dans le monde (cf Figure 2). En France, il a été popularisé lors de la diffusion du film d'Arte réalisé par Thierry de Lestrade intitulé 'le jeûne, une nouvelle thérapie ?'(26) et en Grande-Bretagne par le documentaire TV du journaliste de la BBC Dr. Michael Mosley « Eat, Fast, Live Longer »(27). S'en est suivi son livre « The Fast Diet », suivi du livre de la journaliste Kate Harrison « The 5 : 2 Diet » basé sur sa propre expérience. Puis en 2016, le canadien néphrologue Dr Jason Fung a écrit « The Obesity Code »(28), puis en 2017, « The Complete Guide to Fasting »(29).

Figure 2 : évolution de la demande de recherche sur Google pour « intermittent fasting » dans le monde de 2004 à 2021(30)



De plus en plus d'études scientifiques prouvent son intérêt, notamment pour la prévention et le traitement des maladies cardiovasculaires métaboliques(31,32), mais pas seulement. Citons par exemple, l'amélioration de la clarté mentale et de la concentration, l'augmentation de l'énergie, l'amélioration de la combustion des graisses, l'augmentation de la longévité, le ralentissement des processus de vieillissement, la réduction de l'inflammation(33).

D'ailleurs, le prix Nobel de médecine de 2016 a récompensé le japonais Yoshinori Ohsumi pour sa découverte des premiers gènes (ATG pour *autophagy-related*) gouvernant l'autophagie en 1993 (34,35). D'autres travaux ont suivi. Ils permettent de commencer à comprendre les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce processus(36,37) qui est très complexe, et bien plus élaboré qu'initialement envisagé(38). Ils sont donc l'objet de recherche intense aujourd'hui.

2. Le jeûne et l'insuline

Le jeûne intermittent fonctionnerait dans le diabète de type 2 de plusieurs façons. Par exemple, en aidant à la perte de poids(39). Ou encore, par sa capacité à entraîner l'autophagie et la mitophagie(33), qui sont essentielles au maintien d'un bon fonctionnement cellulaire, notamment des cellules β -pancréatiques(33,40). Et par l'accroissement du métabolisme de base en période de jeûne(41,42). Mais aussi, par son action insulino-sensibilisante(43) en particulier hépatique.

En effet, la sécrétion d'insuline est déclenchée par la prise alimentaire. Sa sécrétion varie en quantité selon le type d'alimentation, plus forte lorsque l'on consomme des glucides raffinés, et moins importante lorsque l'on mange des aliments gras. Mais elle augmente dans les deux cas.

A l'inverse, la baisse du taux d'insuline est une des conséquences hormonales les plus caractéristiques du jeûne(44). Aussi bien chez les personnes en bonne santé que les personnes diabétiques de type 2 (cf Figure 3 et 4). Moins il y a d'insuline, moins il y a d'insulino-résistance(45,46), et inversement. Par exemple, pour chaque 1 μ U d'augmentation de l'insulinémie à jeun, l'insulino-résistance du patient augmente d'environ 20%(45). De plus, l'insulinémie à jeun est déjà souvent utilisée comme un substitut à la mesure de l'insulino-résistance qu'est l'index HOMA-IR(47) .

Figure 3 : Evolution de l'insulinémie et de la glycémie lors d'un jeûne étendu de 4 jours chez des patients en bonne santé(44)

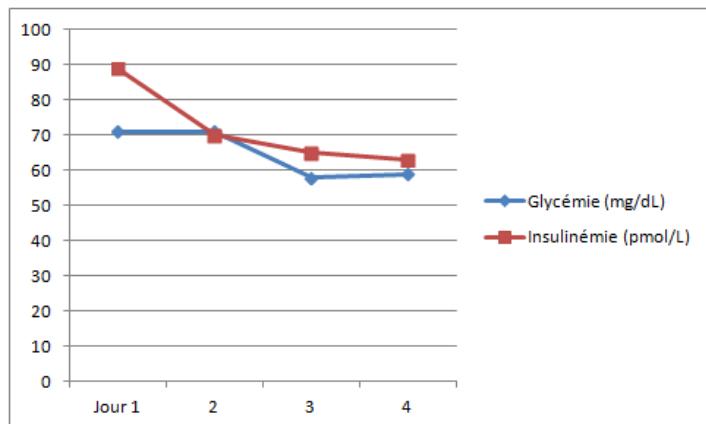
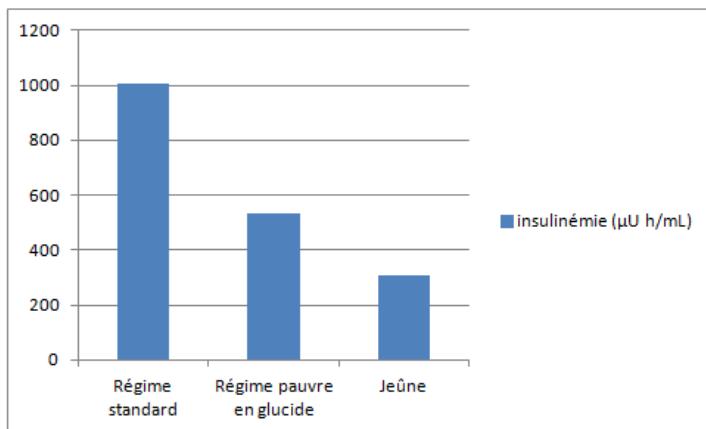


Figure 4 : Evolution comparée de l'insulinémie après 3 jours chez 7 patients diabétiques de type 2 lors d'un régime standard, d'un régime pauvre en glucides et d'un jeûne(48)



Une petite série de cas ($n = 3$) a été publiée par une équipe canadienne en 2018 sur des patients diabétiques de type 2 traités par insulinothérapie. Elle a montré qu'un jeûne intermittent de 24H, trois fois par semaine pendant plusieurs semaines, a permis chez ses patients une diminution rapide des besoins en insuline(49) jusqu'à l'arrêt complet de celle-ci. .

Les conditions requises pour cette rémission ont même été décrite :

- une décroissance de pourcentage de gras dans le foie
- une décroissance de pourcentage de gras dans le pancréas
- mais cela sous la dépendance de la capacité de récupération des cellules β du pancréas(50).

En 2011, Lim et al (51) a permis d'obtenir ces critères en 8 semaines seulement chez 11 patients diabétiques de type 2 obèses (49.5 ± 2.5 ans, IMC 33.6 ± 1.2 kg/m 2) ayant suivi une régime calorique restrictif continue très strict (<600kcal/jour) pendant 8 semaines, dont la récupération complète de l'insulinosensibilité hépatique et la normalisation de la fonction des cellules β -pancréatiques.

Il existe déjà 3 méthodes prouvées scientifiquement qui peuvent mettre le diabète « en rémission » (52) :

- Chirurgie bariatrique pour les obèses morbides(53) et cela permet la rémission du diabète chez la moitié d'entre eux(11,12) douze ans après.
- Régime pauvre en hydrates de carbone initié par des substituts de repas vendu dans le commerce (15) (L'étude DIRECT initiée par le professeur Mike Lean de l'université de Glasgow, et professeur Roy Taylor de l'université de Newcastle 1/3 de rémission du diabète à 2 ans, (Optifast de Nestlé 600 kcal par jour, - de 59g/jour d'hydrates de carbone pendant 12 à 20 semaines à l'induction))

- Le régime très pauvre en calorie (<600 kcal/jour)(54).

Est-ce que le jeûne intermittent pourrait jouer un rôle dans ce sens aussi ?

3. Autres effets et limites

Alors que l'insuline baisse pendant le jeûne, le glucagon va monter. Il est responsable de la compensation de la diminution progressive de la glycémie entre deux repas due à la consommation du glucose par les organes. Cette stabilisation de la glycémie est la conséquence de la glycogénolyse qui est une libération de glucose par le foie. Le système nerveux, par la voie des catécholamines (adrénaline) influence le déstockage du glucose.

Le jeûne fait augmenter l'hormone de croissance (55). Puis son taux diminue très vite dès la reprise alimentaire. Alors que l'hormone de croissance monte durant le jeûne, l'IGF 1 diminue. Ce qui est l'inverse dans l'acromégalie ou le gigantisme.

Le jeûne pourrait modifier la santé à long terme à travers notamment une réduction des risques médierée par l'augmentation cyclique de l'hormone de croissance(56). L'hormone de croissance est utilisée illégalement comme produit dopant « anti-âge »(57). Les effets métaboliques de l'hormone de croissance sont complexes et impliquent notamment la lipolyse, la rétention protéique, et la modification du métabolisme hépatique.

Le jeûne intermittent modifie le microbiote intestinal, amenant à plus de production d'acétate et lactate(58). Il pousse à la transformation de cellules adipeuses blanches en cellules adipeuses brunes, qui produisent une plus grande thermogénèse. Ceci participe à la perte de poids.

De manière générale, le jeûne semble optimiser le métabolisme énergétique et promouvoir la santé(59,60).

Mais comme toute chose, il y a des limites, celles liées notamment au déclenchement du catabolisme.

Certaines limites de la pratique du jeûne se conçoivent facilement avec le bon sens. Les périodes ou états comme l'enfance, l'adolescence, la grossesse, l'allaitement, la dénutrition, l'anorexie, la malnutrition. Mais il en existe peut-être d'autres moins faciles à identifier. Par exemple, quelqu'un ayant déjà subi la faim aurait sans doute plus de difficultés à jeûner.

Il est décrit que le jeûne augmente le risque d'apparition de comportement alimentaire de type boulimique et le syndrome d'hyperphagie incontrôlée(61). Est-ce une causalité ou simplement une corrélation ? Mais comparons le jeûne à un outil(62). Un scalpel par exemple, est un outil qui peut sauver la vie de quelqu'un lors d'une opération, tout comme il peut donner la mort. Tout dépend de l'utilisation qui en est faite. Est-ce le jeûne qui a entraîné le syndrome d'hyperphagie incontrôlée, ou est-ce que dans le syndrome d'hyperpagie incontrôlée le jeûne est utilisé plus souvent qu'une alimentation régulière pour compenser les excès ?

C. Quels changements dans notre alimentation et notre mode de vie moderne ont pu favoriser les maladies chroniques non transmissibles ?

Les gènes ne peuvent pas avoir changé en aussi peu de temps. Les explications scientifiques pour cette pandémie doivent envisager des facteurs environnementaux.

1. Modification alimentaire ou modification d'aliments ?

Parmi les hydrates de carbone, le sucre (ou saccharose) est un aliment dont la consommation a très fortement augmenté au XX^{ème} siècle. La consommation de sucre par personne et par an a été évaluée en France à environ 35 kg, et aux États-Unis à 45 kg environ en 2012 et aurait augmenté encore depuis. Soit une augmentation de plus 25 fois depuis le début du XX^{ème} siècle (cf Figure 1). Les principales sources sont les boissons sucrées.

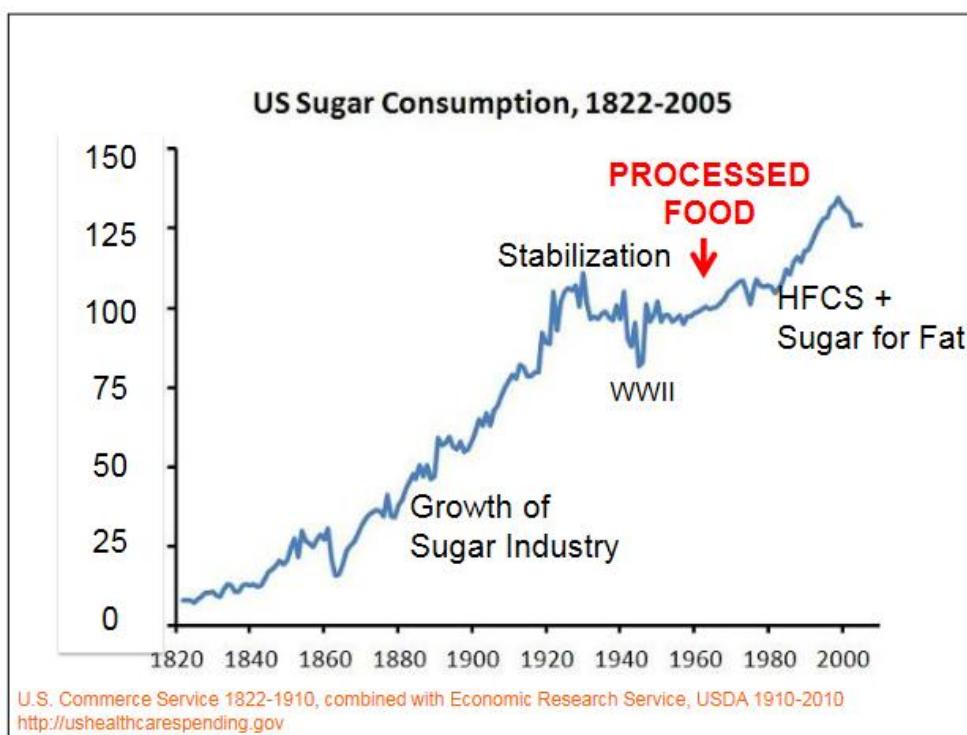


Figure 1 Evolution de la consommation de sucre aux États-Unis du XIX^{ème} au XXI^{ème} siècle et apparition de l'alimentation ultra-transformée(63)

L'American Heart Association recommande de ne pas dépasser 150 kcal par jour pour les hommes, 100 kcal pour les femmes (soit respectivement 9 cuillères à café (36 grammes) et

6 cuillères à café (25 grammes) par jour issues de sucres ajoutés pour une santé cardio-vasculaire optimale(64). Alors que dans les faits, la consommation de saccharose est proche de 100 grammes par jour. Le saccharose est composé environ de 50% de glucose et 50% de fructose.

Le fructose est un glucide simple de la famille des cétoses (ose dont la fonction carboneyle est une cétone) dont la consommation a également fortement augmenté au cours du XX^{ème} siècle. Dans une étude de 2008 sur une population américaine, la consommation moyenne de fructose relevée est de 54.7 g/jour, alors qu'elle était estimée à 37g/jour en 1978(65). Il peut être en grande quantité dans le sirop de maïs lorsqu'il est enrichi en fructose, qui peut en contenir de 40 jusqu'à 90 % (par transformation enzymatique). Le métabolisme du fructose n'est pas du tout similaire à celui du glucose (ose dont la fonction carbonyle est un aldéhyde). Bien qu'ils présentent la même formule brute. Il est connu pour activer la lipogénèse(66), et fait augmenter les triglycérides de manière significativement plus élevée qu'un régime ne contenant que du glucose(67). Inversement, la restriction isocalorique de fructose (en remplaçant le sucre par des féculents) à moins de 4% du total des kcal sur 10 jours chez des enfants de 9 à 18 ans, a permis de passer de 7.2% à 3.8% de graisses hépatiques ($p<0.01$)(67).

L'industrialisation de l'alimentation a favorisé l'émergence de l'utilisation du sirop de maïs. Il est moins cher que le sucre de canne et remplace souvent celui-ci dans les aliments industriels(68). Il a aussi l'avantage, par exemple, d'éviter les brûlures de congélation (parties asséchées des aliments congelés), et est donc très souvent utilisé dans les aliments congelés.

Les fibres (famille des hydrates de carbone) non plus ne sont pas de bonnes candidates à la congélation. Elles sont retirées des farines raffinées, par extraction du son. Les fibres sont le plus souvent délaissées par l'industrie agro-alimentaire afin d'augmenter la durée de vie des aliments transformés et d'améliorer leur présentation (texture plus lisse notamment)(69). En un siècle en France, sa consommation est passée de 30/35 grammes par jour à 17.5 grammes/jour actuellement. L'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire recommande de retourner à 30 à 35 grammes par jour dans son actualisation des repères du Programme National Nutrition Santé de 2016(70). Et cela, bien que les fibres n'aient pas de valeur nutritionnelle en apparence. Les fibres alimentaires typiques incluent cellulose, hemi-cellulose, β -glucan, pectine, mucilage, gomme et lignine. De nouvelles fibres sont continuellement découvertes dans différentes sources(71). Elles participent à alimenter le microbiote intestinal, à la sensation de

satiété, à la régulation du transit, de la glycémie et du poids. Mais aussi, à la protection contre le cancer du côlon, celui du sein, à protéger contre la diverticulose, contre les maladies cardio-vasculaires et contre le diabète de type 2(70). Plusieurs mécanismes semblent impliqués dans la réduction de ces risques lors d'une alimentation riche en fibres, et ne sont pas entièrement connus d'ailleurs. L'accélération du transit intestinal, qui peut diminuer l'exposition du côlon aux cancérogènes potentiellement présents dans les selles. La production d'acides gras à chaîne courte (acides acétiques (C2), propioniques (C3) et butyriques (C4)), par l'action du microbiote, dotés de propriétés anti-inflammatoires et anti-prolifératives. La diminution des concentrations dans le sang d'hormones et facteurs de croissance qui jouent un rôle dans la prolifération cellulaire. La réduction de la sécrétion d'insuline et de l'insulino-résistance(72).

Les micronutriments aussi diminuent avec le raffinage des céréales. C'est dans le germe extrait que l'on retrouve plusieurs nutriments essentiels : vitamine E, vitamine B9, phosphore, vitamine B1, zinc, magnésium, acides gras essentiels. Les micronutriments pourraient aussi être en moins grande quantité dans nos fruits et légumes qu'avant. Une étude américaine a montré un déclin significatif, entre 1950 et 1993, sur 43 aliments pour les protéines (-6%), le calcium(-16%), phosphore (-9%) et le fer (-15%), la vitamine B2 (-38%) pour les valeurs médianes(73). De manière générale, la culture agricole biologique semble permettre une production végétale plus riche en matières sèches et antioxydants(74).

La carence en oméga-3 est prouvée être liée à l'obésité(75). Mais rien n'est simple. Dans une méta-analyse de la Collaboration Cochrane, les auteurs concluent que la supplémentation en oméga-3 issus des huiles de poisson, ou de la consommation de poisson, ne réduit pas le risque de maladie cardiaque, d'AVC ou de décès. Alors qu'augmenter la consommation de végétaux ou d'huiles riches en acide alpha-linoléique peut modérément protéger contre les accidents cardiovasculaires ou les arythmies(76). Ceci montre la complexité du sujet, et souligne l'importance de continuer les recherches.

La diète méditerranéenne, classée en 2010 au patrimoine culturel immatériel de l'humanité, est un modèle alimentaire. Elle est composée notamment de beaucoup de fruits, légumes, céréales complètes, et est naturellement riche en oméga-3 (77). Et pour ceux qui la pratiquent, cette diète est sans conteste un régime préventif des maladies cardio-vasculaires et du diabète de type 2(78). Mais consommés non biologiques, les légumes et fruits vont significativement augmenter la prise de pesticides(79). La plupart des pesticides sont des agents confirmés ou suspectés d'être des perturbateurs endocriniens. Et cela pourrait expliquer pour-

quois des études épidémiologiques montrent une incidence du surpoids, d'obésité, de syndrome métabolique et de cancer plus faible lorsque la consommation d'aliments biologiques augmente(80). Malheureusement, certaines populations issues du bassin d'origine de cette diète se mettent à oublier, ou négliger leurs habitudes. C'est le cas en Grèce ou dans le sud de l'Italie, et l'on voit un développement inquiétant de l'obésité, et du diabète de l'enfant et de l'adolescent(81).

L'alimentation ultra-transformée ressort gagnante de la perte des repères nutritionnels traditionnels. Le fléau actuel et mondial est celui de l'alimentation ultra-transformée(82,83), qui augmente la mortalité toutes causes confondues et la mortalité par maladie cardio-vasculaire.

Les protéines pourraient également jouer un rôle sous-estimé dans l'obésité. C'est l'hypothèse de deux chercheurs australiens, les professeurs Stephen Simpson et David Raubenheimer : l'hypothèse du levier par les protéines (*« the protein leverage hypothesis »*). Cette hypothèse dit que les êtres humains priorisent la consommation des protéines sur les autres composés. Cela au point d'une surconsommation alimentaire et énergétique au-delà des besoins, si la nourriture disponible est trop faiblement concentrée en protéines.

L'effet de levier des protéines est démontré chez l'animal et chez l'homme. Mais leur hypothèse est que ce serait cet effet de levier, dans un environnement alimentaire trop faible en protéines, qui participerait à l'explication de l'épidémie d'obésité. Certains pensent que c'est le lien manquant entre l'alimentation ultra-transformée et la prévalence de l'obésité. Car la production des protéines coûtent plus cher que le sucre de maïs ou l'huile de tournesol.

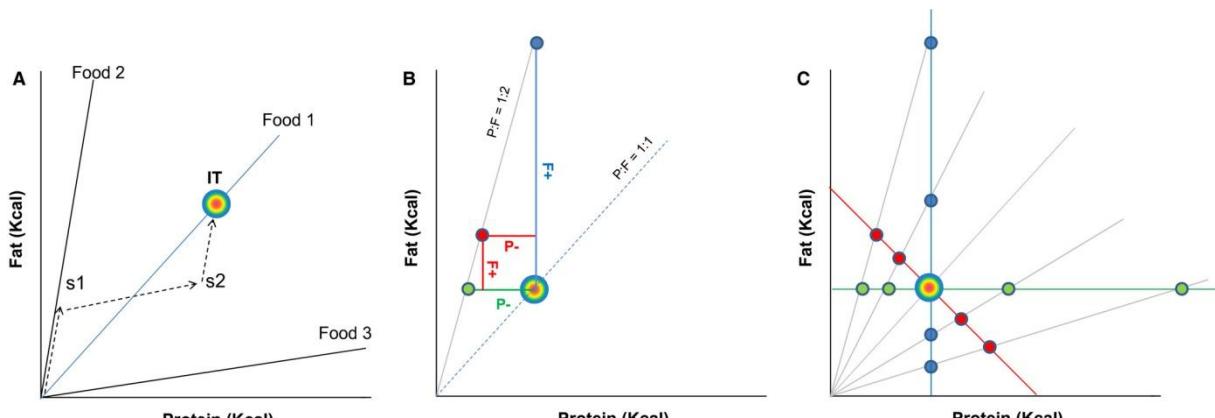


Figure 2 Protein Leverage Hypothesis

2. Changement de modes de vie

En France, comme dans l'ensemble des pays industrialisés, les habitudes alimentaires ont beaucoup plus changé au cours des 50 dernières années qu'au cours des siècles précédents (Hercberg 1996).

Voici quelques changements sociétaux des modes d'alimentation :

- l'augmentation des comportements de grignotage(84) (85),
- des repas pris loin de chez soi(86),
- des repas en restauration rapide(86),
- augmentation de l'alimentation ultra-transformée(83)
- augmentation des portions alimentaires (87)
- l'allongement de la fenêtre d'alimentation.
- De nouveaux aliments dans la composition des repas
- Disparition de certains aliments

L'amélioration des conditions socio-économiques, les progrès technologiques, les changements sociologiques (travail des femmes, fréquence des familles monoparentales, dé-cohabitation des générations, urbanisation), la « société de consommation » (disponibilité et accessibilité alimentaire inédite avec forte pression de la communication), le changement des modes de consommation(88).

Il est déjà connu que la privation de sommeil et/ou des habitudes de sommeil altérées peuvent avoir des conséquences sur la santé, entraînant une série de maladies qui ont souvent une composante immunitaire.

D. L'insuline et les maladies métaboliques

L'obésité et le diabète de type 2 font partie du syndrome métabolique.

Le syndrome métabolique regroupe des anomalies biologiques ou physiques qui prises isolément ne constituent pas une maladie. Il est très intéressant de noter qu'il existe de multiples définitions de ce syndrome métabolique. Le lien entre toutes ces maladies n'a pas encore été identifié mais semble en lien avec l'insulino-résistance.

Une étude a montré que la prévalence du syndrome métabolique en France est estimée à 22.5 % chez les hommes et 18.5 % chez les femmes en 2003(89). Aux États-Unis en 2018 une étude a estimé que seulement 17.6% de la population américaine présente une santé cardio-métabolique optimale. C'est-à-dire ayant une glycémie à jeun <1.00g/L, HbA1c < 5.7%, tour de taille <102/88 cm pour les hommes/femmes, tension artérielle <120 mmHg de systolique et < 80 mmHg de diastolique, triglycérides ><1.50 g/L et HDL cholestérol ≥ 40/50 mg/dL pour les hommes/ les femmes.

20 % des personnes atteintes d'obésité morbide sont métaboliquement en bonne santé et ont une espérance de vie normale(7). A contrario, les patients de poids normaux sont de plus en plus souvent atteints par le diabète de type 2(90).

Cela pourrait être dû au fait qu'être maigre à l'extérieur et gras à l'intérieur(91) augmente le risque d'être métaboliquement malade, d'où la pertinence de la mesure du périmètre abdominal. Mais une étude a montré que c'est la quantité de gras dans le foie qui est le meilleur marqueur du dérangement métabolique dû à l'obésité(92).

Inversement, la croissance de la quantité totale de tissu adipeux sans augmentation du gras intra-hépatique n'est pas associée au syndrome métabolique(93).

Hors, l'insuline est une hormone anabolisante, mitogénique et anti-apoptotique (94,95). L'insuline permet de stocker l'énergie sous forme de glycogène. Mais nous n'avons à tout moment qu'à peine pour une journée complète en cas de forte activité. Une fois les réserves de glycogène complètes, le sucre est stocké sous forme de graisse saturé dont 98% sous forme d'acide palmitique.

Les adipocytes ont une capacité limitée à stocker les excès plasmatiques d'acides gras libres, ce qui résulte au dépôt de graisse ailleurs dans le foie, les muscles squelettiques ou le muscle cardiaque, contribuant à l'insulino-résistance dans ces tissus(96).

L'hyperinsulinémie est un excès de sécrétion d'insuline dans le sang, en réponse à l'alimentation ou à une charge glucidique(97–99).

Est-ce que l'hyperinsulinémie prédit le diabète de type 2 indépendamment de l'insulinorésistance ? La réponse n'est pas connue. Mais il y a des éléments qui suggèrent que l'hyperinsulinémie en soi peut être le premier problème métabolique et pas seulement la conséquence de l'insulino-résistance(100–107).

L'hyperinsulinémie chez des patients normoglycémiques adultes est un facteur de risque indépendant de détérioration métabolique vers l'intolérance au glucose, et pourrait aider à identifier les sujets en apparence sains à risque augmentée de diabète de type 2(108).

L'hyperinsulinémie précède l'hyperglycémie l'hypertension et les maladies coronaires(109–111).

Le dosage de l'insulinémie est très souvent utilisé comme une mesure de substitution de l'insulino-résistance. Le dosage de l'insulinémie est prédictif du diabète de type 2 dans différentes populations(112). Et justement, le taux d'insuline à jeun aussi est corrélé au syndrome métabolique mais pas à l'obésité. Les souris génétiquement incapables d'une hypersinsulinémie prolongée ou celles qui n'ont pas de récepteurs à insuline sur leurs cellules adipeuses sont protégées d'une obésité induite par l'alimentation(113). L'injection périphérique d'insuline chez les rongeurs, même sous régime calorique restrictif afin d'éviter une prise de poids excessive, augmente leur adiposité(114).

Chez l'homme, la sécrétion insulinaire génétiquement déterminée prédit fortement le poids, alors que le poids ne prédit pas le taux de sécrétion d'insuline selon une étude randomisée mendélienne bidirectionnelle(115).

Les traitements médicamenteux qui font diminuer l'insuline, font aussi maigrir(113). Alors que ceux qui font augmenter la sécrétion d'insuline (ou l'insuline elle-même, dans le traitement du diabète de type 2), causent une prise de poids chez l'homme(19).

La mortalité par cancer a été plus élevée de manière significative en cas d'hyperinsulinémie ($\geq 10 \mu\text{U/mL}$) qu'en cas d'insulinémie normale chez les patients non diabétiques obèses ou non sans antécédent de cancer(116).

Toutes les cellules du corps possèdent des récepteurs à l'insuline et sont plus ou moins sensibles à l'insuline, toutes les cellules ont une forme de réponse à l'insuline. La résistance à

l'insuline se traduit par une diminution des la capacité de l'insuline à stimuler ces cibles cellulaires associée à une hyperinsulinémie.

Dans de très rares cas cette résistance à l'insuline est due à une altération de son récepteur liée à une mutation génétique (lépréchaunisme, syndrome d'insulinorésistance de type A, syndrome de Rabson Mendenhall) entraînant des insulinorésistances très sévères(117).

L'insuline a des effets vastes (cf Figure 3)

- Glycogénolyse (muscles et foie)
- Lipogenèse (foie et ± tissu adipeux)
- Synthèse protéique (toutes cellules)
- Transport du glucose (muscle et tissu adipeux)
- Expression des gènes (toutes cellules)
- Apoptose (toutes cellules)
- Synthèse d'ADN (toutes cellules).

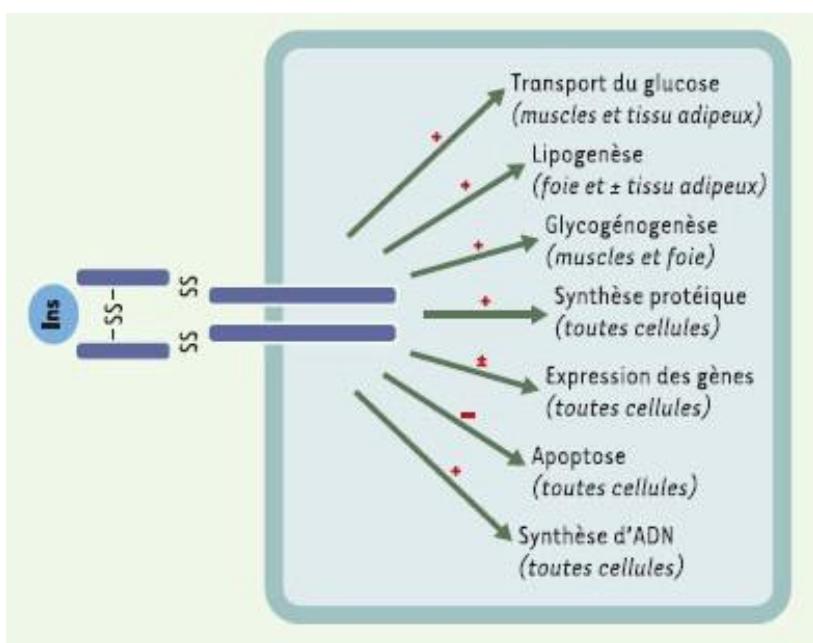


Figure 3 Effets pléiotropes de l'insuline. En se fixant sur son récepteur spécifique, l'insuline exerce ses effets dans de nombreux tissus, ses trois principaux tissus cibles étant le foie, le tissu adipeux et les muscles(115).

Voici une liste de maladies qui seraient liées à l'insulino-résistance(118), c'est l'hypothèse de Ben Bickman dans son livre Why we get sick(119).

- diabète de type 2
- obésité (97,98,114)
- HTA
- syndrome métabolique(120)
- syndrome des ovaires polykystiques (121,122)
- maladie d'Alzheimer(123)
- acné(124)
- cancer(94)
- troubles érectiles
- stéatose hépatique
- pancréas gras
- hypercholestérolémie(125)
- artériosclérose

Cette liste de maladie se comprend mieux au regard des effets pléiotropiques de l'insuline.

L'insuline circule à l'ordre de grandeur de la nanomole par litre(10^{-9} L). Le laboratoire Biomnis donne comme valeurs de référence à jeun un taux d'insulinémie de 2 à 20 mU/L(126).. Dans certaines études, le taux fixé est à 10 mU/L. Le Docteur Ben Bikman propose de ne pas dépasser 6 mUI/L pour éviter de devenir insulino-résistant.

E. Le rythme circadien et le jeûne intermittent

Le rythme circadien regroupe tous les processus biologiques cycliques d'une durée d'environ 24 heures. Les horloges biologiques sont le siège de manifestations rythmiques qui persistent en situation d'isolement (prouvant ainsi leur nature endogène) avec une période proche de 24 heures (horloge circadienne). Elles sont entraînées à 24 heures précises par divers synchroniseurs externes, en particulier le cycle jour-nuit(127).

Le rythme circadien joue sur de nombreux mécanismes biologiques, physiologiques et comportementaux de l'être humain (rythme veille/sommeil, variations de la vigilance, température corporelle, circulation sanguine, niveau de production de l'hormone de croissance, poussée des cheveux, métabolisme cellulaire, niveau de cortisol).

Des études ont montré une association entre la santé cardio-métabolique et le rythme circadien. Elles suggèrent qu'un fonctionnement robuste du rythme circadien pourrait réduire le risque de maladies cardio-vasculaires(31). Alors qu'il est déjà bien connu que la lumière est un régulateur du rythme circadien, l'heure des repas émerge de plus en plus comme un facteur régulateur de l'horloge biologique. Les auteurs de cette étude, Panda et Malkani 2017(31) ont découvert qu'imposer un jeûne intermittent, avec une prise alimentaire sur moins de 12H chaque jour, exerce de multiples bénéfices cardio-métaboliques. Le jeûne intermittent prévient les excès de prise de poids, amélioration du sommeil, et atténue la détérioration des performances cardiaques dûe à l'âge ou au régime alimentaire.

Une autre étude a montré que la mélatonine administrée avant un repas tardif, améliore la tolérance au glucose, améliore l'insulino-sensibilité et réduit les triglycérides post-prandiaux.(128) Cette étude pourrait avoir des implications notamment pour les travailleurs de nuit qui ont une diminution de production de la mélatonine dûe à l'exposition artificielle lumineuse nocturne. Car chez les travailleurs de nuit, ou chez les patients atteints de troubles du sommeil, la perturbation de leur rythme circadien est bien connu pour être associé à un risque plus élevé d'une intolérance au glucose et de diabète de type 2(129–131).

Des études chez le rat ont montré une relation inverse dans l'interaction insuline-mélatonine : une augmentation des taux de mélatonine amène à une baisse de la sécrétion d'insuline et vice-versa(132). Elle est le plus élevée la nuit. Tandis que l'insuline est plus élevée la nuit.

vée le jour et baisse la nuit. Les interactions mélatonine-insuline sont régis par les catécholamines, particulièrement la norépinéphrine, et jouent un rôle important dans le métabolisme glucidique.

« Les horloges » moléculaires circadiennes agissent ensemble pour promouvoir la prise d'énergie durant la phase d'éveil des organismes(133). Cela implique l'horloge centrale dans les noyaux supra-chiasmatiques de l'hypothalamus qui se synchronisent avec le cycle solaire jour-nuit et les horloges secondaires localisées dans d'autres régions hypothalamiques et du tronc cérébral. Les rythmes des hormones métaboliques, de la circulation des nutriments, et des signaux neuronaux transmettent des signaux aux organes périphériques qui leurs permettent d'anticiper la période de prise alimentaire et la période de jeûne et favorisent la réponse métabolique appropriée.

Donc, un des modes d'action de la restriction temporelle alimentaire passe par un alignement correct avec les phases d'activités des organismes.

La restriction temporelle alimentaire pourrait aussi aider à la régulation du poids corporel à travers l'augmentation de la phase de jeûne journalier. Cette augmentation de la phase de jeûne journalier favorise la mobilisation des acides gras libres, augmente l'oxydation de la graisse, et la production de cétones(134).

Un autre mode d'action semble être de modifier le métabolisme de l'hôte en modifiant le microbiote intestinal vers un moins obésogène(135). Il est déjà connu que les humains ou souris obèses ont un microbiote intestinal différent des sujets contrôles de poids normaux. En particulier, l'obésité est associée à une réduction des bactéries de l'embranchement des Bacteroïdes et une augmentation des bactéries de l'embranchement Firmicutes. Il existerait une variation diurne dans plusieurs familles de bactéries qui sont impliquées dans l'absorption des nutriments quand les animaux sont nourris d'un régime riche en graisse(136). Dans l'étude de Panda et al.(133), la restriction temporelle alimentaire restaure la variation des bactéries de la famille des Lactobacillus et Ruminococcaceae, qui pourraient protéger contre les conséquences métaboliques de l'obésité.

Il y a l'hypothèse chronobésité(137) : le rôle du rythme circadien dans l'épidémie d'obésité. Cette revue essaye d'élaborer des explications bidirectionnelles entre le système circadien et le métabolisme et expliquer comment la perturbation de l'horloge corporelle par

le travail en 3/8, changement de longitude, ou consommation sans arrêt d'alimentation riche en calories peut avoir un effet détériorant sur le métabolisme en contribuant à l'obésité.

F. Revue parapluie des effets du jeûne intermittent chez des patients obèses et/ou diabétiques de type 2 sur le poids, l'IMC, la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun.

1. Introduction

Pourquoi faire une revue parapluie ?

L'augmentation de la masse de données en recherches scientifiques a conduit à la pratique d'une recherche dite secondaire, les revues systématiques. En 2010, une étude a estimé que 11 revues systématiques étaient publiées chaque jour(138), et ce nombre a certainement augmenté depuis. Et parce qu'il y a de plus en plus de revues systématiques disponibles, l'étape suivante est de faire une recherche dite tertiaire, que sont les revues parapluies (en anglais : *umbrella reviews*). Ces travaux peuvent être appelé aussi : aperçus de revues, revues de revues, résumés de revues systématiques ou synthèses de revue systématique (en anglais : *overviews of reviews, reviews of reviews, a summary of systematic reviews, a synthesis of reviews*).

Le nombre de revues systématiques depuis 10 ans dans Pubmed est de 177 174 résultats, avec une courbe en accélération.

Dans cette même base de données, sous forme de revue systématique ces 10 dernières années, les nombre de résultats pour les mots-clés suivants sont :

- « intermittent fasting » 1381 résultats
- « intermittent fasting » AND « type 2 diabetes » : 560 résultats
- « intermittent fasting » AND “obesity” : 271 résultats

L'objectif de cette recherche est de montrer l'état des connaissances scientifiques dans une revue parapluie de l'effet du jeûne intermittent sur le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), la glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et l'insulinémie à jeun chez des patients obèses et/ou diabétiques de type 2 afin d'obtenir une vue d'ensemble et en tirer des conclusions utiles basées sur les preuves.

2. Méthode

Cette revue parapluie a été écrite en suivant la traduction française des lignes directrices PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*)(139) combinée à l'article de méthodologie « synthèse des revues systématiques » (titre original « *summarizing systematic reviews* »), de l'auteur principal Edoardo Aromataris, paru en septembre 2015 dans le « journal international des soins de santé basé sur la preuve »(traduction par le rédacteur du titre original « *international journal of evidence-based healthcare* »)(140). Le protocole de cette recherche a été validée par la commission « recherche et thèse du département de médecine générale » de la faculté de médecine de Marseille le 23/03/2021(cf annexe), et est disponible uniquement sur le serveur privé de l'université d'Aix-Marseille. Il n'y pas de protocole public en ligne ni de numéro d'enregistrement.

1. Stratégie de recherche :

- a. Critères d'inclusion : recherche des revues systématiques jusqu'à décembre 2020, comparant le jeûne intermittent (quelque soit sa forme) à un autre régime, chez des patients en surpoids, obèses et/ou diabétiques de type 2, sans limite de taille ni de temps, en anglais ou en français, ayant au moins comme objectif de mesurer le poids. Les autres variables IMC, HbA1c, glycémie à jeun et insulinémie à jeun seront relevés si mesurées.
- b. Critères d'exclusion : date postérieure au 31 décembre 2020, études sur les enfants, autre type d'étude que revue systématique, IMC < 25, diabétique de type 1, recherche animale, autre langue que l'anglais ou le français, texte complet non disponible pour l'analyse en texte entier.
- c. Bases de données : Pubmed, Embase, Cochrane library (n=3).
- d. Sélection des mots-clés pour la recherche : en anglais "*intermittent fasting*", "*time restricted feeding*", "*meal skipping*", "*alternate day fasting*", "*reduced meal frequency*", "*food timing*", "*periodic fasting*", "*intermittent energy restriction*", "*systematic review*", "*glycated hemoglobin*", "*fasting glucose*", "*weight*", "*fasting insulin*", "*BMI*".
- e. Equation de recherche : ("Intermittent fasting" OR "time restricted feeding" OR "meal skipping" OR "alternate day fasting" OR "reduced meal frequency" OR "food timing" OR "periodic fasting" OR "intermittent energy restriction")

AND (“*systematic review*”) AND (“*glycated hemoglobin*” OR “*fasting glucose*” OR “*weight*” OR “*fasting insulin*” OR “*BMI*”).

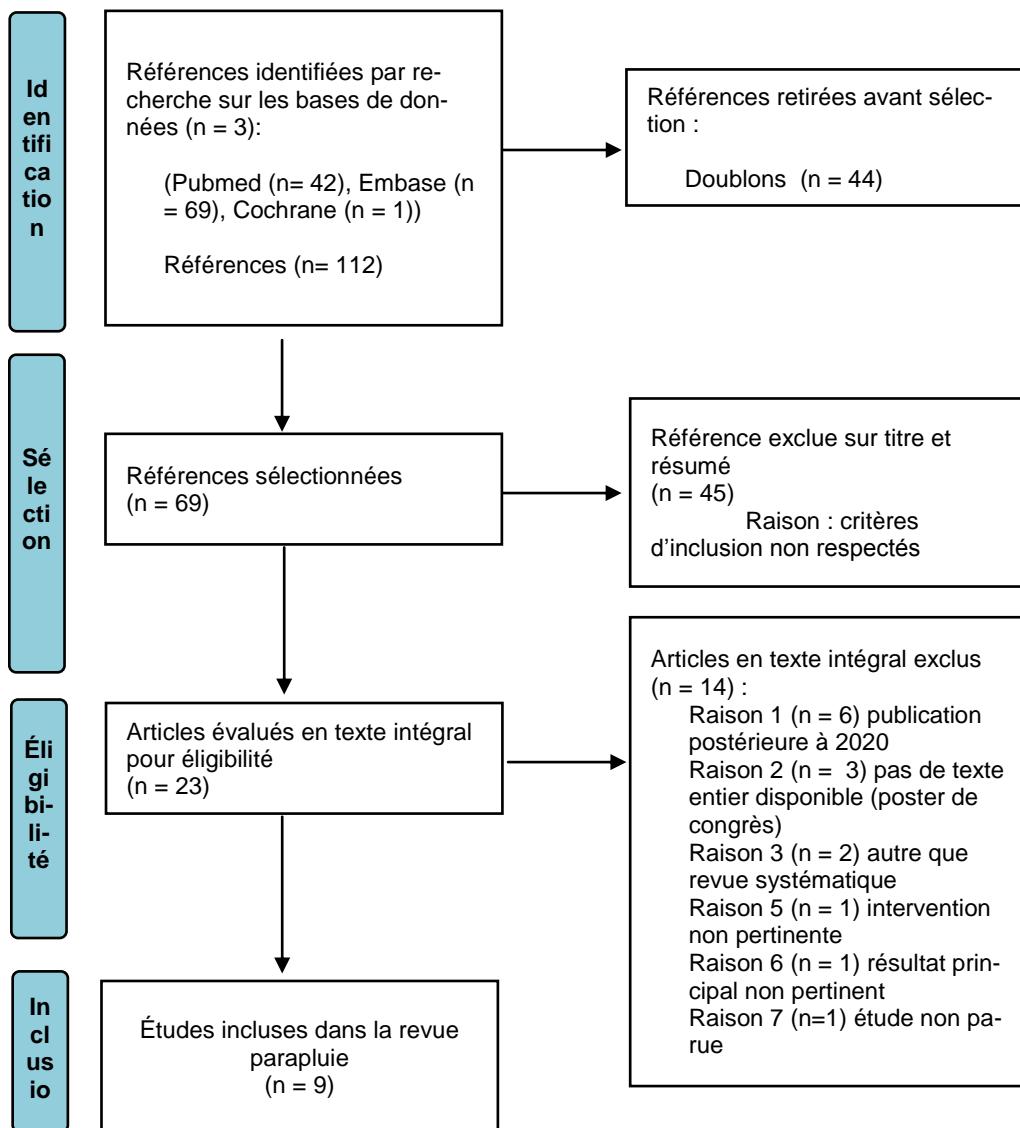
2. Sélection des études : Sélection des articles sur titre, puis résumé en double lecture, puis sur texte intégral en simple lecture avec l'aide du logiciel de gestion de revue systématique en ligne Covidence.
3. Extraction des données : Recueil des variables par méthode d'extraction libre en simple lecture avec l'aide du logiciel en ligne Covidence.
4. Liste des variables :
 - a. Informations générales : Titre de l'étude ; Auteur principal ; Nom du journal ayant fait paraître la revue ; Année de publication ; Pays d'origine de l'étude
 - b. Méthode : but de l'étude ; source de financement de la revue systématique ; conflits d'intérêts des auteurs ; période de recherche couverte ; langue de recherche ; noms et nombre de base de données ; description de la population cible ; critères d'inclusion ; critères d'exclusion ; types d'intervention ; types de contrôle ; objectif principal et métrique de quantification du résultat principal ; objectifs secondaires
 - c. Résultats : types d'études incluses ; nombre d'études incluses ; pays dont sont issus les études incluses ; durée des études incluses ; nombre total de participants dans chaque revue systématique ; période couverte par les études incluses pour l'évolution du poids ; tableau récapitulatif de la population avant l'intervention ; tableau des résultats ; % de perdus de vue et caractéristiques si disponibles ; instrument utilisé pour l'évaluation de biais dans l'étude initiale ; instrument utilisé pour évaluer la qualité des études sélectionnées ; conclusion générale de l'étude ; remarques sur l'étude
5. Méthode d'évaluation de la qualité méthodologique et des risques de biais :
 - a. Critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses(141)
6. Analyse complémentaire : aucune prévue a priori.

3. Résultats

a. Sélection des études :

112 revues systématiques ont été identifiées le 05/09/2021 (date de dernière recherche) (Pubmed : 42 études ; Embase : 69 études ; Cochrane 1 étude. 44 doublons ont été retirés. Soit 69 études importées dans Covidence. 45 études exclues après lecture du titre et du résumé. 23 études évaluées sur texte entier pour éligibilité dont 14 exclues. Soit 9 revues systématiques sélectionnées au final. Les revues systématiques incluant des patients à poids normaux ont été volontairement exclues afin d'homogénéiser les résultats et les rendre plus facilement extrapolables à une population particulière.

b. Diagramme de flux PRISMA :



Thèse de médecine générale de Camille Faillé

Tableau 1 Caractéristiques des revues systématiques incluses. Partie 1 Généralités

Auteur principal et auteur de publication (Ref.)	Davis et al (142)	Heidland et al.(143)	Alhamdan et al.(144)	Harris et al.(145)	Harris et al.(146)	Cioffi et al.(147)	Rynders et al.(148)	Lima et al (149)	Welton et al.(150)	Vitale et al(151)
Titre de l'étude	Intermittent energy restriction and weight loss: a Systematic review	Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months	Alternate-day versus daily energy restriction diets : which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis	Short-term intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults : a systematic review and meta-analysis	Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults : a systematic review and meta-analysis	Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss	Impact of intermittent fasting on body weight in overweight and obese individuals	Intermittent fasting and weight loss	The Effects of Intermittent Fasting on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review	
Période de recherche couverte	Jusqu'à janvier 2015	Jusqu'au 30/04/2016	Janvier 2000 jusqu'à septembre 2015	Jusqu'à octobre 2016	Jusqu'à novembre 2015	Jusqu'au 31 mai 2018	Non mentionnée	Entre 2015 et 2019	Du 1er janvier 2000 jusqu'au 1er juillet 2019	Du 1er janvier 2000 jusqu'au 1er février 2020
Année de publication	2016	2016	2016	2017	2018	2018	2019	2019	2020	2020
Nombre du journal ayant fait paraître la revue	European Journal of Clinical Nutrition	Nutrients	Obesity Science & Practice	Obesity reviews	Joanna Briggs Institute Database of Systematic Reviews and Abstracts	Journal of Translational Medicine	Nutrients	Revista da Associação Médica Brasileira	Canadian Family Physician	Metabolic Syndrome and related Disorders
Nombre et nom de bases de données cherchées	CINAHL, Embase, PubMed, PsycINFO, Cochrane et Scopus (n=6)	Pubmed, Embase, Cochrane Library (n=3)	Pubmed (n=1)	Pubmed, Embase, Cochrane, CINAHL, PsychINFO (n=5)	Pubmed, TRIP, Cochrane, Embase, CENbase, CINAHL (n=5)	Pubmed, TRIP, Cochrane, Embase, CENbase, CINAHL (n=7)	Pubmed (n=1)	Science Direct, Pubmed, BVS (n=3)	Medline et Embase (n=2)	PubMed, CINHAL, Medline (n=3)
Source de financement	Aucun mentionné	Aucune mentionnée	L'auteur principal déclare être financé par une bourse universitaire de la mission culturelle d'Arabie Saoudite.	Aucune mentionnée	Aucune mentionnée	Aucune mentionnée	Aucune mentionnée	Aucune mentionnée	Aucune mentionnée	Aucune mentionnée
Conflit d'intérêts	Aucun déclaré	Aucun déclaré	ADF studies were all grant funded and VLCD studies were industry funded	Aucun déclaré	Aucun déclaré	Aucun déclaré	Aucun déclaré	Aucun déclarée	Aucun déclaré	Aucun déclaré
Pays d'origine de l'étude	Australie	Australie	USA	UK	Italie	USA	Brésil	USA	USA	Anglais
Langue de recherche	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais	Anglais

Thèse de médecine générale de Camille Faillé

Tableau 2 Caractéristiques des revues systématiques incluses. Partie 2

Source	Population	Type d'études incluses	Type de jeûne intermittent	Type de comparaison	Sexe moyen	Durée du jeûne intermittent	Nombre d'études incluses	Nombre total de participants	Perdus de vue	Répartition macronutriments
					Poids ou IMC moyen					
Davis et al. (142)	Adultes en surpoids ou obèses IMC > ou = à 25, TT > 80 cm F > 94 cm H 2 études avec patients DT2 en surpoids ou obèses	Etudes randomisées contrôlées (n=4) et études cliniques contrôlées(n=4)	2 JA 3 = 2 à 4 jours d'affilées de jeûnes par semaine 1 = 3 cycles de 5 sem de jeûne suivi de 5 sem ad libitum 1 : 1 sem JI en alternance avec 1 sem alim normale	restriction calorique quotidienne continue	83 % de femmes 34.3 à 61.8 ans 77.5 kg à 104.8 kg	5 sem à 12 mois avec un suivi max à 18 mois	8	390 (min 20, max 107) (194 JI, 196 RCQC)	0 % pour 4, 13 à 33% C, 11 à 21% pour JI	Graisses : de 15 à 40% Hydrates de carbone : de 40 à 55% Protéines : de 14 à 34 %
Headland et al. (143)	Adultes en surpoids ou obèses + DT2 (n=1)	9/9 études contrôlées randomisées	MADF, 1 = 5 :2, 2 = CER intermittent, 1 = 1sem de chaque en alternance, 4 = VLED intermittent	restriction calorique quotidienne	Age de 18 à > 70 ans	6 mois à 2 ans	9	965 (524 IER/441 CER)	De 12 à 65 %	Pas mentionné
Alhamdan et al. (144)	Adultes en surpoids ou obèses en bonne santé (n=4) ERC (n=5) Etude interventionnelle non randomisée non contrôlée (n=1) 6 ADF et 22 VLCD	A propos des études incluses dans la métanalyse seulement ERCDA	ADF : 25% max des besoins en kcal/jour de jeûne	VLCD < 800 kcal/jr	92.42 % F (ADF) 67.76 % F (VLC D)	3 à 12 semaines	28	1193 (132 ADF, 1060 VLCD)	Pas d'info o	Pas d'info

Thèse de médecine générale de Camille Faillé
Tableau 3 Caractéristiques des revues systématiques incluses. Partie 3

Source	Population	Type d'étud	Type de jeûne intermittent	Type de comparaison	Sexe moyen	Durée du jeûne intermittent	Nomb re d'étud es incluses	Nombre total de participants	Per dus de vue	Répartition macronutri-ment
Harris et al. (145)	Adultes en surpoids ou obèses	ERC	JI avec prise de 420 à 1500 kcal/jour, 2 à 3 jours de jeûne alterné avec une alimentation ad libitum	RCQC (1000-1600 kcal/jour)	De 42.6 à 61.0 ans 79% F	14 à 48 sem	5	376 (de 15 à 142) JI 281 RCQC 95	Pas d'info	55% hydrates de carbone 30% protéines 15% gras
Harris et al. (146)	Adultes non hospitalisés en surpoids ou obèses	RCT (n=2) Pseudo RCT (n=4)	IER : 2 à 4 jours de jeûne/sem	Aucun intervention ou CER (<25% des besoins caloriques journaliers estimés)	Femmes majoritaires (slmt 10 hommes au total) Age moyen de 37 à 49 ans	3 à 12 mois	6	400 (de 20 à 115 par étude) IER 250 CER 150	Pas d'info	55% hydrates de carbone 12-20 % de protéines 25-30 % gras
Cioffi et al. (147)	Adultes en surpoids ou obèses + DT2 (n=2)	RCT	JI 5 : 2 (n=6) JA (n=4) 5 jours de jeûne/sem pdt 1 sem puis 1 jr de jeûne/sem pdt 15 sem jeûne = max 660 kcal/jour	RCQC (-25% par rapport aux besoins journaliers)	De 39 à 68 ans prédominance de F de 30 à 40 d'IMC en moyenne	De 8 à 24 sem	11	630 JI 340 RCQC 307 N 46 Et 0 à 50% pour RCQC	2 à 38% pour le group e JI Et 0 à 50% pour RCQC	Pas d'info
Lima et al. (149)	Adultes en surpoids ou obèses DT2 (n=2)	RCT	JA avec jeûne=max 25% des besoins kcal journaliers(n=1) ou 0 kcal (n=1) Jeûne 16/8 (n=1) et max 2 prises par jour	RCQC (-25% des besoins journaliers)	H/F âge inclus de 18 à 75 ans	De 8 sem à 24 sem	4	241 RCQC 98 JI 100	Pas d'info	Pas d'info
Welt on et al. (150)	Surpoids ou Obèses, DT2 (n=17)	18 RCT	5 :2, 16/8 autres	RCQC ou alim normale	De 18 à > 65 ans, pas de moyenne	2 à 26 sem Sauf 2 de durée 1 an	27	1206 (JI 527, RCQC 572, 107 contrôles)	≥25%	55% hydrates de carbone 25% protéines 20% gras diète Méditerranéenne (n=2)
Vi-tale et al. (151)	Adultes avec DT2 (HbA1c ≥6.5%)	5 RCT	JA, 5 :2, JI, Buchinger + régime méditerranéen	RCQC	majorité obèse DT2 depuis <1 an jusqu'à 25 ans H et F	12 sem à 12 mois	5	351 (de 46 à 137 par étude) JI 165 RCQC 186	45% hydrates de carbone 30% protéines 25% gras	45% hydrates de carbone 25% protéines 20% gras

2. Caractéristiques des études sélectionnées (cf Tableau 1, 2 et 3):

- a. Ces études ont été réalisées dans les pays : USA (n=3), Australie (n=2), UK (n=2), Italie (n=1), Brésil (n=1).

- b. La période de recherche couverte allait du début de la base de données pour la plupart (sauf trois (149–151)), jusqu’au 21 février 2020 pour la plus tardive (151).
- c. La dernière date de recherche était éloignée de 3 ans par rapport à la date de publication pour l’écart le plus grand(146), moins d’un an pour l’écart le plus petit(143,147,149,151).
- d. Les dates de publication allaient de 2016 à 2020 (3 en 2016, 1 en 2017, 2 en 2018, 1 en 2019 et 2 en 2020).
- e. Les bases de données recherchées (n=12) ont été : Pubmed, Embase, Cochrane, Scopus, CENTRAL, PsycINFO, CINAHL, clinicaltrials.gov, ISRCTN registry, anzctr.org.au, TRIP, BVS.
- f. Les types d’études incluses dans la revue parapluie : 9 revues systématiques dont 5 qui font aussi une méta-analyse(143–147).
- g. Les types d’études incluses dans les revues systématiques :
 - i. Etudes randomisées contrôlées(ERC) (*Randomized Controlled Trial RCT*)
 - ii. Etudes randomisées contrôlées en double aveugle (ERCDA)(n=4)
 - iii. Etudes pseudo-randomisées contrôlées (EPRC)(pseudo RCT) : pas de description du processus d’allocation aléatoire
 - iv. Etudes cliniques contrôlées non randomisées
- h. Etude clinique non randomisée non contrôlée
 - i. La somme des études de chaque revue systématique est au total de 94. La somme des études moins les répétitions inter-revue est de 61. En effet, 21 études ont été reprises de 2 à 5 fois (11 études deux fois, 9 études 3 fois(152–160), 1 étude 5 fois(161)). Le nombre total d’études ayant bénéficiées d’une méta-analyse : 6/9 par Headland(143), 10/28 par Alhamdan(144), 5/5 par Harris(145), 6/6 par Harris(146), 11/11 par Cioffi(147). Soit 38 études au total.
 - j. Le nombre de personnes incluses au total est de 5 752 (toutes formes de jeûnes intermittents confondus 2513 personnes, contrôles 2970 personnes).
- k. Les différents types d’intervention :
 - i. Le jeûne intermittent (JI 5 :2) 5:2 (5 jours/7 normaux, et 2 jours/7 jeûne intermittent)
 - ii. Le jeûne alterné (JA) 1 jour sur 2 (*alternate day fast ADF*) avec restriction totale les jours de jeûne ou restriction de 75% (25% consommé de

Thèse de médecine générale de Camille Faillé
midi à 14H). Les jours d'alimentation, 2 variantes : soit ad libitum, soit limitée.

- iii. Le jeûne alterné modifié (JAM) (*modified alternate day fast MADF*) : autorise ~500 kcal les jours de jeûne.
 - iv. Le jeûne dit « 16 :8 » : 16 H de jeûne et 8H pour s'alimenter en 2 repas seulement chaque jour.
 - v. Trois cycles de 5 semaines de jeûne suivi de 5 semaines ad libitum
 - vi. Le régime très pauvre en calorie(RTPC) (*very low energy diet VLED*) <800 kcal/jour
 - vii. Une semaine de restriction alimentaire temporelle quotidienne en alternance avec une semaine d'alimentation normale.
 - viii. 2 jours consécutifs (ou non consécutifs = variante) de jeûne (~600-650 kcal/jour) & 5 jours de restriction calorique traditionnelle (25% de restriction ~1200-1800 kcal/jour).
 - ix. 2/3 jours de jeûne avec prise de 420 à 1500 kcal/jour, en alternance avec une alimentation ad libitum.
 - x. 1 jour de jeûne par semaine, 6 jours de la semaine en RCQC.
 - xi. Méthode Buchinger : 1 semaine absence totale de nourriture solide et liquide < 300 kcal par jour, précédé et suivi de 2 jours restrictifs (< 1200 kcal/jour) puis alimentation équilibrée ou régime méditerranéen (dans Vitale).
1. Les différents groupes contrôles :
- i. La restriction calorique quotidienne en continue (RCQC) :
 - 1. 1000-1600 kcal/jour
 - 2. <25 % des besoins caloriques journaliers estimés
 - 3. De 25 à 50% des besoins caloriques journaliers estimés
 - ii. Le régime très bas en énergie (RTBE) (*Very Low Energy Diet VLED*) : très faible en hydrates de carbone, 3 repas par jour, composés principalement de protéines et végétaux, objectif 50 % des apports kcal journaliers estimés.
 - iii. Poursuite de l'alimentation habituelle
- m. Les durées d'interventions allaient de 2 semaines à 1 an. Les périodes de suivi allaient de 6 mois à 18 mois.
- n. Les différents critères de jugements principaux des études : perte de poids pour tous sauf 1, Vitale(151) pour qui c'était l'évolution de l'HbA1c.

- o. Les critères de jugements secondaires : % de perte de poids, évolution de la masse grasse, masse non grasse, masse maigre, tour de taille, tension artérielle systolique et diastolique, cholestérol total, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol, glycémie à jeun, insulinémie à jeun, HbA1c.
3. Risque de biais relatif aux études :
- a. Outil utilisé par les auteurs de chaque revue systématique pour évaluer le risque de biais relatif aux études incluses et listes des résultats (cf Tableau 4).

Thèse de médecine générale de Camille Faillé

Tableau 4 Résultats de l'évaluation des risques de biais relatifs aux études

Source (Réf.)	Davis et al. (142)	Headland et al. (143)	Alhamda n et al. (144)	Harris et al. (145)	Harris et al. (146)	Cioffi et al. (147)	Lima et al. (149)	Welton et al. (150)	Vitale et al. (151)
Instrument utilisé pour l'évaluation des biais dans l'étude initiale	Effective Public Health Practice Project (EPHPP) Quality Assessment Tool for Quantitative Studies	Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias	Check-list de Downs et Black	Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias	Joanna Briggs Institute Meta-Analysis of Statistics Assessment and Review Instrument (JBI-MASARI)	Cochrane Collaboration's Tool for assessing risk of bias	Methodological quality of the randomized clinical trials per Jadad et al	Non fait	Cochrane collaboration's tool for assessing risk of bias
Résultat de l'évaluation des biais	7/8= résultat moyen 0 en aveugle 1 financée par industrie pharma et alim	N'a inclus que des études avec un risque bas de biais	20= haut risque 7= risque modéré 1=fiable risque	Risque clair de biais 57% Haut risqué de biais 9% Bas risque de biais 34%	Manque de détails sur la plupart des études (sauf 2) de l'affectation cachée	Globalement bas Sauf pour la mise en aveugle=incertain ou haut 2=risque élevée de sélection	Score de 3/5 pour chaque article	Sans objet	Risque bas pour le biais de sélection Risque inhomogène pour l'allocation cachée Haut risque de biais de performance et de biais de détection
Nombre d'études incluses dans la revue systématique (dans la mét-analyse)	8(0)	9(6)	28(10)	5(5)	6(6)	11(11)	4(0)	27(0) études parues dans 41 articles	5(0)
Source des études incluses dans chaque revue systématique	De Groot 1989 Ash 2003 Varady 2011 Williams 1998 Arguin 2012 Harvie 2011 Harvie 2013 Keogh 2014	Arguin 2012 Ash 2003 Harvie 2011 Hill 1989 Keogh 2014 Lantz 2003 Rössner 1998 Wing 1994 Wing 2003	Varady 2013 Bhutani 2013 Bhutani 2013 Wadden 1990 Wing 1994 Wing and Hill 1989 Jeffrey 2003	Arguin 2012 Rössner 1998 Varady 2009 Munro 2013 Westerterp -P 2005 Lejeune 2005 Westerterp 2004 Kovacs 2004 Lejeune 2003	Bhutani 2013 Harvie 2011 Harvie 2013 Coutinho 2017 Varady 2013 Varady 2013 Viegener 1990	Antoni 2018 Carter 2016 Catenacci 2016 Conley 2018 Coutinho 2017 Harvie 2011 Harvie 2013 Sundfor 2018 Trepanowski 2017 Varady 2011 Williams 1998	Trepanowski 2017 Catenacci 2016 Kahleova 2014 Chenying 2017 Trepanowski 2017 Trepanowski 2017 Corley 2018 Coutinho 2018 Eshghinia and Gapparov 2011 Eshghinia and Mohammadzadeh 2013 Gabe 2018 Gabel 2019 Harvie 2011 Headland 2019 Hoddy 2014 Hoddy 2015 Hoddy 2016 Hoddy 2016 Hutchinson 2019 Kahleova 2014 Klempel 2012 Kroeger 2012 Klempel 2013 Klempel 2013 Klempel 2013 Varady 2015 Schübel 2018 Sundfor 2018 Trepanowski 2017 Trepanowski 2018 Kroeger 2018 Kalam 2019 Varady 2009 Bhutani 2010 Varady 2013 Zuo 2016	Anton 2019 Antoni 2018 Arnason 2017 Bhutani 2013 Bhutani 2013 Bhutani 2013 Li 2017 Kahleova.2014 Bowen 2018 	Ash 2003 Carter 2016 Carter 2019 Arnason 2017 Bhutani 2013

- b. Evaluation du risque de biais de chaque revue systématique selon la « liste pour l'évaluation critique de revue systématique et synthèse de recherche » (traduction par le rédacteur de la « *Critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses* ») (cf Tableau 5) :

Le risque de biais semble faible dans l'ensemble. Seulement 2 études sur 9 n'ont pas mentionné si le travail de recherche, sélection, extraction et analyse avait été fait à 2 personnes indépendamment. 1 étude a présenté une équation de recherche avec une faute d'orthographe.

Tableau 5 Risque de biais de chaque revue systématique

Liste pour l'évaluation critique de revue systématique et synthèses de recherche ? Résultats possibles : Oui/Pas clair/Pas applicable (Critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses)(141)	Davis et al. (142)	Headland et al. (143)	Alhamdan et al. (144)	Harris et al. (145)	Harris et al. (146)	Cioff et al. (147)	Welton et al. (150)	Lima et al. (149)	Vitale et al. (151)
La question de la revue est-elle clairement et explicitement écrite ? <i>Is the review question clearly and explicitly stated ?</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Les critères d'inclusion étaient-ils appropriés ? <i>Were the inclusion criteria appropriate for the review question ?</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
La stratégie de recherché est-elle appropriée ? <i>Was the search strategy appropriate ?</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non (faute d'orthographe)	Oui
Les moyens utilisés pour la recherche était-il adéquat ? <i>Were the sources and resources used to search for studies adequate ?</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
Les critères d'évaluation des études étaient-ils appropriés ? <i>Were the criteria for appraising studies appropriate ?</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
L'évaluation critique a-t-elle été faite par au moins 2 personnes indépendamment ? <i>Was critical appraisal conducted by two or more reviewers independently ?</i>	Oui	Pas clair (non écrit)	Oui	Oui	Oui	Oui	Pas clair (non écrit)	Oui	Oui
Les méthodes de combinaisons des études étaient-elles appropriées ? <i>Were the methods used to combine studies appropriate ?</i>	Pas applicable	Oui	Oui	Pas applicable	Oui	Oui	Pas applicable	Pas applicable	Pas applicable
Le risqué de biais de publication a-t-il été évalué ? <i>Was the likelihood of publication bias assessed ?</i>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui

Tableau 6 Risque de biais de chaque revue systématique (suite)

Les recommandations pratiques étaient-elles cohérentes avec les résultats de l'étude ?	Oui								
Were recommendations for policy and/or practice supported by the reported data ?									
Les orientations envisagées pour de nouvelles recherches étaient-elles appropriées ?	Oui								
Were the specific directives for new research appropriate ?									

4. Résultats de chaque revue systématique (cf Tableau 7, 8, 9 et 10) et résultats des méta-analyses (cf Tableau 11)

Tableau 7 Synthèse des résultats de chaque revue systématique sur le poids et l'IMC

Source (Réf.)	Durée de l'intervention	Nombre total de participants	Résultat sur le poids	Résultat sur l'IMC
Davis et al.(142)	5 sem à 12 mois avec un suivi max à 18 mois	390 JI 194 RCQC 196	-0.2/0.8 kg/sem sauf Keogh et al.-0.04 kg/sem Pas de différence significative inter-groupe (n=6) 1 étude conclut à un avantage JI 1 étude conclut avantage RCQC	Non précisé
Headland et al.(143)	6 mois à 2 ans	965 JI 524 RCQC 441	6 études ont fait la comparaison inter-groupe Perte de poids similaire, pas de différence inter-groupe	Non précisé
Alhamdan et al.(144)	3 à 12 semaines	1193 JI 132 RTBE 1060	Sans ajustement : JI montre une perte de poids moins importante que RTBE (-1.99kg, IC 95% [-2.94,-1.04]) Après ajustement (IMC, durée) : pas de différence significative entre les interventions sur le poids.	Non précisé
Harris et al.(145)	14 à 48 sem	376 JI 281 RCQC 95	Perte de poids similaire inter-groupe et pas de différence significative	Non précisé
Harris et al.(146)	3 à 12 mois	400 JI 250 RCQC 150	Perte de poids similaire inter-groupe et pas de différence significative	Non précisé

Tableau 8 Synthèse des résultats de chaque revue systématique sur le poids et l'IMC (suite)

Cioffi et al.(147)	De 8 à 24 sem	630 JI 340 RCQC 307	Perte de poids similaire inter-groupe et pas de différence significative	Non précisé
Lima et al.(149)	De 8 sem à 24 sem	241 JI 100 RCQC 98 Buchinger	N=2 pas de différence significative N=2 différence significative entre les 2 groupes en faveur du JI Kahleova(158) : -4.0 kg± 1.0 pour JI 16/8 vs -2.0 kg ±1.0 pour RCQC ; Li(162) : JI Buchinger -3.5±4.5 kg vs RCQC -2.0±4.8 ; p=0.03	Non précisé
Welton et al.(150)	2 à 26 sem Sauf 2 de durée 1 an	1206 JI 527 RCQC 572	Perte de poids similaire inter-groupe de 0.8 à 13.0% et pas de différence significative	Diminution médiane de 4.3 % dans les 16 études où il était rapporté
Vitale et al.(151)	12 sem à 12 mois	351 JI 165 RCQC 186	Perte de poids dans toutes les études mais différence inter groupe non significative JI 16/8 plus grande perte de poids dans le groupe 2 repas/jr par rapport à 3 repas/jr (-3.7 kg ; IC 95% [-4.1 à -3.4 kg] vs -2.3 kg ; IC 95% [-2.7 à -2.0 kg] p<0.001)	Diminution plus importante dans le groupe 2 repas/jr par rapport à 3 repas/jr (-1.23 kg/m ² ; IC 95% [-1.4 à -1.17] vs -0.82 kg/m ² ; IC 95% [-0.94 à -0.69] p< 0.001

Tableau 9 Synthèse des résultats de chaque revue systématique sur l'HbA1c, la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun

Source (Réf.)	Résultat sur l'HbA1c	Résultat sur la glycémie à jeun	Résultat sur l'insulinémie à jeun
Davis et al.(142)	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Headland et al.(143)	Ash(153) : -1.0%±1.4%, p<0.001 Wing : diminution de 10.6% à 8.3% pour le groupe JI, diminution de 10.2 à 8.8% pour RCQC, différence non significative	Hill : augmentation après intervention Lantz : diminution de -0.4mmol/L à 48 sem (p<0.05), pas d'effet à 100 sem Wing : diminution significative similaire dans les 2 groupes	Harvie(161) : Plus grande diminution (p<0.05) de l'insulinémie à jeun dans le groupe JI (2.1 μU/mL) par rapport au groupe RCQC (1.1 μU/mL) Hill : pas de changement après intervention Lantz : diminution de -7.6 mU/L (p<0.05) à 48 sem, - 4.9 mU/L (p<0.05) à 100 sem Wing : diminution similaire dans les 2 groupes
Alhamdan et al.(144)	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Harris et al.(145)	Non précisé	Non précisé	Non précisé

Tableau 10 Synthèse des résultats de chaque revue systématique sur l'HbA1c, la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun (suite)

Harris et al.(146)	Non précisé	Non précisé	Harvie(161) : Plus grande diminution ($p<0.05$) de l'insulinémie à jeun dans le groupe JI (2.1 μ U/mL) par rapport au groupe RCQC (1.1 μ U/mL)
Cioffi et al.(147)	7 études : baisse mais pas de différence inter-groupe	4 études : baisse mais pas de différence inter-groupe	7 études : Plus grande diminution de l'insulinémie à jeun avec le JI, encore plus marquée pour le régime 5 :2
Lima et al.(149)	Non précisé	Non précisé	Non précisé
Welton et al.(150)	Sundfor 1/1 : adultes obèses non DT2, Diminution 4/4 études (Carter, Carter, Corley, Kahlleova) : adultes obèses DT2 diminution	Adultes obèses non DT 2 : 11/17 études : pas de changement 5/17 études : diminution 1/17 étude : augmentation Adultes obèses DT2 : 3/3 études : diminution	Adultes obèses non DT2 : 8/11 études : diminution 3/11 études : tendance à la baisse Adultes obèses DT2 : 1/1 étude : diminution
Vitale et al.(151)	Diminution de 0.2% - 1.0% à 12 sem mais pas de différence significative inter groupe	2/2 études : diminution dans les 2 groupes, mais significativement plus dans le groupe JI par rapport au groupe RCQC (-0.78 mmol/L ; IC 95% [-0.89 à -0.68] vs -0.47 mmol/L ; IC 95% -0.57 à -0.36 mmol/L ; $p=0.004$), de façon encore plus importante pour le groupe 2 repas/jr par rapport à 3/jr	Li : diminution de l'insulinémie plus importante dans le groupe Buchinger mais différence non significative

Tableau 11 Synthèse des résultats des méta-analyses sur la perte de poids et la diminution de l'insulinémie

Source (Réf)	Overall mean difference between groups \pm standard error	P value	Conclusion
Headland et al.(143)	Perte de poids : 0.084 \pm 0.114	P = 0.458	Non significatif
Alhamdan et al.(144)	Perte de poids après ajustement : -0.88 [-4.32, 2.56]	P = 0.57	Non significatif
Harris et al.(145)	Perte de poids après ajustement : -1.36 kg [-3.32 kg ; 0.51 kg]	P = 0.15	Non significatif
Harris et al.(146)	Perte de poids -1.03kg ; IC 95% [-2.46 kg ; 0.40 kg] Diminution insulinémie -4.66 pmol/L [-9.12 pmol/L à -0.19 pmol/L] en faveur du groupe JI	P = 0.156 P = 0.041	Non significatif Significatif
Cioffi et al.(147)	Perte de poids : -0.61 kg IC 95% [-1.70 à 0.47]	P = 0.27	Non significatif

5. Synthèse des résultats :

Le nombre de personnes incluses au total est de 5752. Le nombre d'études incluses au total est de 94, et 61 après retrait des répétitions. Les études étaient le plus souvent des études randomisées contrôlées sans aveugle de faible puissance. Cela équivaut à un grade HAS B niveau 2 (présomption scientifique). Une étude (Alhamdan) a inclut aussi des études comparatives non randomisées. Cela correspond à un grade HAC C, faible niveau de preuve, niveau 4. Le risque de biais semble modéré.

La population étudiée est majoritairement composée de femmes. Il n'y a eu que quelques exceptions d'études ayant une parité hommes/femmes. Les moyennes d'âges sont entre 34 et 75 ans. Les patients sont la plupart obèses, beaucoup moins en surpoids. Seulement une étude n'a inclus que des patients obèses et diabétiques de type 2 (avec HbA1c \geq 6.5%).

Les jeûnes les plus fréquents sont le jeûne alterné 1 jour/2, le jeûne 5/2, le jeûne 16/8.

Les groupes contrôles étaient la plupart constitués de la restriction calorique quotidienne continue. Le régime très bas en énergie, qui ressemble à un régime cétogène restrictif, était fréquent. La poursuite de l'alimentation habituelle a été utilisée comme comparatif dans quelques études (Varady(163)).

Le jeûne intermittent a été tout autant efficace que le régime calorique restrictif continu dans toutes les études, sans différence significative inter-groupe (sauf 1 dans Davis qui conclut à un avantage de perte de poids par le régime restrictif calorique continu). Le jeûne intermittent n'est pas plus efficace que le régime calorique restrictif continu.

Les pertes de poids étaient de -0.2 à -0.8 kg/sem (Davis) ou de -0.8 à -13.0%.

Certains régimes ont néanmoins présenté une différence significative par rapport au groupe contrôle. C'est le cas pour le jeûne intermittent 16/8 (Kahleova : $4.0 \text{ kg} \pm 1.0$ pour JI 16/8 vs $-2.0 \text{ kg} \pm 1.0$ pour RCQC) et le jeûne Buchinger (Li(162) : JI Buchinger- $3.5 \pm 4.5 \text{ kg}$ vs RCQC -2.0 ± 4.8 ; $p=0.03$).

Le jeûne intermittent a été aussi efficace que le RCQC sur l'HbA1c. La diminution a été observé aussi bien chez des patients diabétiques de type 2 que non. Vitale note une diminution de 0.2% à 1.0% à 12 semaines chez des patients diabétiques de type 2 obèses.

Le jeûne intermittent a entraîné des résultats non concordants sur la glycémie à jeun. L'étude Hill + 1 étude de Welton retrouvent une augmentation après l'intervention. Lantz

Thèse de médecine générale de Camille Faillé retrouve une diminution plus importante dans le groupe d'intervention à 48 semaines (-0.4 mmol/L ; p<0.05). 2/2 dans Vitale montre une diminution de la glycémie à jeun plus importante que dans le groupe contrôle (-0.78 mmol/L ; IC 95% [-0.89 à -0.68] vs -0.47 mmol/L ; IC 95% -0.57 à -0.36 mmol/L ; p=0.004), de façon encore plus importante pour le groupe 2 repas/jr par rapport à 3/jr. Wing montre une diminution dans les 2 groupes sans différence significative. On ne peut donc pas conclure sur ce paramètre.

Le jeûne intermittent a été globalement significativement efficace pour faire baisser l'insulinémie à jeun chez les patients obèses (sauf dans Hill : qui ne retrouve pas de changement après l'intervention dans aucun groupe, et il ne retrouvait pas non plus de changement sur la glycémie à jeun). Harvie, Lantz, 7/7 études dans Cioffi, 8/11 dans Welton retrouvent une baisse significativement plus importante que dans le groupe contrôle. Mais Wing, et 3/11 études dans Welton retrouvent seulement une baisse dans les 2 groupes sans différence significative. Chez les patients obèses diabétiques de type 2, il y a eu aussi une diminution de l'insulinémie à jeun mais pas de différence inter groupe.

Les effets secondaires du jeûne intermittent ont été : maux de tête, manque d'énergie, difficulté à incorporer le régime à la vie quotidienne, sensation de froid, constipation, mauvaise humeur, manque de concentration, préoccupation alimentaire, difficulté de recommander le régime très bas en énergie après une période d'arrêt. Aucun effet secondaire grave n'est rapporté. Un effet secondaire du jeûne attendu, la faim, est survenue chez 50% des patients du régime 5 :2 dans les 1ères semaines, avec diminution dans le temps(164).

Les effets secondaires du régime très bas en énergie ont été : maux de tête, fatigue, vertige, chute de cheveux, constipation, déshydratation, augmentation du risque de calculs biliaires, suspicion de lien avec le développement d'une boulimie, difficulté à la conformation au régime sont similaires à d'autres formes de jeûne. Ils sont globalement similaires à ceux du jeûne intermittent. Dans Harris(146), 2 études rapportent une mauvaise haleine pour 3 et 8% des participants au jeûne intermittent. Ce signe pourrait indiquer le passage en cétose et donc l'adhérence au régime.

Les événements rapportés dans le jeûne alterné sont : diminution de la faim, augmentation de la satiété, satisfaction du régime via possiblement la diminution de la leptine, augmentation de l'adiponectine. Diminution du tour de taille de 4-10% pour Alhamdan(144) et de façon corrélée à la perte de poids. Diminution des triglycérides, du cholestérol-total et du LDL-cholestérol.

Les raisons pour l'abandon ont été : stress, grossesse, changement de travail, difficulté à respecter le régime, maladie personnelle ou familiale, changement de région.

4. Discussion

Malgré la grande hétérogénéité des interventions, les résultats des effets du jeûne intermittent sur le poids sont étonnamment concordants. Le jeûne intermittent est tout aussi efficace que la restriction calorique quotidienne continue mais jamais plus efficace sur une période n'étant pas plus longue que 1 an d'intervention. Deux exceptions ressortent dans les analyses en sous groupes : le jeûne intermittent 16/8 et la méthode Büchinger, mais sur des études de faible puissance.

Une revue parapluie en 2021(165) qui s'intéressait aux effets du jeûne intermittent chez des patients obèses adultes, a conclut également que le jeûne intermittent était associé à la perte de poids et aux bénéfices métaboliques. Le jeûne alterné modifié et le jeûne 5 : 2 étaient les seuls types de jeûne intermittent qui étaient associés avec une perte de poids statistiquement significative de plus de 5%. En comparaison, le jeûne alterné, la restriction temporelle ne l'était pas.

Ces études ont été réalisées majoritairement sur des femmes obèses avec de grandes amplitudes d'âges. Une étude ne considérait que des patients obèses de plus de 65 ans, une autre incluait des patients jusqu'à 75 ans. Il est intéressant de noter que le jeûne intermittent a été bien toléré même dans ces tranches d'âges.

Les études sur le diabète de type 2 sont : Ash(153) Williams(166) Wing(167) Conley(164) Kahleova(158) Li(162) Arnason 2017(168), Carter 2016(169), Carter 2018(170), Carter 2019(171), Corley 2018(172). Une seule étude avait comme objectif principal d'évaluer l'HbA1c chez des patients diabétiques de type 2 obèses après un jeûne intermittent. Et le résultat était significatif par rapport au groupe contrôle. Dans mon travail de mémoire, sous forme de revue systématique de l'effet du jeûne intermittent sur les besoins en insuline des patients diabétiques de type 2 insulino-réquérants, j'avais montré que le jeûne intermittent était tout autant efficace que le régime calorique restrictif pour faire baisser les besoins en insuline, mais seulement pendant la durée du jeûne pour la plupart des études. Sauf dans l'étude de Carter et al. 2019. Cette étude a regardé, et a montré un effet bénéfique persistant dans le temps, significatif, de la baisse des besoins en insuline 1 an après la fin de l'intervention. Le jeûne intermittent semble une alternative valable à la restriction calorique continue chez des patients obèses ou diabétiques de type 2 au moins pour la perte de poids.

L'IMC n'a été rapporté que dans 2 revues systématiques et était bien sûr concordant avec la perte de poids. Welton observe une diminution médiane de 4.3 % dans les 16 études où il était rapporté. Vitale observe une diminution plus importante dans le groupe 2 repas/jr

Thèse de médecine générale de Camille Faillé
par rapport à 3 repas/jr (-1.23 kg/m² ; IC 95% [-1.4 à -1.17] vs -0.82 kg/m² ; IC 95% [-0.94 à -0.69] p< 0.001. Mais le critère IMC n'est pas très pertinent car il ne dit rien de la composition corporelle. Il aurait été plus judicieux de choisir la masse non grasse. Car une plus grande masse non grasse est liée à un métabolisme de base plus élevée, ce qui est un avantage pour la perte de poids(173).

Le critère insulinémie à jeun n'est peut-être pas non plus idéal. Des auteurs ont montré que c'est la latence du pic post-prandial qui pourrait être plus modifiée en cas d'insulino-résistance, s'allongeant dans les cas plus sévères(174) et l'importance de l'hyperinsulinémie post-prandiale.

Les effets secondaires étaient similaires dans les différents groupes d'intervention et de contrôle.

En raison de l'absence de définition claire du jeûne intermittent, certaines études sur le jeûne intermittent pourvoient jusqu'à 800 kcal/ jour, incluent ou non des restrictions temporelles, avec des bras de comparaison alimentaire sans restriction (voir Cioffi). Cela augmente la variabilité et diminue la comparabilité des études. Peut-on réellement comparer un régime mais très faible en calorie par rapport à un jeûne strict ?

Il est intéressant de noter que les participants au jeûne alterné ne consomment pas plus les jours autorisés pour compenser pour les jours de jeûnes, suggérant que le jeûne intermittent pourrait aider à diminuer la quantité totale d'énergie ingérée (environ – 20% calculée).

L'équivalence calorique entre les bras n'était pas toujours respectée. Dans Davis et al.(142), 6/8 études avaient une équivalence calorique. Dans Alhamdan, le groupe contrôle est un régime très bas en énergie. Ce régime se retrouvait parfois dans le bras intervention, et parfois dans le groupe contrôle.

Dans une revue narrative de Rynders(148), une étude compare le jeûne alterné 0 kcal avec la restriction calorique quotidienne continue (156). Il y apparaît que le métabolisme de base, quand ajusté sur la masse grasse et masse non grasse, avait significativement diminué pour le groupe RCQC mais pas dans le groupe jeûne alterné sur les 8 semaines d'intervention avec une tendance(p=0.076) pour une différence inter-groupe. D'autres études ont trouvé une diminution du métabolisme de base plus grande qu'anticipée en raison des changements de composition corporelle avec la perte de poids induite par le RCQC, qui corrobore les résultats dans cette étude(156). L'impact apparent du jeûne alterné sur la préservation du métabolisme de base durant une perte de poids pourrait avoir une signification clinique pour la prévention de la reprise de poids après une perte et devrait être exploré dans de plus importantes études.

Et ce résultat semble montrer que le jeûne complet ne peut pas tout à fait être comparé à un régime même très restrictif.

D'autres variations entre les études ont été retrouvées. Dans certaines études (peu fréquentes) les repas étaient fournis complètement ou seulement partiellement. Des ajouts de micronutriments et multi vitamines ont été occasionnellement fait. Ainsi, qu'une fois, un enrichissement en protéines. Justement une étude a montré qu'en phase de maintenance du poids, un apport de protéines de 18 % vs 15 % aide à limiter la prise de poids par rapport au groupe contrôle(175,176).

La répartition des macronutriments était variable. La variation de la ration protéique est certainement un facteur de confusion au regard de l'hypothèse de David Raubenheimer et Stephen Simpson. Il est déjà connu que la variation de la quantité de féculents va influer sur la perte de poids. La répartition des macronutriments devrait être systématiquement mentionnée.

Il y avait parfois des entretiens réguliers avec des diététiciens, coachs, informations diététiques et soutien, thérapie comportementale, nutritionniste, éducateur en santé, médecins, infirmières entraînées et kiné. Dans certaines études, assez nombreuses, des conseils pour l'exercice physique étaient prodigués en même temps que l'intervention. Et bien sûr, comme on peut s'y attendre, une étude a montré que le jeûne intermittent était plus efficace avec une pratique physique régulière.

Une durée de régime de 2 semaines (pour le régime très bas en énergie dans Healdland) était perçu comme acceptable et ne nécessitant pas trop de modification du quotidien. Mais l'acceptabilité n'a pas été suffisamment évaluée globalement. 2 semaines ne sont généralement pas suffisantes pour évaluer une perte de poids et avoir un impact significatif sur la santé.

Le mesure de conformation au régime, lorsqu'elle a été faite par Ash(153) et Harvie(161) ne montrait pas de différence entre les 2 groupes. Le jeûne intermittent pourrait être intéressant pour faciliter l'adhérence au régime dans la mesure où il y alternance entre régime et alimentation normale. Une récente revue de la littérature indique que les principaux déterminants de l'adhérence à un régime diététique sont sa capacité à réduire l'envie de manger, à induire la production de cétone et à se conformer aux habitudes alimentaires du patient(177). Le jeûne intermittent répond à ses critères(178). Et une étude de 3 semaines montre qu'il est bien toléré(179). Dans cette revue parapluie, le jeûne intermittent a montré qu'il était plutôt bien toléré à plus long terme. Mais compte-tenu du nombre de perdus de vue, ce sujet doit être approfondi.

En effet, les pourcentages de perdus de vue étaient le plus souvent très élevés lorsque rapportés, et quelques fois plus que dans le groupe contrôle. Ce peut être le signe de difficult-

Thèse de médecine générale de Camille Faillé

tés d'adhérence au régime, ce qui n'est jamais un bon point pour un régime. Car il est connu que l'adhérence à un traitement est le plus grand facteur prédictif du succès de la perte de poids(180). Prévoir d'évaluer l'adhérence et l'acceptabilité des ces jeûnes intermittents.

Très peu d'études mentionnent les horaires recommandés de prise alimentaire sauf une qui demandait aux patients de manger seulement en 2 repas par jour dans une fenêtre de 8H. Les études avec restriction temporelle alimentaire comme le 16/8 ressortent comme plus efficace. Là aussi, les horaires de prises alimentaires devraient être systématiquement notés compte-tenu de l'évolution des connaissances en rapport avec le fonctionnement du rythme circadien.

Très peu d'études avaient une source de financement mentionné : Ash(153) (industrie agro-alimentaire et pharmaceutique), Alhamdan(144) (centre cultuel d'Arabie-Saoudite).

Durée de la période de suivi : Dans Ash(153) à 18 mois, pas de différence de poids par rapport au début. Dans Arguin(152) à 12 mois avec un maintien de la perte de poids dans les 2 groupes.

Orientations pour la recherche :

Dans de prochaines études, devraient être recherché les effets à encore plus long terme avec une période de suivi après la fin de l'intervention, pourquoi pas dans plusieurs pays, un plus grand nombre de patients avec plus d'hétérogénéité d'âges et surtout de sexe. La perte de poids ayant tendance à faire un plateau à 6 mois, il est nécessaire de faire des études avec suivi supérieur à cette durée. Il faudrait plus souvent mesurer de la conformation au régime. Est-ce que certains groupes de patients pourraient mieux bénéficier du jeûne intermittent par rapport au régime restrictif ? Quels protocoles parmi tous des régimes de jeûne intermittent serait le plus efficace ? Quel est l'impact de l'effort physique associé. Rapporter la perte de poids en % permet de meilleure comparaison, et il est connu qu'une perte de poids de 5 à 10% du poids de départ est associée à l'amélioration des facteurs de risque de santé(181,182). Les inégalités de santé sont primordiales pour les programmes d'aide à la prise en charge du poids. Un lien est établi entre faible statut socio-économique, faible envie d'adopter un changement et niveau élevé d'attrition. Les données socio-économiques sont capitales à étudier. Investiguer les méthodes pour maintenir la motivation et prévenir un trop fort taux d'attrition. Détailler les processus lors des interventions devrait être systématique pour identifier les composantes qui participent au succès ou à l'échec. Envisager des études de coût-efficacité comme les recommandations cliniques sont d'avoir des interventions cliniquement et le moins chères possibles.

Compte-tenu de l'avancée des connaissances sur les effets du jeûne intermittent, il serait intéressant de regarder les effets du jeûne intermittent sur des critères de jugements principaux plus parlants, comme l'incidence du diabète de type 2 et les événements cardio-vasculaires.

Un autre point important à considérer est le moment du prélèvement de sang pour l'analyse des paramètres métaboliques. Rynders(148) rapporte que la plupart des prélèvements ont été fait après un jour d'alimentation. La seule exception était l'étude de Hutchinson et al.(183) dans laquelle les prélèvements ont été faits à la fois après un jour de jeûne ou d'alimentation. La mesure d'insulino-sensibilité avait tendance à être plus mauvaise après un jour de jeûne qu'après un jour d'alimentation dans l'ADMF. Cet effet pourrait être dû à l'élévation ponctuelle du taux d'acides gras libres après un jour de jeûne, ce qui pourrait altérer l'insulino-sensibilité(184).

Ensuite, comment définir la prise alimentaire temporelle et quelle est la fenêtre optimale de prise alimentaire en restriction temporelle alimentaire ? La plupart des études définissent des plages horaires arbitraires. Mais peut-être serait-il plus intéressant de pouvoir la faire coïncider avec l'horloge interne. C'est important, car l'association entre l'IMC et l'heure de la prise alimentaire se renforce considérablement quand on regarde l'heure de la prise alimentaire en relation avec le rythme circadien (c'est-à-dire le début de la sécrétion de la mélatonine à la baisse de l'intensité lumineuse DMLO *dim-light melatonin onset*) (185,186). Le cycle veille/sommeil pourrait être utilisé comme un proxy pour le rythme circadien, car on ne peut pas mesurer la mélatonine en études cliniques dans des conditions réelles. Il faudrait aussi peut-être mesurer le chronotype (du matin ou du soir), ou encore quelles sont les préférences concernant le sommeil. Car le chronotype a été observé comme modifiant la relation heures des prises alimentaires et obésité (187). Et justement, une récente étude a montré que les régimes adaptés au chronotype sont plus efficaces que les régimes hypocaloriques pour améliorer les paramètres anthropométriques(188). Certains résultats retrouvés dans ma revue parapluie sont en accord avec cela.

A plus long terme, s'il s'avérait que le jeûne intermittent puisse avoir un impact sur l'incidence du surpoids, de l'obésité ou du diabète de type 2 ou encore les événements cardio-vasculaires, ne serait-il pas intéressant de faire des études de coût-efficacité ?

Les ressources de notre système de santé sont limitées. Des choix dans l'attribution de ressources sont nécessaires pour assurer son équilibre. Une analyse coût-efficacité compare

les effets d'une intervention de santé à une autre, en prenant en compte les coûts (y compris ceux économisés) et les années de vie gagnées, ajustées pour la qualité de vie (coût-utilité). Une analyse coût-efficacité devrait se placer dans la perspective de la société et l'intervention étudiée doit être comparée à une intervention actuelle pertinente. Les médecins, situés à l'interface entre les patients et les payeurs, sont dans une position idéale pour interpréter, voire effectuer des analyses coût-efficacité, et pour promouvoir les interventions les plus efficaces ayant des coûts raisonnables.

Selon l'OCDE (Organisation pour la coopération et le développement économique), la qualité des soins d'un pays n'est que faiblement liée aux coûts de son système de santé. Les variables « éducation des femmes » et « revenu par habitant » sont de meilleures variables explicatives des différences de qualité des soins et d'espérance de vie entre les pays que les coûts eux-mêmes. Plus n'est pas forcément mieux en dépense de santé d'après Anderson(189). Les auteurs soulignent plusieurs études qui montrent que le niveau de dépense de santé est un mauvais indicateur de l'état de santé réel et de la satisfaction des patients. « Des facteurs comme l'éducation des femmes, la moyenne de revenue par personne, et le degré d'inégalité de revenue, expliquent mieux les variations interétatiques de l'état de santé global que le niveau de dépense de santé ». Les analyses coûts-bénéfices sont cependant rarement utilisées dans le domaine de la santé, car l'attribution d'un coût à une vie est arbitraire et controversée tant sur le plan méthodologique qu'éthique(190).

G. Conclusions :

Dans mon travail de thèse, j'ai essayé de montrer les liens étroits entre les changements de nos modes de vie, de notre alimentation, les modifications hormonales dont l'hyperinsulinémie et les maladies chroniques non transmissibles. Mon travail de recherche, sous forme de revue parapluie des effets du jeûne intermittent chez des patients obèses et/ou diabétiques de type 2 sur le poids, l'IMC, l'HbA1c, la glycémie à jeun et l'insulinémie à jeun, montre que le jeûne intermittent est aussi efficace que le traitement régime restrictif recommandé pour faire baisser le poids. Il faudra d'autres recherches pour confirmer la tendance observée de la baisse de l'insulinémie avec la pratique du jeûne intermittent.

En tout cas, qu'il soit sous une forme de restriction alimentaire temporelle journalière (16/8) ou 5 : 2 ou de jeûne alterné, le jeûne intermittent présente l'avantage de pouvoir être combiné à d'autres actions hygiéno-diététiques, comme la diète méditerranéenne aux bénéfices prouvées, dont certains auteurs rapportent qu'il en faisait d'ailleurs naturellement partie.

L'essor actuel de pratiques agricoles retrouvées comme l'agro-foresterie ou l'agriculture biologique, a priori plus vertueuses que certains excès de l'agriculture conventionnelle d'aujourd'hui, comme la culture hors-sol, témoigne déjà du chemin vers une meilleure alimentation, corollaire je le crois, d'une meilleure santé demain, surtout s'ils peuvent bénéficier au plus grand nombre. Au bout, se trouve peut-être l'espoir de pouvoir conjuguer le diabète de type 2 et l'obésité au passé.

Financement

Aucun des auteurs de cette revue systématique ne déclare avoir reçu de financement

Lexique

Autophagie(191) : il s'agit d'un mécanisme cellulaire autocatabolique où certains composants intracellulaires sont engloutis et subissent une dégradation protéolytique. La fonction la plus classique de l'autophagie est le recyclage cellulaire afin de maintenir le métabolisme en cas de rupture d'apports énergétiques et de prévenir l'accumulation de toxines lors d'un stress métabolique. Dans la plupart des situations, l'autophagie permet la survie de la cellule mais il existe un certain nombre de preuves que l'autophagie peut être le point de départ de la mort cellulaire par apoptose, nécrose, voire par autophagie elle-même.

Biais d'attrition : peut survenir quand des individus randomisés sont écartés de l'analyse. Les sujets inclus mais non analysés correspondent soit à des perdus de vue, soit à des données manquantes, ce qui rend dans les 2 cas le critère de jugement manquant.

Causalité : rapport de la cause à son effet. Principe de causalité en vertu duquel tout phénomène a une cause.

Corrélation : lien, rapport réciproque.

Diète méditerranéenne(77,192,193) : Le régime méditerranéen, également appelé régime crétois ou diète méditerranéenne est une pratique alimentaire traditionnelle dans plusieurs pays autour de la mer Méditerranée caractérisée par la consommation en abondance de fruits, légumes, légumineuses, céréales, herbes aromatiques et d'huile d'olive, une consommation modérée de produits laitiers d'origine variée (chèvre et brebis essentiellement et issus de la vache dans une moindre mesure), d'œufs et de vin, une consommation limitée de poisson et une consommation occasionnelle de viande. Plusieurs études montrent que le régime méditerranéen permet : de diminuer la mortalité et la morbidité par maladies cardiovasculaires ; de diminuer le risque de maladie d'Alzheimer et de maladie de Parkinson ; d'améliorer les chances de grossesse lors d'une fécondation assistée entre autres.

Famine : privation involontaire d'alimentation.

HOMA-IR(46) : Insuline(mU/L) x Glucose(mmol/L)/ 22.5. Si > 3 , les patients sont dits insulino-résistants. C'est un modèle utilisé pour quantifier la résistance à l'insuline et la fonction des cellules β . Elle a été décrite pour la première fois par Matthews et al. en 1985. Utilisé en recherche clinique pour estimer la sensibilité à l'insuline, mais n'est pas un outil diagnostique.

Inférence : opération logique par laquelle on admet une proposition en vertu de sa liaison avec d'autres propositions déjà tenues pour vraies.

Insulino-résistance : situation où les cellules deviennent moins sensibles à l'insuline, alors que le taux d'insuline est augmenté. Mesuré en recherche clinique par l'indice HOMA-IR par exemple. Mais l'insulino-résistance n'entraîne pas toujours une hyperglycémie.

Jeûne(194) : définition selon le dictionnaire de l'Académie Française (9^{ème} édition) « XIIème siècle, juïne. Déverbal de jeûner. Privation volontaire, imposée ou accidentelle de toute nourriture. Pratique religieuse, acte de dévotion qui consiste à s'abstenir de nourriture, ou seulement de certains aliments, par esprit de pénitence, de purification, etc. Jeûne animal, jeûne religieux, jeûne protestataire, jeûne dynamique ou statique, intermittent ou total

Mitophagie(195) : est la dégradation sélective des mitochondries par l'autophagie. Ce processus intervient notamment sur les mitochondries défectueuses à la suite de dommages ou de stress. Le processus de mitophagie a été décrit pour la première fois il y a plus de cent ans par Lewis et Lewis. Le terme "mitophagie" a été utilisé pour la première fois en 1998. La mitophagie est essentielle pour maintenir la cellule en bonne santé. Il favorise le renouvellement des mitochondries et empêche l'accumulation de mitochondries dysfonctionnelles pouvant entraîner une dégénérescence cellulaire. En plus de l'élimination sélective des mitochondries endommagées, la mitophagie est également nécessaire pour ajuster le nombre de mitochondries aux besoins métaboliques de la cellule, pour assurer l'homéostasie des mitochondries, et à certains stades de différenciation cellulaire, comme lors du développement des globules rouges.

Rythme Circadien : du latin « circa » autour, « dies » jour, regroupe tous les processus cycliques d'une durée d'environ 24 heures.

Annexe

**Fiche de projet de
thèse
DMG Marseille**



**Faculté
de Médecine
Aix*Marseille Université**

CANDIDAT

Nom	FAILLE	Téléphone	677474500
Prénom	Camille	Mail	camille.faille@gmail.com
Année de vos ECN	2014	Semestre	Post internat
Il s'agit :	<input type="radio"/> D'un premier dépôt <input checked="" type="radio"/> D'un second dépôt ou plus (suite à une demande de modification)	Etes-vous interne militaire ?	<input type="radio"/> Oui <input checked="" type="radio"/> Non

.....

DIRECTEUR DE THESE

(Obligatoire pour le dépôt d'une fiche de projet de mémoire)

Nom	LECOQ	Mail	drlecocq@protonmail.com
Prénom	Thomas	Exerce en	médecine ambulatoire

Votre fiche de projet de mémoire a-t-elle été validée par votre directeur de thèse :

- Oui
- Non

THEMATIQUE DE RECHERCHE

Intitulé de la thématique de recherche :

Le jeûne intermittent en médecine générale.

QUESTION DE RECHERCHE

Intitulé de la question de recherche :

Revue parapluie de l'impact du jeûne intermittent sur l'HbA1c, glycémie à jeûn, poids, insulinémie à jeûn et IMC chez des patients adultes.

S'agit-il d'une fiche de projet de thèse relative à une thèse-article ? (Nous vous rappelons que pour proposer une fiche de projet pour une thèse-article vous devez impérativement avoir l'accord préalable de votre directeur de thèse. Ce dernier doit avoir un minimum d'expérience dans le domaine de la publication scientifique)

- Oui
- Non

DESCRIPTION DU SUJET

A. Justification du sujet

Pourquoi ce sujet est intéressant à traiter, contexte actuel, enjeux, retombées éventuelles :

Le diabète de type 2 est un enjeu de santé publique(1). En France, en 2011, plus de 3 millions de personnes sont touchées. Elle est très souvent associée à l'obésité (40% chez l'homme et 47% chez la femme) (2). De plus en plus de personnes ont recours à la chirurgie de l'obésité, et cela permet la rémission du diabète chez la moitié d'entre eux (3) douze ans après. Le but de l'utilisation du jeûne intermittent chez le patient diabétique serait d'atteindre le même objectif de perte de poids mais surtout de rémission du diabète, sans chirurgie(5), à moindre coût, et acceptable par les patients.

Appuyez votre justification à l'aide de trois à cinq références bibliographiques :

1. referenciel_pratiques_diabete.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
2. Eschwege et al. - 2015 - Type 2 diabetes mellitus in France in 2012 Result.pdf
3. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass [Internet]. <http://dx.doi.org.lama.univ-amu.fr/10.1056/NEJMoa1700459>. 2017 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700459>
4. Lingvay I, Guth E, Islam A, Livingston E. Rapid improvement in diabetes after gastric bypass surgery : is it the diet or surgery ? Diabetes Care. sept 2013;36(9):2741-7

B. Hypothèse

Formulez une ou des hypothèses qui répondent clairement par une affirmation à la question de recherche précédemment rédigée (Dans le cas d'une étude avec méthodologie **qualitative** ne pas remplir cette cartouche, mais soyez vigilant un grand nombre d'entre vous pense à tort utiliser une méthodologie qualitative). En cas de méthodologie **quantitative** si cette cartouche n'est pas remplie votre fiche sera systématiquement invalidée.

Le jeûne intermittent fait baisser le taux de glycémie à jeûn et d'HbA1c(1 et 2) et aide à la perte de poids des patients diabétiques(3) et/ou obèses.

Appuyez votre hypothèse à l'aide de trois à cinq références bibliographiques :

1. Marianna P, Iolanda C, Andrea E, Valentina P, Ilaria G, Giovannino C, et al. Effects of time-restricted feeding on body weight and metabolism. A systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. 6 déc 2019;
2. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. BMJ Case Rep. 9 oct 2018;2018.
3. Cai H, Qin Y-L, Shi Z-Y, Chen J-H, Zeng M-J, Zhou W, et al. Effects of alternate-day fasting on body weight and dyslipidaemia in patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomised controlled trial. BMC Gastroenterology. 18 déc 2019;19(1):219.

C. Objectif

Votre objectif doit être formulé en des termes précis et concrets

Décrire les bénéfices et les risques du jeûne intermittent sur l'HbA1c, la glycémie à jeûn, le poids, l'insulinémie à jeûn et l'IMC

D. Matériel et méthode

Quels outils méthodologiques allez-vous utiliser ? Décrivez également le déroulement du travail :

Critères d'inclusion des articles : recherche des revues systématiques jusqu'à décembre 2020 chez des patients adultes obèses et/ou diabétiques de type 2 sans limite de taille ni de temps.

Utilisation des bases de données scientifiques en ligne : MEDLINE, EMBASE, Cochrane library.

Sélection des mots-clés pour la recherche : en anglais "intermittent fasting", "time restricted feeding", "meal skipping", "alternate day fasting", "reduced meal frequency", "food timing", "fasting blood glucose", "body mass index", "glycated hemoglobin", "weight"

Sélection des articles sur titre, puis résumé, puis texte intégral.

Receuil des variables par méthode d'extraction libre en double lecture : glycémie à jeûn, poids, indice de masse corporelle, HbA1c

Résultats : nombre d'étude triée, nombre inclus et exclus, raison pour l'exclusion, recherche de risque de biais dans chaque étude et conséquence possible sur les résultats

Utilisation de la grille PRISMA pour évaluer les résultats.

Bibliographie

1. Hippocrates. Hippocrate Tome VI, 2 e partie: Du régime des maladies aigués, Appendice. De l'aliment. De l'usage des liquides. le Belles lettres; 1972. 180 p.
2. Boudon-Millot V. "Que ton alimentation soit ta meilleure médecine !" ou la fortune exceptionnelle d'un adage pseudo-hippocratique (De alimento 19). Revue des Études Grecques. 2016;129(2):329-48.
3. referenciel_pratiques_diabete.pdf [Internet]. [cité 10 déc 2019]. Disponible sur: https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/referenciel_pratiques_diabete.pdf
4. Prévalence et incidence du diabète [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/prevalence-et-incidence-du-diabete>
5. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Research and Clinical Practice. 1 nov 2019;157:107843.
6. Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al Kaabi J. Epidemiology of Type 2 Diabetes – Global Burden of Disease and Forecasted Trends. J Epidemiol Glob Health. mars 2020;10(1):107-11.
7. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. Diabetes Care. sept 1994;17(9):961-9.
8. COLDITZ GA, WILLETT WC, STAMPFER MJ, MANSON JE, HENNEKENS CH, ARKY RA, et al. WEIGHT AS A RISK FACTOR FOR CLINICAL DIABETES IN WOMEN. American Journal of Epidemiology. 1 sept 1990;132(3):501-13.
9. Stokes EK. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance — United States, January 22–May 30, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep [Internet]. 2020 [cité 28 janv 2022];69. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6924e2.htm>
10. Pournaras DJ, Osborne A, Hawkins SC, Vincent RP, Mahon D, Ewings P, et al. Remission of type 2 diabetes after gastric bypass and banding: mechanisms and 2 year outcomes. Ann Surg. déc 2010;252(6):966-71.
11. Lingvay I, Guth E, Islam A, Livingston E. Rapid Improvement in Diabetes After Gastric Bypass Surgery: Is it the diet or surgery? Diabetes Care. 1 sept 2013;36(9):2741-7.
12. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, Kim J, Kolotkin RL, Nanjee MN, et al. Weight and Metabolic Outcomes 12 Years after Gastric Bypass [Internet]. <http://dx.doi.org.lama.univ-amu.fr/10.1056/NEJMoa1700459>. 2017 [cité 14 janv 2020]. Disponible sur: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1700459>

13. Schlienger J-L. De la chirurgie bariatrique à la chirurgie métabolique : une histoire en devenir Partie 1. L'histoire de la chirurgie bariatrique. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 nov 2015;9(7):714-9.
14. 7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-02/7v_referentiel_2clics_diabete_060215.pdf
15. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, Brosnahan N, Thom G, McCombie L, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. mai 2019;7(5):344-55.
16. Howard BV, Manson JE, Stefanick ML, Beresford SA, Frank G, Jones B, et al. Low-Fat Dietary Pattern and Weight Change Over 7 Years: The Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. JAMA. 4 janv 2006;295(1):39-49.
17. Dorling JamesL, Das SKrupa, Racette SusanB, Apolzan JohnW, Zhang Dachuan, Pieper CarlF, et al. Changes in body weight, adherence and appetite during 2 years of calorie restriction: The CALERIE 2 randomized clinical trial. Eur J Clin Nutr. août 2020;74(8):1210-20.
18. Tsai AG, Wadden TA. Systematic review: an evaluation of major commercial weight loss programs in the United States. Ann Intern Med. 4 janv 2005;142(1):56-66.
19. Ludwig DS, Ebbeling CB, Bikman BT, Johnson JD. Testing the carbohydrate-insulin model in mice: The importance of distinguishing primary hyperinsulinemia from insulin resistance and metabolic dysfunction. Mol Metab. 12 févr 2020;35:100960.
20. Diabetes Control and Complications Trial Research Group, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 30 sept 1993;329(14):977-86.
21. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. Br J Clin Pharmacol. nov 1999;48(5):643-8.
22. Halimi S. UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE : qu'en retenir et pour quelle pratique ? Un espoir et la confirmation du bon sens médical – Lessons from UKPDS, ACCORD, VADT, ADVANCE. An incentive to treat early hyperglycemia in type 2 diabetes? :5.
23. 10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_synth_diabete_type_2_objectif_glycemique_messages_cles.pdf
24. Recommandations Diabète de type 2 : prise en charge initiale [Internet]. VIDAL. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html>

25. Chaix A, Zarrinpar A, Miu P, Panda S. Time-restricted feeding is a preventative and therapeutic intervention against diverse nutritional challenges. *Cell Metab.* 2 déc 2014;20(6):991-1005.
26. Gilman S, Lestrade TV de, Lanzmann-Petithory D. Le jeûne, une nouvelle thérapie ? Arte France; 2012.
27. BBC Two - Horizon, 2012-2013, Eat, Fast and Live Longer [Internet]. BBC. [cité 20 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.bbc.co.uk/programmes/b01lxyzc>
28. Fung DJ, Noakes T. The Obesity Code: Unlocking the Secrets of Weight Loss. 1er édition. Greystone Books; 2016. 308 p.
29. Fung J, Moore J, Lestrade T de. Le guide complet du jeûne. Illustrated édition. Vergèze: Thierry Souccar; 2017. 384 p.
30. Google Trends [Internet]. Google Trends. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://trends.google.fr/trends/explore?date=all&geo=FR&q=intermittent%20fasting>
31. Melkani GC, Panda S. Time-restricted feeding for prevention and treatment of cardiometabolic disorders. *J Physiol (Lond).* 15 2017;595(12):3691-700.
32. Bhutani S, Klempel MC, Berger RA, Varady KA. Improvements in Coronary Heart Disease Risk Indicators by Alternate-Day Fasting Involve Adipose Tissue Modulations. *Obesity.* 2010;18(11):2152-9.
33. Bagherniya M, Butler AE, Barreto GE, Sahebkar A. The effect of fasting or calorie restriction on autophagy induction: A review of the literature. *Ageing Research Reviews.* 1 nov 2018;47:183-97.
34. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2016 [Internet]. NobelPrize.org. [cité 28 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2016/summary/>
35. Tsukada M, Ohsumi Y. Isolation and characterization of autophagy-defective mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters.* 25 oct 1993;333(1):169-74.
36. Thumm M, Egner R, Koch B, Schlumpberger M, Straub M, Veenhuis M, et al. Isolation of autophagocytosis mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *FEBS Letters.* 1 août 1994;349(2):275-80.
37. Harding TM, Morano KA, Scott SV, Klionsky DJ. Isolation and characterization of yeast mutants in the cytoplasm to vacuole protein targeting pathway. *Journal of Cell Biology.* 1 nov 1995;131(3):591-602.
38. Codogno P, Kroemer G. Se manger soi-même, avec modération, une condition pour garder un esprit sain dans un corps sain. *Med Sci (Paris).* 1 mars 2017;33(3):213-4.
39. Hoddy KK, Gibbons C, Kroeger CM, Trepanowski JF, Barnosky A, Bhutani S, et al. Changes in hunger and fullness in relation to gut peptides before and after 8 weeks of alternate day fasting. *Clin Nutr.* déc 2016;35(6):1380-5.
40. Lai KZH, Semnani-Azad Z, Retnakaran R, Harris SB, Hanley AJ. Changes in adiposity mediate the associations of diet quality with insulin sensitivity and beta-cell function. *Nu-*

Thèse de médecine générale de Camille Faillé
trition, Metabolism and Cardiovascular Diseases [Internet]. 30 juill 2021 [cité 29 sept 2021]; Disponible sur:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S093947532100346X>

41. Patterson RE, Sears DD. Metabolic Effects of Intermittent Fasting. *Annu Rev Nutr.* 21 août 2017;37(1):371-93.
42. Teruya T, Chaleckis R, Takada J, Yanagida M, Kondoh H. Diverse metabolic reactions activated during 58-hr fasting are revealed by non-targeted metabolomic analysis of human blood. *Sci Rep.* 29 janv 2019;9(1):854.
43. Sutton EF, Beyl R, Early KS, Cefalu WT, Ravussin E, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Improves Insulin Sensitivity, Blood Pressure, and Oxidative Stress Even without Weight Loss in Men with Prediabetes. *Cell Metab.* 5 juin 2018;27(6):1212-1221.e3.
44. Zauner C, Schneeweiss B, Kranz A, Madl C, Ratheiser K, Kramer L, et al. Resting energy expenditure in short-term starvation is increased as a result of an increase in serum norepinephrine. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 1 juin 2000;71(6):1511-5.
45. Marchesini G, Brizi M, Morselli-Labate AM, Bianchi G, Bugianesi E, McCullough AJ, et al. Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *The American Journal of Medicine.* 1 nov 1999;107(5):450-5.
46. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia.* juill 1985;28(7):412-9.
47. Weyer C, Hanson RL, Tataranni PA, Bogardus C, Pratley RE. A high fasting plasma insulin concentration predicts type 2 diabetes independent of insulin resistance: evidence for a pathogenic role of relative hyperinsulinemia. *Diabetes.* 1 déc 2000;49(12):2094-101.
48. Nuttall FQ, Almokayyad RM, Gannon MC. Comparison of a carbohydrate-free diet vs. fasting on plasma glucose, insulin and glucagon in type 2 diabetes. *Metabolism.* 1 févr 2015;64(2):253-62.
49. Furmli S, Elmasry R, Ramos M, Fung J. Therapeutic use of intermittent fasting for people with type 2 diabetes as an alternative to insulin. *BMJ Case Rep.* 9 oct 2018;2018.
50. Taylor R, Al-Mrabeh A, Zhyzhneuskaya S, Peters C, Barnes AC, Aribisala BS, et al. Remission of Human Type 2 Diabetes Requires Decrease in Liver and Pancreas Fat Content but Is Dependent upon Capacity for β Cell Recovery. *Cell Metab.* 2 oct 2018;28(4):547-556.e3.
51. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia.* oct 2011;54(10):2506-14.
52. Reversing Type 2 Diabetes Mellitus – Prof Tim Noakes [Internet]. Nutrition Network. [cité 1 avr 2021]. Disponible sur: <https://nutrition-network.org/reversing-type-2-diabetes-mellitus-prof-tim-noakes/>

53. Keidar A. Bariatric surgery for type 2 diabetes reversal: the risks. *Diabetes Care.* mai 2011;34 Suppl 2:S361-266.
54. Churuangsuk C, Hall J, Reynolds A, Griffin SJ, Combet E, Lean MEJ. Diets for weight management in adults with type 2 diabetes: an umbrella review of published meta-analyses and systematic review of trials of diets for diabetes remission. *Diabetologia.* janv 2022;65(1):14-36.
55. Horne BD, Muhlestein JB, Lappé DL, May HT, Carlquist JF, Galenko O, et al. Randomized cross-over trial of short-term water-only fasting: metabolic and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* nov 2013;23(11):1050-7.
56. Nørrelund H. The metabolic role of growth hormone in humans with particular reference to fasting. *Growth Horm IGF Res.* avr 2005;15(2):95-122.
57. Hormone de croissance. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Hormone_de_croissance&oldid=189098923
58. Li G, Xie C, Lu S, Nichols RG, Tian Y, Li L, et al. Intermittent Fasting Promotes White Adipose Browning and Decreases Obesity by Shaping the Gut Microbiota. *Cell Metab.* 3 oct 2017;26(4):672-685.e4.
59. Fontana L, Partridge L. Promoting health and longevity through diet: from model organisms to humans. *Cell.* 26 mars 2015;161(1):106-18.
60. Longo VD, Mattson MP. Fasting: Molecular Mechanisms and Clinical Applications. *Cell Metabolism.* 4 févr 2014;19(2):181-92.
61. Stice E, Davis K, Miller NP, Marti CN. Fasting Increases Risk for Onset of Binge Eating and Bulimic Pathology: A 5-Year Prospective Study. *J Abnorm Psychol.* nov 2008;117(4):941-6.
62. Fung DJ. Does Fasting cause Disordered Eating? [Internet]. Medium. 2022 [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://drjasonfung.medium.com/does-fasting-cause-disordered-eating-10c81f9c180b>
63. Lustig RH. Processed Food—An Experiment That Failed. *JAMA Pediatr.* 1 mars 2017;171(3):212.
64. Added Sugars [Internet]. www.heart.org. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.heart.org/en/healthy-living/healthy-eating/eat-smart/sugar/added-sugars>
65. Vos MB, Kimmons JE, Gillespie C, Welsh J, Blanck HM. Dietary fructose consumption among US children and adults: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Medscape J Med.* 9 juill 2008;10(7):160.
66. Samuel VT. Fructose induced lipogenesis: from sugar to fat to insulin resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 1 févr 2011;22(2):60-5.
67. Effects of Dietary Fructose Restriction on Liver Fat, De Novo Lipogenesis, and Insulin Kinetics in Children With Obesity - ScienceDirect [Internet]. [cité 24 août 2021]. Dispo-

68. Sirop de maïs. In: Wikipédia [Internet]. 2022 [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Sirop_de_ma%C3%AFs&oldid=190260895
69. Lustig R, Fardet A, Ludi F. Sucre l'amère vérité. Vergèze: Thierry Souccar Editions; 2017.
70. L'Anses actualise les repères de consommations alimentaires pour la population française | Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/l%E2%80%99ances-actualise-les-rep%C3%A8res-de-consommations-alimentaires-pour-la-population-fran%C3%A7aise>
71. Beneficial Effect of Intestinal Fermentation of Natural Polysaccharides [Internet]. [cité 13 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6116026/>
72. Réseau NACRe - Réseau National Alimentation Cancer Recherche - Fibres alimentaires et cancer [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://www6.inrae.fr/nacre/Prevention-primaire/Facteurs-nutritionnels/Fibres-alimentaires-et-cancer>
73. Davis DR, Epp MD, Riordan HD. Changes in USDA food composition data for 43 garden crops, 1950 to 1999. J Am Coll Nutr. déc 2004;23(6):669-82.
74. alternativesbio_53_2011_p3-6.pdf.
75. Munro IA, Garg ML. Prior supplementation with long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids promotes weight loss in obese adults: a double-blinded randomised controlled trial. Food Funct. 25 avr 2013;4(4):650-8.
76. Risque cardiovasculaire et oméga3 : résultats d'une métaanalyse Cochrane et de l'étude VITAL [Internet]. VIDAL. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/22995-risque-cardiovasculaire-et-omega-3-resultats-d-une-meta-analyse-cochrane-et-de-l-etude-vital.html>
77. Régime méditerranéen. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=R%C3%A9gime_m%C3%A9diterran%C3%A9en&oldid=186360471
78. Ahmad S, Demler OV, Sun Q, Moorthy MV, Li C, Lee I-M, et al. Association of the Mediterranean Diet With Onset of Diabetes in the Women's Health Study. JAMA Network Open. 19 nov 2020;3(11):e2025466.
79. Rempelos L, Wang J, Barański M, Watson A, Volakakis N, Hoppe H-W, et al. Diet and food type affect urinary pesticide residue excretion profiles in healthy individuals: results of a randomized controlled dietary intervention trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 27 oct 2021;nqab308.
80. Baudry J, Assmann KE, Touvier M, Allès B, Seconde L, Latino-Martel P, et al. Association of Frequency of Organic Food Consumption With Cancer Risk: Findings From the

81. Qu'est-ce que la diète méditerranéenne ? – Michel de Lorgeril – Docteur en Médecine, Chercheur au CNRS [Internet]. [cité 28 janv 2022]. Disponible sur: <https://michel.delorgeril.info/quest-ce-que-la-diete-mediterraneenne/>
82. Suri R. 68% of Indian ultra-processed food products have excess salt and sugar [Internet]. 2021 [cité 3 déc 2021]. Disponible sur: <https://www.indiatvnews.com/health/68-per-cent-of-indian-ultra-processed-food-products-have-excess-salt-and-sugar-747753>
83. Bonaccio M, Costanzo S, Di Castelnuovo A, Persichillo M, Magnacca S, De Curtis A, et al. Ultra-processed food intake and all-cause and cause-specific mortality in individuals with cardiovascular disease: the Moli-sani Study. European Heart Journal. 30 nov 2021;ehab783.
84. Jahns L, Siega-Riz AM, Popkin BM. The increasing prevalence of snacking among US children from 1977 to 1996. J Pediatr. avr 2001;138(4):493-8.
85. Zizza C, Siega-Riz AM, Popkin BM. Significant increase in young adults' snacking between 1977-1978 and 1994-1996 represents a cause for concern! Prev Med. avr 2001;32(4):303-10.
86. Nielsen SJ, Siega-Riz AM, Popkin BM. Trends in food locations and sources among adolescents and young adults. Prev Med. août 2002;35(2):107-13.
87. Nielsen SJ, Popkin BM. Patterns and trends in food portion sizes, 1977-1998. JAMA. 22 janv 2003;289(4):450-3.
88. conso.pdf.
89. Zoom sur le syndrome métabolique [Internet]. FFC. [cité 1 févr 2022]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/zoom-sur-le-syndrome-metabolique/>
90. Mainous AG, Tanner RJ, Jo A, Anton SD. Prevalence of Prediabetes and Abdominal Obesity Among Healthy-Weight Adults: 18-Year Trend. The Annals of Family Medicine. 1 juill 2016;14(4):304-10.
91. Thomas EL, Parkinson JR, Frost GS, Goldstone AP, Doré CJ, McCarthy JP, et al. The Missing Risk: MRI and MRS Phenotyping of Abdominal Adiposity and Ectopic Fat. Obesity. 1 janv 2012;20(1):76-87.
92. Fabbrini E, Magkos F, Mohammed BS, Pietka T, Abumrad NA, Patterson BW, et al. Intrahepatic fat, not visceral fat, is linked with metabolic complications of obesity. Proc Natl Acad Sci U S A. 8 sept 2009;106(36):15430-5.
93. Magkos F, Fabbrini E, Mohammed BS, Patterson BW, Klein S. Increased whole-body adiposity without a concomitant increase in liver fat is not associated with augmented metabolic dysfunction. Obesity (Silver Spring). août 2010;18(8):1510-5.
94. Dey SK, Senapati S. Insulin and Insulin-Like Growth Factor-1 Associated Cancers. In: Kumar S, Gupta S, éditeurs. Obesity and Cancer [Internet]. Singapore: Springer; 2021 [cité 5 sept 2021]. p. 25-48. Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-981-16-1846-8_3

95. Gallagher EJ, LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nat Rev Cancer.* nov 2020;20(11):629-44.
96. Chadt A, Scherneck S, Joost H-G, Al-Hasani H. Molecular links between Obesity and Diabetes: “Diabesity”. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, et al., éditeurs. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 6 janv 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279051/>
97. Le Stunff C, Bougnères P. Early changes in postprandial insulin secretion, not in insulin sensitivity, characterize juvenile obesity. *Diabetes.* mai 1994;43(5):696-702.
98. Odeleye OE, de Courten M, Pettitt DJ, Ravussin E. Fasting hyperinsulinemia is a predictor of increased body weight gain and obesity in Pima Indian children. *Diabetes.* août 1997;46(8):1341-5.
99. Zimmet P, Dowse G, Bennett P. Hyperinsulinaemia is a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabète Metab.* mai 1991;17(1 Pt 2):101-8.
100. Del Prato S, Leonetti F, Simonson DC, Sheehan P, Matsuda M, DeFronzo RA. Effect of sustained physiologic hyperinsulinaemia and hyperglycaemia on insulin secretion and insulin sensitivity in man. *Diabetologia.* oct 1994;37(10):1025-35.
101. Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *J Clin Invest.* 1 sept 1997;100(5):1166-73.
102. Fletcher JM, McKenzie N. The parasympathetic nervous system and glucocorticoid-mediated hyperinsulinaemia in the genetically obese (fa/fa) Zucker rat. *J Endocrinol.* juill 1988;118(1):87-92.
103. Jeanrenaud B. Central nervous system and peripheral abnormalities: clues to the understanding of obesity and NIDDM. *Diabetologia.* sept 1994;37 Suppl 2:S170-178.
104. Koyama K, Chen G, Lee Y, Unger RH. Tissue triglycerides, insulin resistance, and insulin production: implications for hyperinsulinemia of obesity. *Am J Physiol.* oct 1997;273(4):E708-713.
105. Miles PD, Li S, Hart M, Romeo O, Cheng J, Cohen A, et al. Mechanisms of insulin resistance in experimental hyperinsulinemic dogs. *J Clin Invest.* 1 janv 1998;101(1):202-11.
106. Pénicaud L, Rohner-Jeanrenaud F, Jeanrenaud B. In vivo metabolic changes as studied longitudinally after ventromedial hypothalamic lesions. *Am J Physiol.* juin 1986;250(6 Pt 1):E662-668.
107. Zhou YP, Cockburn BN, Pugh W, Polonsky KS. Basal insulin hypersecretion in insulin-resistant Zucker diabetic and Zucker fatty rats: role of enhanced fuel metabolism. *Metabolism.* juill 1999;48(7):857-64.

108. Dankner R, Chetrit A, Shanik M h., Raz I, Roth J. Basal state hyperinsulinemia in healthy normoglycemic adults heralds dysglycemia after more than two decades of follow up. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews.* 2012;28(7):618-24.
109. Weir GC, Bonner-Weir S. Five Stages of Evolving Beta-Cell Dysfunction During Progression to Diabetes. *Diabetes.* 1 déc 2004;53(suppl_3):S16-21.
110. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barilli AL, Zuccarelli A, Dall'Aglio E, et al. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non—insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension, and coronary heart disease: The barilla factory revisited. *Metabolism.* 1 août 1999;48(8):989-94.
111. Li C, Ford ES, McGuire LC, Mokdad AH, Little RR, Reaven GM. Trends in hyperinsulinemia among nondiabetic adults in the U.S. *Diabetes Care.* nov 2006;29(11):2396-402.
112. Kekäläinen P, Sarlund H, Pyörälä K, Laakso M. Hyperinsulinemia cluster predicts the development of type 2 diabetes independently of family history of diabetes. *Diabetes Care.* janv 1999;22(1):86-92.
113. Page MM, Johnson JD. Mild Suppression of Hyperinsulinemia to Treat Obesity and Insulin Resistance. *Trends in Endocrinology & Metabolism.* 1 juin 2018;29(6):389-99.
114. Astley CM, Todd JN, Salem RM, Vedantam S, Ebbeling CB, Huang PL, et al. Genetic Evidence That Carbohydrate-Stimulated Insulin Secretion Leads to Obesity. *Clin Chem.* janv 2018;64(1):192-200.
115. Torbay N, Bracco EF, Geliebter A, Stewart IM, Hashim SA. Insulin increases body fat despite control of food intake and physical activity. *Am J Physiol.* janv 1985;248(1 Pt 2):R120-124.
116. Tsujimoto T, Kajio H, Sugiyama T. Association between hyperinsulinemia and increased risk of cancer death in nonobese and obese people: A population-based observational study. *Int J Cancer.* 1 juill 2017;141(1):102-11.
117. Capeau J. Voies de signalisation de l'insuline : mécanismes affectés dans l'insulino-résistance. *Med Sci (Paris).* 1 août 2003;19(8-9):834-9.
118. Crofts CAP. Hyperinsulinemia: A unifying theory of chronic disease? *Diabesity.* 15 oct 2015;1(4):34.
119. Bikman B, Fung J. Why We Get Sick: The Hidden Epidemic at the Root of Most Chronic Disease--and How to Fight It. Dallas, TX: BenBella Books; 2020. 280 p.
120. Crofts CAP, Brookler K, Henderson G. Can insulin response patterns predict metabolic disease risk in individuals with normal glucose tolerance? *Diabetologia.* mai 2018;61(5):1233-1233.
121. Dehdashtihaghigat S, Mehdizadehkashi A, Arbabi A, Pishgahroudsari M, Chaichian S. Assessment of C-reactive Protein and C3 as Inflammatory Markers of Insulin Resistance in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Case-Control Study. 2013;14(4):6.

122. Li C, Xing C, Zhang J, Zhao H, Shi W, He B. Eight-hour time-restricted feeding improves endocrine and metabolic profiles in women with anovulatory polycystic ovary syndrome. *J Transl Med.* 13 avr 2021;19:148.
123. Hegde V, Dhurandhar N, Reddy PH. Hyperinsulinemia or Insulin Resistance: What Impacts the Progression of Alzheimer's Disease? *Journal of Alzheimer's Disease.* 11 nov 2019;72:1-9.
124. Kartal D, Yildiz H, Ertas R, Borlu M, Utas S. Association between isolated female acne and insulin resistance: a prospective study. *G Ital Dermatol Venereol.* août 2016;151(4):353-7.
125. Saito T, Kuma A, Sugiura Y, Ichimura Y, Obata M, Kitamura H, et al. Autophagy regulates lipid metabolism through selective turnover of NCoR1. *Nat Commun.* 5 avr 2019;10:1567.
126. INSULINE.pdf [Internet]. [cité 30 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.eurofins-biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/INSULINE.pdf>
127. SNE. La Pinéale, la Mélatonine et les Rythmes Biologiques [Internet]. 2012 [cité 29 nov 2021]. Disponible sur: <https://societe-neuroendocrinologie.fr/layout/set/print/Fonctionnement/Les-colloques-de-la-SNE/Les-precedents-colloques/30-eme-colloque-de-la-Societe-de-Neuroendocrinologie-octobre-2001/Conference-Jacques-Benoit/La-Pineale-la-Melatonine-et-les-Rythmes-Biologiques>
128. Albreiki MS, Middleton B, Hampton SM. The effect of melatonin on glucose tolerance, insulin sensitivity and lipid profiles after a late evening meal in healthy young males. *Journal of Pineal Research.* 2021;71(4):e12770.
129. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, et al. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med.* 25 avr 2005;165(8):863-7.
130. Donga E, van Dijk M, van Dijk JG, Biermasz NR, Lammers G-J, van Kralingen KW, et al. A single night of partial sleep deprivation induces insulin resistance in multiple metabolic pathways in healthy subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* juin 2010;95(6):2963-8.
131. Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care.* mars 2006;29(3):657-61.
132. Peschke E, Bähr I, Mühlbauer E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon. *Int J Mol Sci.* 27 mars 2013;14(4):6981-7015.
133. Panda S. Circadian physiology of metabolism. *Science.* 25 nov 2016;354(6315):1008-15.
134. Hatori M, Vollmers C, Zarrinpar A, DiTacchio L, Bushong EA, Gill S, et al. Time-Restricted Feeding without Reducing Caloric Intake Prevents Metabolic Diseases in Mice Fed a High-Fat Diet. *Cell Metabolism.* 6 juin 2012;15(6):848-60.
135. Chaix A, Zarrinpar A. The effects of time-restricted feeding on lipid metabolism and adiposity. *Adipocyte.* 2 oct 2015;4(4):319-24.

136. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S. Diet and Feeding Pattern Affect the Diurnal Dynamics of the Gut Microbiome. *Cell Metabolism*. 2 déc 2014;20(6):1006-17.
137. Laermans J, Depoortere I. Chronobesity: role of the circadian system in the obesity epidemic. *Obesity Reviews*. 2016;17(2):108-25.
138. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 21 sept 2010;7(9):e1000326.
139. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*. janv 2015;15(157):39-44.
140. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. sept 2015;13(3):132-40.
141. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *JBI Evidence Implementation*. sept 2015;13(3):132-40.
142. Davis CS, Clarke RE, Coulter SN, Rounsefell KN, Walker RE, Rauch CE, et al. Intermittent energy restriction and weight loss: a systematic review. *Eur J Clin Nutr*. mars 2016;70(3):292-9.
143. Headland M, Clifton PM, Carter S, Keogh JB. Weight-Loss Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Intermittent Energy Restriction Trials Lasting a Minimum of 6 Months. *Nutrients* [Internet]. 2016 [cité 21 juin 2021];8(6). Disponible sur: https://journals.scholarsportal.info/details/20726643/v08i0006/nfp_woasralamo6m.xml
144. Alhamdan BA, Garcia-Alvarez A, Alzahrnai AH, Karanxha J, Stretchberry DR, Contrera KJ, et al. Alternate-day versus daily energy restriction diets: which is more effective for weight loss? A systematic review and meta-analysis. *Obes Sci Pract*. 15 juill 2016;2(3):293-302.
145. Harris L, McGarty A, Hutchison L, Ells L, Hankey C. Short-term intermittent energy restriction interventions for weight management: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. 2018;19(1):1-13.
146. Harris L, Hamilton S, Azevedo LB, Olajide J, De Brún C, Waller G, et al. Intermittent fasting interventions for treatment of overweight and obesity in adults: a systematic review and meta-analysis. *JBI Evidence Synthesis*. févr 2018;16(2):507-47.
147. Cioffi I, Evangelista A, Ponzo V, Ciccone G, Soldati L, Santarpia L, et al. Intermittent versus continuous energy restriction on weight loss and cardiometabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med*. 24 déc 2018;16:371.
148. Rynders CA, Thomas EA, Zaman A, Pan Z, Catenacci VA, Melanson EL. Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients*. oct 2019;11(10):2442.

149. Lima CHR, Oliveira IKF, Frota K de MG, Carvalho CMRG de, Paiva A de A, Campe-lo V, et al. Impact of intermittent fasting on body weight in overweight and obese individuals. *Rev Assoc Med Bras.* 15 mai 2020;66:222-6.
150. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, et al. Intermittent fasting and weight loss: Systematic review. *Canadian Family Physician.* 1 févr 2020;66(2):117-25.
151. Vitale R, Kim Y. The Effects of Intermittent Fasting on Glycemic Control and Body Composition in Adults with Obesity and Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* 1 déc 2020;18(10):450-61.
152. Arguin H, Dionne IJ, Séchéchal M, Bouchard DR, Carpentier AC, Ardilouze J-L, et al. Short- and long-term effects of continuous versus intermittent restrictive diet approaches on body composition and the metabolic profile in overweight and obese postmenopausal women: a pilot study. *Menopause.* août 2012;19(8):870-6.
153. Ash S, Reeves MM, Yeo S, Morrison G, Carey D, Capra S. Effect of intensive dietetic interventions on weight and glycaemic control in overweight men with Type II diabetes: a randomised trial. *Int J Obes Relat Metab Disord.* juill 2003;27(7):797-802.
154. Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Varady KA. Alternate day fasting and endurance exercise combine to reduce body weight and favorably alter plasma lipids in obese humans. *Obesity (Silver Spring).* juill 2013;21(7):1370-9.
155. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 1 déc 2016;122:106-12.
156. Catenacci VA, Pan Z, Ostendorf D, Brannon S, Gozansky WS, Mattson MP, et al. A randomized pilot study comparing zero-calorie alternate-day fasting to daily caloric restriction in adults with obesity. *Obesity.* 2016;24(9):1874-83.
157. Harvie M, Wright C, Pegington M, McMullan D, Mitchell E, Martin B, et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. *Br J Nutr.* oct 2013;110(8):1534-47.
158. Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2014;57(8):1552.
159. Trepanowski JF, Kroeger CM, Barnosky A, Klempel MC, Bhutani S, Hoddy KK, et al. Effect of Alternate-Day Fasting on Weight Loss, Weight Maintenance, and Cardioprotection Among Metabolically Healthy Obese Adults: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 juill 2017;177(7):930-8.
160. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM, Trepanowski JF, Haus JM, et al. Alternate day fasting for weight loss in normal weight and overweight subjects: a randomized controlled trial. *Nutr J.* 12 nov 2013;12(1):146.

161. Harvie MN, Pegington M, Mattson MP, Frystyk J, Dillon B, Evans G, et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. *Int J Obes (Lond)*. mai 2011;35(5):714-27.
162. Li C, Sadraie B, Steckhan N, Kessler C, Stange R, Jeitler M, et al. Effects of A One-week Fasting Therapy in Patients with Type-2 Diabetes Mellitus and Metabolic Syndrome – A Randomized Controlled Explorative Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 13.04.2017. 26 oct 2017;125(09):618-24.
163. Varady KA, Bhutani S, Klempel MC, Kroeger CM. Comparison of effects of diet versus exercise weight loss regimens on LDL and HDL particle size in obese adults. *Lipids Health Dis*. 18 juill 2011;10:119.
164. Conley M, Le Fevre L, Haywood C, Proietto J. Is two days of intermittent energy restriction per week a feasible weight loss approach in obese males? A randomised pilot study. *Nutr Diet*. févr 2018;75(1):65-72.
165. Patikorn C, Roubal K, Veettil SK, Chandran V, Pham T, Lee YY, et al. Intermittent Fasting and Obesity-Related Health Outcomes. *JAMA Netw Open*. 17 déc 2021;4(12):e2139558.
166. Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. janv 1998;21(1):2-8.
167. Wing RR, Blair E, Marcus M, Epstein LH, Harvey J. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? *Am J Med*. oct 1994;97(4):354-62.
168. Arnason TG, Bowen MW, Mansell KD. Effects of intermittent fasting on health markers in those with type 2 diabetes: A pilot study. *World Journal of Diabetes*. 15 avr 2017;8(4):154-64.
169. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Intermittent energy restriction in type 2 diabetes: A short discussion of medication management. *World Journal of Diabetes*. 15 déc 2016;7(20):627-30.
170. Carter S, Clifton PM, Keogh JB. Effect of Intermittent Compared With Continuous Energy Restricted Diet on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Netw Open*. 20 juill 2018;1(3):e180756.
171. Carter S, Clifton P, Keogh J. Effect of intermittent compared with continuous energy restriction on glycaemic control in patients with type 2 diabetes. *Obesity Research & Clinical Practice*. 1 mai 2019;13(3):245.
172. Corley BT, Carroll RW, Hall RM, Weatherall M, Parry-Strong A, Krebs JD. Intermittent fasting in Type 2 diabetes mellitus and the risk of hypoglycaemia: a randomized controlled trial. *Diabetic Medicine*. 2018;35(5):588-94.

173. Sparti A, DeLany JP, de la Bretonne JA, Sander GE, Bray GA. Relationship between resting metabolic rate and the composition of the fat-free mass. *Metabolism*. oct 1997;46(10):1225-30.
174. DiNicolantonio JJ, Bhutani J, OKeefe JH, Crofts C. Postprandial insulin assay as the earliest biomarker for diagnosing pre-diabetes, type 2 diabetes and increased cardiovascular risk. *Open Heart*. 27 nov 2017;4(2):e000656.
175. Lejeune MPGM, Kovacs EMR, Westerterp-Plantenga MS. Additional protein intake limits weight regain after weight loss in humans. *Br J Nutr*. févr 2005;93(2):281-9.
176. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MPGM, Nijs I, van Ooijen M, Kovacs EMR. High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord*. janv 2004;28(1):57-64.
177. Gibson AA, Sainsbury A. Strategies to Improve Adherence to Dietary Weight Loss Interventions in Research and Real-World Settings. *Behavioral Sciences*. sept 2017;7(3):44.
178. Ravussin E, Beyl RA, Poggiogalle E, Hsia DS, Peterson CM. Early Time-Restricted Feeding Reduces Appetite and Increases Fat Oxidation But Does Not Affect Energy Expenditure in Humans. *Obesity (Silver Spring)*. août 2019;27(8):1244-54.
179. Wegman MP, Guo MH, Bennion DM, Shankar MN, Chrzanowski SM, Goldberg LA, et al. Practicality of Intermittent Fasting in Humans and its Effect on Oxidative Stress and Genes Related to Aging and Metabolism. *Rejuvenation Res*. 1 avr 2015;18(2):162-72.
180. Dansinger ML, Gleason JA, Griffith JL, Selker HP, Schaefer EJ. Comparison of the Atkins, Ornish, Weight Watchers, and Zone diets for weight loss and heart disease risk reduction: a randomized trial. *JAMA*. 5 janv 2005;293(1):43-53.
181. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of obesity: a national clinical guideline. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network; 2010.
182. Overview | Obesity: identification, assessment and management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; [cité 25 janv 2022]. Disponible sur: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189>
183. Hutchison AT, Liu B, Wood RE, Vincent AD, Thompson CH, O'Callaghan NJ, et al. Effects of Intermittent Versus Continuous Energy Intakes on Insulin Sensitivity and Metabolic Risk in Women with Overweight. *Obesity*. 2019;27(1):50-8.
184. Boden G. Effects of Free Fatty Acids (FFA) on Glucose Metabolism: Significance for Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. juin 2003;111(03):121-4.
185. McHill AW, Phillips AJ, Czeisler CA, Keating L, Yee K, Barger LK, et al. Later circadian timing of food intake is associated with increased body fat. *Am J Clin Nutr*. nov 2017;106(5):1213-9.
186. McHill AW, Czeisler CA, Phillips AJK, Keating L, Barger LK, Garaulet M, et al. Caloric and Macronutrient Intake Differ with Circadian Phase and between Lean and Overweight Young Adults. *Nutrients*. 11 mars 2019;11(3):E587.

187. Xiao Q, Garaulet M, Scheer FAJL. Meal timing and obesity: interactions with macronutrient intake and chronotype. *Int J Obes (Lond)*. sept 2019;43(9):1701-11.
188. Galindo Muñoz JS, Gómez Gallego M, Díaz Soler I, Barberá Ortega MC, Martínez Cáceres CM, Hernández Morante JJ. Effect of a chronotype-adjusted diet on weight loss effectiveness: A randomized clinical trial. *Clin Nutr*. avr 2020;39(4):1041-8.
189. Anderson GF, Chalkidou K. Spending on Medical Care: More Is Better? *JAMA*. 28 mai 2008;299(20):2444-5.
190. Auer R, Rodondi N. Etudes coût-efficacité : ce que devraient retenir les médecins. *Revue Médicale Suisse*. 2009;6.
191. Bonniaud P. Autophagie : autocannibalisme ou autodéfense ? *Revue des Maladies Respiratoires*. 1 sept 2008;25:8-10.
192. Lörgeril DM de. Le nouveau régime méditerranéen. Vanves: Marabout; 2020. 544 p.
193. O'Keefe JH, Torres-Acosta N, O'Keefe EL, Saeed IM, Lavie CJ, Smith SE, et al. A Pescatarian-Mediterranean Diet With Intermittent Fasting. *Journal of the American College of Cardiology*. sept 2020;76(12):1484-93.
194. française A. Dictionnaire de l'Académie française [Internet]. [cité 29 mars 2021]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9J0209>
195. Mitophagie. In: Wikipédia [Internet]. 2021 [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Mitophagie&oldid=181889638>

Résumé

Contexte : L'explosion des cas de diabète de type 2, surpoids et obésité nécessite d'investiguer de nouvelle pratique préventive ou curative.

Objectifs : Examiner les effets du jeûne intermittent sur le poids, la glycémie à jeun, l'insulinémie à jeun, l'IMC et l'HbA1c des patients adultes en surpoids ou obèses et/ou diabétiques de type 2 lors d'une revue parapluie.

Méthode : Recherche des revues systématiques jusqu'à décembre 2020, sans limite de taille ni de temps, en anglais ou en français, ayant au moins comme objectif la mesure du poids, sur les bases de données Pubmed, Embase, Cochrane library (n=3). Equation de recherche ("Intermittent fasting" OR "time restricted feeding" OR "meal skipping" OR "alternate day fasting" OR "reduced meal frequency" OR "food timing" OR "periodic fasting" OR "intermittent energy restriction") AND (systematic review) AND ("glycated hemoglobin" OR "fasting glucose" OR "weight" OR "fasting insulin" OR "BMI"). Sélection des études en double lecture, sur titre et résumé, puis en simple lecture sur texte entier, extraction de données sur un formulaire pré-établi (avec le logiciel Covidence). Utilisation de la grille PRISMA pour la rédaction. Evaluation de la qualité méthodologique et des risques de biais par la « *critical appraisal checklist for systematic reviews and research syntheses* ».

Résultats : 112 revues systématiques identifiées le 05/09/2021 (date de dernière recherche) dont 44 doublons. 69 revues systématiques ont été importées dans Covidence. 9 revues systématiques ont été sélectionnées. Groupes d'intervention : protocoles de jeûne hétérogènes (jeûne 5 :2, jeûne alterné 1jour/2 (avec alimentation ad libitum ou non), jeûne 16/8, méthode Büchinger, restriction alimentaire temporelle journalière). Groupes contrôles : régime calorique restrictif (<800 kcal, < 1200 kcal, < 75% des besoins kcal journaliers estimés). 5752 patients inclus au total, sur 94 études primaires (61 après retrait des répétitions) avec une prédominance de femmes. Résultat concordant dans tout l'ensemble des effets du jeûne intermittent sur le poids qui n'est pas plus efficace que le régime calorique restrictif, la baisse de l'HbA1c et l'IMC. Par contre, 1/1 méta-analyse incluant l'insulinémie à jeun a montré que la baisse était significative (-4.66 pmol/L [-9.12 pmol/L à -0.19 pmol/L]) en faveur du groupe jeûne intermittent (p=0.041). Les résultats étaient discordants pour la glycémie à jeun.

Conclusion : Le jeûne intermittent n'est pas plus efficace que le régime calorique restrictif pour la perte de poids, la baisse de l'IMC, la baisse de l'HbA1c. Les résultats étaient discordants pour la glycémie à jeun. Le jeûne intermittent était significativement plus efficace que le régime calorique restrictif pour faire baisser l'insulinémie à jeun.

Le serment d'Hippocrate

“

**Au moment d'être admis(e)
à exercer la médecine, je promets
et je jure d'être fidèle aux lois
de l'honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerais les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrais et les perfectionnerais pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

”