

JEÛNE INTERMITTENT À PLAGE HORAIRE ET SANTÉ MÉTABOLIQUE

par **David JACOBI** (Nantes)

■ Le jeûne intermittent offre des perspectives intéressantes en nutrition, mais son utilisation doit être soigneusement ajustée à chaque individu. Le jeûne intermittent implique des phases de restriction alimentaire volontaire alternant avec des périodes d'alimentation normale. Les approches couramment adoptées, telles que le protocole 16/8 (ou jeûne à plage horaire), visent à synchroniser les habitudes alimentaires avec les rythmes circadiens, potentiellement pour optimiser le métabolisme et faciliter la perte de poids. En réponse aux demandes des patients et avec le soutien de certaines données médicales fondées sur des preuves, les endocrinologues sont désormais incités à explorer le concept de jeûne à plage horaire. Leur rôle est de prendre en compte l'histoire médicale de chaque patient et leurs attentes individuelles lors de la considération des avantages et des inconvénients potentiels du jeûne à plage horaire. Les recherches en cours sont essentielles pour approfondir la compréhension des effets du jeûne à plage horaire sur la santé métabolique, ainsi que pour élaborer des recommandations spécifiques adaptées à différentes populations, qu'elles soient générales ou présentant des conditions cliniques particulières.

Mots-clés : obésité, rythmes circadiens, jeûne à plage horaire.

INTRODUCTION

Le jeûne intermittent, une approche nutritionnelle en vogue, suscite des questions cruciales parmi les endocrinologues. En pleine épidémie d'obésité et de maladies métaboliques, l'idée que le moment des repas compte autant que leur contenu prend de l'importance. Cette prise de conscience a suscité un engouement pour le jeûne intermittent, avec une multiplication de blogs, sites web, coachs, influenceurs, applications et ouvrages de vulgarisation. Le jeûne intermittent implique des périodes de restriction alimentaire volontaire alternées avec des périodes d'alimentation normale sans indication sur la nature des aliments consommés. Des approches telles que le protocole 16/8 (16 heures de jeûne suivies d'une fenêtre d'alimentation de 8 heures) et le régime 5:2 (cinq jours d'alimentation normale, deux jours de restriction calorique sévère) gagnent en popularité en raison de leur potentiel à influencer la régulation hormonale et le métabolisme. Le jeûne à plage horaire (comme dans le protocole 16/8), en particulier, est soutenu par une base scientifique qui le distingue d'autres tendances alimentaires à la mode.

Les endocrinologues sont idéalement placés pour explorer les mécanismes sous-tendants cette approche, en particulier comment elle influence la régulation hormonale et le métabolisme. Si le jeûne à plage horaire peut être intégré dans des approches de perte de poids et d'amélioration métabolique, il faut reconnaître que les réponses individuelles peuvent varier considérablement. Dans cet article, nous évaluerons les arguments scientifiques en faveur des bénéfices potentiels, pour la santé métabolique, du jeûne à plage horaire.

Paris, 17-18 novembre 2023

En analysant ses effets sur les hormones, la régulation métabolique, et la gestion du poids, l'objectif est de fournir aux endocrinologues des données leur permettant d'aborder judicieusement le jeûne à plage horaire dans les échanges avec les patients tentés par cette pratique.

LE JEÛNE INTERMITTENT À PLAGE HORAIRE ET LE MÉTABOLISME

- Définition

Le jeûne intermittent est l'alternance volontaire et contrôlée entre des périodes de restriction alimentaire complète et des phases d'alimentation. Cette pratique, bien qu'actuellement en plein essor, trouve ses racines dans une pratique millénaire du jeûne dans diverses cultures et périodes historiques, motivée par des raisons traditionnelles, religieuses ou politiques. Le jeûne intermittent diffère de la restriction calorique, dans laquelle l'apport calorique quotidien est réduit de 20 à 40 % pendant une longue période, mais sans période de jeûne spécifique. Le jeûne intermittent n'est pas non plus un état de famine, la durée en étant contrôlée pour éviter une dénutrition.

Une des approches les plus répandues est le jeûne à plage horaire. L'ensemble des prises caloriques et repas quotidiens y est limitée à une fenêtre de temps prédéterminée, qui peut varier de quelques heures à, arbitrairement, 12 heures. Pendant la période de jeûne, qui inclut la nuit, seules les boissons non caloriques sont autorisées, telles que l'eau, le thé ou le café non sucrés. L'objectif de cette méthode est de synchroniser les habitudes alimentaires avec les rythmes circadiens du corps. Les rythmes circadiens sont des cycles biologiques de 24 heures qui régissent de nombreux processus physiologiques, y compris le métabolisme. En alignant la prise alimentaire avec l'horloge interne, le jeûne à plage horaire vise à optimiser les processus métaboliques et la régulation hormonale.

- Rythmes alimentaires et rythmicité métabolique

Les rythmes circadiens (du latin «*circa diem*», signifiant «environ un jour») sont une propriété fondamentale du vivant. Pour anticiper les contraintes récurrentes liées à l'alternance jour/nuit due à la rotation de la Terre, les horloges circadiennes ont évolué sous la forme d'un oscillateur moléculaire autonome d'une période d'environ 24 heures. Les rythmes circadiens viennent de mécanismes internes de maintien du temps, dont le support génétique a été démontré dans les années 1970 (1). L'histoire a culminé avec le prix Nobel de physiologie et médecine en 2017 pour la description des rouages intracellulaires de l'horloge moléculaire (2). Elle repose sur des boucles de rétroaction transcription-traduction où les facteurs BMAL1 et CLOCK activent la transcription de leurs répresseurs (3, 4), générant des oscillations de 24 heures dans l'expression de milliers de gènes (5). Ces réseaux coordonnent les fonctions métaboliques des organes tout au long de la journée (6).

L'horloge circadienne moléculaire est synchronisable par des stimuli extérieurs appelés "*Zeitgeber*" tels que la lumière, la température et l'alimentation. Chez les mammifères, elle est organisée hiérarchiquement avec une horloge centrale dans les noyaux supra-chiasmiques (NSC) hypothalamiques (7) et des horloges périphériques dans les autres organes (3). Cette horloge est essentielle pour le maintien des rythmes biologiques en intégrant les signaux environnementaux pour réguler la physiologie et le comportement. Endommager les NSC chez les rats supprime certains rythmes circadiens (8), mais greffer des NSC fœtaux rétablit les rythmes (9). Chez les souris, la suppression sélective de *Bmal1* dans le prosencé-

phale, incluant les NSC, abolit des rythmes circadiens, avec des tissus périphériques qui restent rythmiques mais désynchronisés (10).

La lumière synchronise l'horloge centrale via des cellules ganglionnaires rétiniennes exprimant la mélanopsine, un pigment permettant le photo-entraînement (11), tandis que l'état nutritionnel et la prise alimentaire sont des Zeitgebers pour les horloges périphériques. La rythmicité de la prise alimentaire lors du jeûne à plage horaire induit des rythmes dans de nombreux organes périphériques. Par exemple, un jeûne à plage horaire diurne chez la souris (qui mange normalement essentiellement la nuit) inverse la phase d'expression du transcriptome rythmique du foie (12). De nombreux processus métaboliques sont rythmiques, témoignant notamment d'une anticipation efficace des phases quotidiennes de jeûne et d'état nourri. Cette rythmicité des organes périphériques participe à l'homéostasie métabolique. Par exemple, la sécrétion d'insuline et du glucagon par le pancréas, la sensibilité des organes cibles à l'insuline, la captation du glucose par le tissu adipeux, la lipolyse, la lipogenèse, la néoglucogenèse et la production hépatique de glucose sont tous des processus rythmiques (4). La perte de l'horloge, par exemple dans le foie de souris (modèle de délétion de *Bmal1*), favorise l'obésité et les maladies métaboliques, soulignant l'importance des horloges périphériques (13). Dans l'intestin, de nombreuses fonctions sont circadiennes. Par exemple, les cellules épithéliales de l'intestin expriment rythmiquement les TLR (*Toll-like receptors*). Cette expression rythmique convertit les signaux non rythmiques du microbiote en activités rythmiques circadiennes impliquées dans les fonctions homéostatiques de ces cellules (14).

Les horloges circadiennes des différents organes sont interdépendantes à plusieurs niveaux. L'horloge centrale contrôle le comportement de veille/sommeil et donc la prise alimentaire qui est un Zeitgeber des horloges périphériques. De nombreuses hormones de régulation du métabolisme sont produites sous régulation circadienne. Les NSC contrôlent la sécrétion rythmique du cortisol via les noyaux paraventriculaires (PVN) hypothalamiques qui sécrètent les corticolibérines (CRH) (15). L'hormone épiphysaire inductrice du sommeil, la mélatonine s'accumule le soir en l'absence de lumière avec une acrophase nocturne et régule l'expression de gènes de l'horloge (16).

Ces processus concernent d'autres hormones du métabolisme. Ainsi, les taux circulants de leptine sont rythmiques. Après une ablation du NSC chez le rongeur, la leptine perd cette rythmicité (17). Une prise alimentaire désynchronisée suffit à perturber la rythmicité de la leptine (18). L'adiponectine et ses récepteurs sont aussi synthétisés de façon rythmique (19). La sécrétion et la sensibilité à l'insuline varient au cours de la journée. Une désynchronisation entre les rythmes circadiens et les rythmes comportementaux (cycles veille/sommeil, cycles alimentation/jeûne) pourrait contribuer au développement de la résistance à l'insuline. En effet, l'horloge circadienne régule la synthèse pancréatique de l'insuline et module la sensibilité hépatique et musculaire à l'insuline (4). Enfin, la sécrétion de ghréline s'effectue aussi de façon rythmique (20).

Dans les études de séquençage ARN, 43 % des gènes codants sont transcrits de manière circadienne, de manière spécifique à l'organe (21). Cette rythmicité circadienne existe également dans l'expression des protéines ou de leurs modifications post-traductionnelles (22, 23). Cette rythmicité ajuste le métabolisme selon les moments de la journée. Plusieurs gènes de l'horloge participent également à l'homéostasie métabolique (24). Parmi eux, REV-ERB α , un récepteur nucléaire aux hormones, régule le métabolisme en tant que récepteur des lipides alimentaires, des hormones thyroïdiennes et des hormones stéroïdiennes. Notam-

ment, REV-ERB α met en lien l'horloge et le métabolisme lipidique et hépatique en contrôlant l'oscillation de l'abondance et de l'activation de SREBP (*Sterol Regulatory Element-Binding Proteins*), qui régule la synthèse des acides gras et des stéroïdes (25). PER2 (Period 2) régule le métabolisme en se liant au promoteur de certains gènes (26). Le lien entre PER2 et le métabolisme est également dû à la liaison du récepteur aux glucocorticoïdes au promoteur de Per2, permettant alors une modulation de la production de leptine et de la tolérance au glucose. CRY (Cryptochrome) régule la néoglucogenèse en interférant notamment avec la signalisation du glucagon (27).

L'horloge circadienne et le métabolisme entretiennent des liens bidirectionnels. Par exemple, l'insuline synchronise l'horloge via une synthèse accrue de la protéine PER. L'augmentation de l'insuline circulante et la forme libre d'IGF-1 (*Insulin-like Growth Factor 1*) après un repas stimulent rapidement la synthèse et la traduction de l'ARNm PER (28). Un autre exemple est la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), qui est un senseur d'énergie cellulaire crucial dans le cerveau et les tissus périphériques pour le contrôle métabolique. L'AMPK phosphoryle CRY et la caséine kinase I, ce qui favorise leur protéolyse et régule le rétrocontrôle négatif de l'horloge (29). Enfin, l'horloge est régulée par la sirtuine 1 (SIRT1), une désacétylase NAD⁺-dépendante. La SIRT1 désacétyle les histones au niveau des promoteurs des gènes circadiens et désacétyle également PER2, ce qui favorise sa dégradation (30). Les oscillations de l'activité de la SIRT1 sont en partie dues aux variations des niveaux de son cofacteur NAD⁺ et de l'enzyme limitant la vitesse de la voie de récupération du NAD⁺, la nicotinamide phosphoribosyltransférase (NAMPT) (31). Ces mécanismes peuvent réinitialiser *in vivo* et *in vitro* la phase des rythmes circadiens. Ainsi, une prise alimentaire à des horaires inappropriés (travail en heure décalé, jetlag) perturbe les rythmes circadiens de l'expression génique, conduisant à une synthèse inopportune de PER2 (28). Ceci perturbe la rythmicité de l'expression à divers niveaux (transcriptome, protéome, etc). Ce type d'effets a été décrit, en particulier, lors de l'exposition à un régime gras dans les modèles murins.

- Efficacité métabolique du jeûne à plage horaire dans les modèles murins

Un régime gras, inducteur d'obésité chez la souris, altère la rythmicité circadienne globale. Il augmente la prise alimentaire en phase de repos (diurne) (32, 33) et change la période des rythmes d'activité locomotrice dites en « libre cours » (pour la souris, on supprime le photoentrainement de l'horloge avec l'obscurité constante) (34). Le régime gras altère l'expression et l'oscillation des gènes de l'horloge et des gènes contrôlés par l'horloge impliqués dans l'utilisation des substrats énergétiques dans l'hypothalamus, le foie et le tissu adipeux (34). Le régime gras dérègle des rythmes métaboliques et circadiens. Chez la souris, le régime gras altère la rythmicité de la bêta-oxydation mitochondriale (35) et du transcriptome lié à la régulation métabolique (36, 37).

Les horloges circadiennes peuvent être ciblées en modulant les horaires des prises alimentaires. Une découverte majeure a été la démonstration que l'impact du régime gras varie selon les heures de prises alimentaires. Le régime gras limité à la journée (phase de jeûne physiologique chez la souris) aggrave l'obésité (38). En revanche, limiter ce régime gras à la période active de l'animal, se rapprochant ainsi des horaires spontanés des prises alimentaires sous un régime standard, prévient l'obésité et améliore le phénotype métabolique (32). Cette alimentation grasse restreinte dans le temps améliore les rythmes des horloges circadiennes périphériques en comparaison avec les animaux nourris ad libitum. Les avantages du jeûne à plage horaire persistent en l'absence d'une horloge circadienne fonctionnelle (39),

suggérant le rôle d'autres effecteurs clés en aval. Ces perturbations de rythmicité liées au régime gras touchent les horloges des différents organes périphériques (foie, tissus adipeux, muscles, microbiote). Le microbiote intestinal, qui influence le métabolisme et l'obésité, a une composition variable au cours de la journée (40). Le régime gras chez la souris module les acides gras à chaîne courte qui agissent sur l'expression des gènes de l'horloge circadienne hépatocytaire (41). Le microbiote module le métabolisme lipidique de l'hôte (absorption et export des lipides), ainsi que son rythme circadien (42). Le jeûne à plage horaire permettrait de moduler le microbiote intestinal, et donc de restaurer différentes voies moléculaires associées (43).

Chez les souris nourries avec un régime standard, le jeûne à plage horaire à court terme ne change pas significativement le poids corporel, mais pourrait augmenter la masse musculaire. La préservation de la masse musculaire était parfois observée chez les souris nourries avec un régime gras et soumises au jeûne à plage horaire (44). Le jeûne à plage horaire à long terme chez les souris nourries avec un régime standard augmente la longévité. La restriction calorique est certes plus efficace que le jeûne à plage horaire sur la longévité (45), mais la combinaison des deux est plus efficace que les deux interventions isolées (46).

JEÛNE INTERMITTENT À PLAGE HORAIRE ET GESTION DU POIDS ET DES FACTEURS DE RISQUE MÉTABOLIQUE CHEZ L'HOMME

Deux types d'arguments ont justifié la réalisation d'études d'intervention de jeûne à plage horaire chez l'Homme. D'une part, des liens entre les horaires des repas et l'obésité ont été observés dans les modèles murins. D'autre part, des études observationnelles ont montré que manger tard le soir ou sauter le petit-déjeuner est associé à un risque accru de maladies cardiaques, même après ajustement pour les facteurs alimentaires et le mode de vie (47). Les premières études d'intervention chez l'Homme ont suggéré l'intérêt potentiel d'intervention de jeûne à plage horaire. À défaut d'être efficace de manière non ambiguë sur la perte de poids, les protocoles de jeûne à plage horaire pourraient avoir un intérêt pour réduire le risque cardio-métabolique chez les personnes atteintes de surpoids ou d'obésité.

- Effet des horaires des repas sur l'appétit

La prise alimentaire est influencée par une endocrinologie complexe. La prise alimentaire chez l'Homme dépend de signaux à long terme et quotidiens, ainsi que d'un équilibre entre les processus homéostatiques et hédoniques, modulés par divers facteurs tels que l'apprentissage, l'expérience, le stress et les interactions sociales. L'environnement obésogène moderne perturbe cet équilibre sensé permettre un équilibre normo-pondéral et une santé métabolique optimale. Cette régulation complexe de la prise alimentaire est indissociable de la répartition temporelle des prises alimentaires. Le contrôle de la prise alimentaire, en interaction avec la physiologie circadienne et le sommeil détermine au final largement le nombre de prises alimentaires, les horaires de prises alimentaires, la durée du jeûne nocturne et la distribution journalière des apports en énergie et en macronutriments.

Une question importante est de savoir dans quelle mesure les horaires de prise alimentaire régulent l'appétit. Ruddick-Collins *et al.* ont étudié les effets de la répartition quotidienne des calories sur l'équilibre énergétique, le métabolisme et l'appétit (48). La perte de poids et la dépense énergétique étaient similaires quelle que soit la répartition des calories. Une prise calorique plus importante le matin a entraîné une plus grande suppression de

l'appétit, ce qui peut conduire à une plus grande perte de poids dans des conditions d'apport alimentaire *ad libitum*. Dans un essai croisé randomisé, qui a rigoureusement contrôlé l'apport en nutriments, l'activité physique et le sommeil, Vujović *et al.* ont constaté que les repas tardifs augmentaient la sensation de faim, modifiaient les hormones régulant l'appétit, réduisaient la dépense énergétique en journée et altéraient l'expression génique des tissus adipeux de manière cohérente avec une augmentation de l'adipogenèse et une diminution de la lipolyse (49). Dans l'ensemble, ces résultats peuvent expliquer le risque accru d'obésité chez les personnes qui mangent tardivement et suggèrent que les horaires des prises alimentaires peuvent être modifiés pour contrôler l'appétit.

- Résultats des études

La pertinence du jeûne à plage horaire en tant qu'approche de perte de poids est au cœur des débats actuels. En 2015, une publication preuve de concept (en l'absence de groupe contrôle) est venue éclairer le potentiel thérapeutique des approches de jeûne à plage horaire. Gill *et al.* ont développé une application smartphone pour surveiller la prise alimentaire chez des adultes en bonne santé, révélant des prises alimentaires fréquentes et erratiques au quotidien plutôt qu'un schéma à trois repas réguliers. Dans la même publication, l'idée de réduire la durée de prise alimentaire quotidienne était testée dans une étude pilote sur 1 an chez des personnes en surpoids utilisant l'application pour manger seulement pendant 10 à 11 heures par jour (50). Dans une autre étude de faisabilité (car sans groupe contrôle), Wilkinson *et al.* ont étudié l'impact de la restriction temporelle de l'alimentation sur 14 semaines dans le syndrome métabolique en réduisant la fenêtre alimentaire quotidienne des participants de 14 heures à une fenêtre de 10 heures auto-sélectionnée pendant 12 semaines. La restriction temporelle de l'alimentation a entraîné une perte de poids, une composition corporelle plus saine, une baisse de la pression artérielle et une diminution des lipides favorisant les maladies cardiovasculaires (51). Sutton *et al.* ont mené la première étude contrôlée croisée (5 semaines dans chaque bras) sous supervision montrant que le jeûne à plage horaire améliore le profil métabolique (sensibilité à l'insuline, pression artérielle, stress oxydant) chez des hommes prédiabétiques en l'absence de perte de poids (51). Dans cette étude, l'appétit n'était pas augmenté malgré le jeûne prolongé et la flexibilité métabolique (variabilité du quotient respiratoire sur 24-h) était augmentée (52).

Cienfuegos *et al.* ont comparé l'effet de deux formes de restriction temporelle de l'alimentation (4 heures et 6 heures) sur le poids corporel et les facteurs de risque cardiométabolique chez les adultes obèses. Après huit semaines, les deux régimes ont entraîné des réductions comparables du poids corporel, de la consommation d'énergie, de la résistance à l'insuline et du stress oxydatif par rapport au groupe contrôle (53).

Ces études ont ouvert la voie à des essais cliniques en conditions de vie habituelles. Lowe *et al.* ont testé l'effet d'un jeûne à plage horaire sur 12 semaines sur la perte de poids chez les femmes et les hommes en surpoids/obésité dans l'essai clinique randomisé TREAT. En l'absence de restriction calorique, le jeûne à plage horaire n'a pas entraîné de perte de poids (54). Lin *et al.* ont testé l'effet d'un protocole 8/16 sans restriction calorique sur 52 semaines chez des personnes en surpoids ou obésité versus une restriction calorique sans restriction temporelle. L'intervention n'était pas supérieure à la restriction calorique seule sur la perte de poids (55). Liu *et al.* ont testé l'effet d'un protocole 8/16 sur 52 semaines chez des personnes en surpoids ou obésité en addition à une restriction calorique. La restriction temporelle de l'alimentation induisait une perte de poids supérieure à celle du groupe témoin, mais n'était pas plus efficace que la restriction calorique (56). Dans un essai clinique

randomisé de Jamsed *et al.* portant sur la perte de poids et impliquant 90 adultes obèses, la restriction temporelle de l'alimentation s'est révélée plus efficace pour perdre du poids (-6,3 kg) que de manger sur une période de 12 heures ou plus (-4,0 kg), mais pas pour perdre de la graisse corporelle (-4,7 kg contre -3,4 kg). Dans une analyse secondaire portant sur les participants ayant terminé l'étude, la restriction temporelle précoce de l'alimentation s'est avérée plus efficace pour la perte de poids et de graisse corporelle (57). On voit donc une discordance des résultats du jeûne à plage horaire sur la perte de poids. Une autre approche, en cours d'évaluation, est de regarder l'effet de ce type de protocole sur des complications métaboliques spécifiques de l'obésité.

À ce jour, de rares essais cliniques portant sur la restriction temporelle de l'alimentation (TRE) se sont principalement concentrés sur l'évaluation de l'accumulation de graisse hépatique. Dans une étude menée par Cai *et al.*, il a été constaté que la restriction temporelle de l'alimentation (TRE) avec une alimentation non limitée n'a pas entraîné d'amélioration de l'élasticité du foie par rapport au groupe témoin (58). Cette étude a impliqué 176 patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique (NASH) ayant suivi un programme alimentaire de 12 semaines. Une autre étude clinique randomisée menée par Wei *et al.* a impliqué 88 patients atteints d'obésité et de NASH (59). L'étude a comparé les effets de la TRE (manger uniquement entre 8h00 et 16h00) à une restriction calorique quotidienne (suivant des horaires de repas habituels mais avec un régime alimentaire allant de 1 500 à 1 800 kcal/jour pour les hommes et de 1 200 à 1 500 kcal/jour pour les femmes) sur une période de 12 mois. Les deux groupes ont connu une réduction du contenu en triglycérides intra-hépatiques, mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes. La restriction temporelle de l'alimentation n'a pas apporté de bénéfices supplémentaires en termes de réduction de la masse grasse corporelle ou des principaux facteurs de risque métaboliques par rapport à la restriction calorique quotidienne.

Il est souvent évoqué qu'il serait plus facile de restreindre les calories quelques jours par semaine ou de limiter la « fenêtre alimentaire » quotidienne que de réduire modérément les calories à chaque repas, tous les jours. D'autre part, deux effets courants des régimes hypocaloriques - un ralentissement du métabolisme et une augmentation de l'appétit - seraient moins présents lors du jeûne à plage horaire. Une baisse de l'appétit est retrouvée pour le jeûne à plage horaire dans des essais sur quelques semaines (52, 60).

- Limites des études

Les variations dans les protocoles de jeûne à plage horaire, les durées d'étude et les critères de succès divergeants peuvent rendre la comparaison entre les études complexe. Une première question concerne la potentielle réduction globale de l'apport calorique engendrée par les périodes de jeûne. Bien que l'objectif du jeûne à plage horaire chez les humains ne soit pas explicitement de réduire l'apport énergétique, une fenêtre alimentaire limitée à 10 heures ou moins peut entraîner une réduction involontaire des calories de 5 à 20%. Certaines études sur le jeûne à plage horaire ont également abouti à une amélioration de la qualité de l'alimentation et à une réduction de la prise de collations (61, 62). Une seconde question concerne la faisabilité pratique des fenêtres cibles. Bien que la fenêtre cible de 8 heures semble réalisable dans les études de 3 à 12 mois, des données objectives sur les heures des repas n'étaient pas disponibles pour la plupart des études. Troisièmement, bien que théoriquement accessible chez l'Homme (par exemple avec les niveaux de cortisol et de mélatonine sur prélèvement salivaire ou urinaire (63)), les rythmes circadiens individuels sont rarement évalués dans les essais cliniques ce qui limite les approches de

médecine personnalisée. Des approches du temps circadien interne à partir d'un seul échantillon de sang (64) ou grâce au port de multiples biocapteurs portables (65) sont possibles mais nécessitent d'être démocratisées. Enfin, l'hétérogénéité des protocoles utilisés (par exemple, accès à la nourriture de 4 h à 12 h par jour, présence ou non d'une restriction calorique associée, jeûne en phase sur le matin ou le soir ou libre) ou des populations étudiées (personnes saines, pré-diabétiques, diabétiques, athlétiques...) limite les conclusions sur une efficacité générale du jeûne à plage horaire chez l'Homme. Pour mieux comprendre la variabilité interindividuelle de la réponse au jeûne à plage horaire, des études sur la composition du microbiote et sur la réponse métabolique correspondante chez les rongeurs et les humains, y compris le dimorphisme sexuel, restent nécessaires.

Finalement, la question la plus évidente, et peut-être la moins bien résolue chez l'Homme, est de savoir comment un jeûne intermittent pourrait entraîner une perte de poids sans qu'une restriction calorique soit nécessaire. Cet effet est remarquablement obtenu chez la souris sous régime gras (32). Des travaux récents, dans des modèles précliniques sur la façon dont la perturbation circadienne altère l'équilibre énergétique ont montré que la réponse au jeûne à plage horaire implique la thermogenèse des tissus adipeux. La créatine synthétisée dans le foie est libérée dans la circulation sanguine. Le cycle de substrats stimulé par la créatine renforce la respiration mitochondriale de la graisse beige (66), créant un cycle futile de dépense énergétique induite par un régime gras dans les adipocytes (67). Ce processus est dépendant de l'importation de la créatine circulante (68). Le métabolisme adipocytaire de la créatine dans les adipocytes est rythmique et explique les avantages métaboliques lors du jeûne à plage horaire (69).

CONSIDÉRATIONS PRATIQUES

- Effets indésirables du jeûne à plage horaire

Parmi les effets secondaires potentiels du jeûne de type 16/8, on peut citer des sensations de faim accrues pendant la période de jeûne. Selon la durée du jeûne, des maux de tête, une léthargie ou de la constipation, des étourdissements, de la fatigue, de l'irritabilité et des sautes d'humeur, surtout lors de la transition vers ce modèle de jeûne sont possibles (60). Ces symptômes sont généralement temporaires. Le jeûne intermittent peut évidemment interférer avec la vie sociale, limitant potentiellement son utilisation à long terme. Les modes de vie, les contraintes professionnelles et les préférences alimentaires peuvent entraver l'adhésion continue au jeûne intermittent à plage horaire.

Une autre préoccupation potentielle est le risque de favoriser des comportements alimentaires restrictifs (70, 71), notamment en cas de troubles préexistants qui pourraient être renforcés par les contraintes diététiques.

- Approches Individualisées et Contre-Indications dans le Jeûne Intermittent

Avant de recommander le jeûne intermittent, une évaluation minutieuse des antécédents médicaux et des besoins individuels est essentielle. Certaines conditions médicales peuvent rendre cette approche inadaptée, et les besoins nutritionnels varient en fonction de l'âge, du sexe et de l'activité physique. Les endocrinologues jouent un rôle clé en fournissant des conseils personnalisés, tandis que la collaboration avec d'autres professionnels de la santé est cruciale pour une prise en charge complète. Une approche holistique est primordiale pour éclairer les recommandations en matière de jeûne intermittent.

En l'absence d'étude spécifique, le jeûne intermittent n'est pas recommandé pour les personnes ayant des besoins nutritionnels spécifiques. Cela inclut les enfants et les adolescents, dont les réserves énergétiques sont moindres que celles des adultes et dont les performances scolaires pourraient potentiellement être affectées. De plus, les femmes enceintes ou allaitantes devraient éviter le jeûne intermittent, car cela pourrait compromettre la nutrition du fœtus ou la production de lait en raison de leurs besoins nutritionnels accrus. Les personnes âgées ou celles qui sont déjà dénutries devraient également éviter le jeûne intermittent, car cela pourrait aggraver la perte de masse musculaire, la diminution de la densité osseuse et affaiblir les défenses immunitaires. Enfin, le jeûne intermittent n'est pas recommandé chez les personnes atteintes de cancer, car dans ce contexte hypermétabolique, le jeûne pourrait favoriser la sarcopénie et la dénutrition, déjà fréquentes chez les personnes atteintes d'un cancer.

- Comment les endocrinologues peuvent-ils aborder le sujet du jeûne intermittent avec leurs patients ?

Fournir des conseils éclairés aux endocrinologues sur la manière d'aborder le sujet du jeûne intermittent à plage horaire avec leurs patients est crucial pour garantir des discussions informées et individualisées. Avant tout, il est essentiel d'établir un dialogue ouvert et attentif pour comprendre les besoins, les objectifs et les antécédents médicaux de chaque patient. Une évaluation de la santé métabolique, des maladies préexistantes et des éventuelles contre-indications au jeûne intermittent doit être réalisée. En tenant compte des preuves scientifiques disponibles, les endocrinologues peuvent fournir des informations équilibrées sur les avantages potentiels et les inconvénients associés à cette approche. Les discussions devraient mettre l'accent sur l'importance de l'individualisation, en reconnaissant que le jeûne intermittent n'est pas approprié pour tous les patients. Collaborer avec des diététiciens et éventuellement d'autres spécialistes peut être utile pour des recommandations ciblées en matière d'alimentation et de gestion du poids. Dans l'ensemble, l'approche pour discuter du jeûne à plage horaire doit être centrée sur le patient, en mettant l'accent sur l'éducation, le suivi attentif et le respect des besoins individuels, afin d'offrir des conseils judicieux et personnalisés. Un jeûne intermittent à plage horaire peut ainsi avoir une place, chez certains patients, dans le cadre d'un équilibre alimentaire plus global.

CONCLUSION

Le jeûne intermittent à plage horaire suscite un intérêt en tant qu'approche de gestion du poids et de promotion de la santé. Le jeûne intermittent de type plage horaire pourrait potentiellement bénéficier à certains individus qui étalent leur apport calorique des 24 heures sur une durée de plus de 12 h. Malgré les progrès dans la compréhension du métabolisme rythmique quotidien, les méthodes actuelles telles que les rappels alimentaires de 24 heures et les questionnaires de fréquence alimentaire, n'ont pas été conçues pour saisir de manière fiable la fenêtre alimentaire ni ses variations quotidiennes. Par conséquent, de nouvelles méthodes ou instruments d'enquête sont nécessaires pour comprendre le comportement alimentaire tout en intégrant les informations sur les rythmes circadiens individuels. La recherche doit permettre à terme l'émergence des premières recommandations concernant les rythmes de prises alimentaires pour la population générale et certaines catégories de patients.

Les endocrinologues jouent un rôle central dans l'évaluation des patients, en prenant en compte les facteurs individuels et en fournissant des conseils éclairés pour guider les choix

relatifs au jeûne à plage horaire. Une approche équilibrée, fondée sur des preuves et adaptée aux besoins de chaque patient, est essentielle pour maximiser les avantages potentiels tout en minimisant les inconvénients.

**Nantes Université, CHU de Nantes, CNRS, INSERM,
l'institut du thorax, Nantes, France.**

Adresse pour la correspondance :

TIME-RESTRICTED EATING AND METABOLIC HEALTH

by **David JACOBI** (Nantes - France)

ABSTRACT

Intermittent fasting offers interesting prospects in nutrition, but its use must be carefully tailored to each individual. Intermittent fasting involves phases of voluntary food restriction alternating with periods of normal eating. Commonly adopted approaches, such as the 16/8 protocol (or time-restricted eating), aim to synchronize eating habits with circadian rhythms, potentially optimizing metabolism and facilitating weight loss. In response to patient inquiries and supported by some evidence-based medicine, endocrinologists are now compelled to explore the concept of time-restricted eating, considering each patient's medical history and individual expectations when considering its potential benefits in their treatment plans. Ongoing research is crucial to deepen our understanding of the effects of time-restricted eating on metabolic health and to develop specific recommendations tailored to diverse populations, whether general or presenting particular clinical conditions.

Key-words: obesity, circadian rhythms, time-restricted eating.

BIBLIOGRAPHIE

1. Konopka RJ, Benzer S. Clock mutants of *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci U S A.* sept 1971; **68(9)**: 2112-6. - **2. Callaway E, Ledford H.** Medicine Nobel awarded for work on circadian clocks. *Nature.* 2 oct 2017; **550(7674)**: 18. - **3. Schibler U, Ripperger J, Brown SA.** Peripheral Circadian Oscillators in Mammals: Time and Food. *J Biol Rhythms.* juin 2003; **18(3)**: 250-60. - **4. Guan D, Lazar MA.** Interconnections between circadian clocks and metabolism. *J Clin Invest.* 2 août 2021; **131(15)**: e148278. - **5. Koike N, Yoo SH, Huang HC, Kumar V, Lee C, Kim TK, et al.** Transcriptional architecture and chromatin landscape of the core circadian clock in mammals. *Science.* 19 oct 2012; **338(6105)**: 349-54. - **6. Panda S.** Circadian physiology of metabolism. *Science.* 25 nov 2016; **354(6315)**: 1008-15. - **7. Inouye ST, Kawamura H.** Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic « island » containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* nov 1979; **76(11)**: 5962-6. - **8. Stephan FK, Nunez AA.** Elimination of circadian rhythms in drinking, activity, sleep, and temperature by isolation of the suprachiasmatic nuclei. *Behav Biol.* 1 mai 1977; **20(1)**: 1-16. - **9. Lehman MN, Silver R, Gladstone WR, Kahn RM, Gibson M, Bittman EL.** Circadian rhythmicity restored by neural transplant. Immunocytochemical characterization of the graft and its integration with the host brain. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* juin 1987; **7(6)**: 1626-38. - **10. Izumo M, Pejchal M, Schook AC, Lange RP, Walisser JA, Sato TR, et al.** Differential effects of light and feeding on circadian organization of peripheral clocks in a forebrain *Bmal1* mutant. *eLife.* 19 déc 2014; **3**: e04617. - **11. Panda S, Sato TK, Castrucci AM, Rollag MD, DeGrip WJ, Hogenesch JB, et al.** Melanopsin (Opn4) requirement for normal light-induced circadian phase shifting. *Science.* 13 déc 2002; **298(5601)**: 2213-6. - **12. Damiola F, Le Minh N, Preitner N,**

Mises au point cliniques d'Endocrinologie

Kornmann B, Fleury-Olela F, Schibler U. Restricted feeding uncouples circadian oscillators in peripheral tissues from the central pacemaker in the suprachiasmatic nucleus. *Genes Dev.* 1 déc 2000; **14(23)**: 2950-61.

- **13. Jacobi D, Liu S, Burkewitz K, Kory N, Knudsen NH, Alexander RK, et al.** Hepatic Bmal1 regulates rhythmic mitochondrial dynamics and promotes metabolic fitness. *Cell Metab.* 6 oct 2015; **22(4)**: 709-20.

- **14. Mukherji A, Kobiita A, Ye T, Chambon P.** Homeostasis in intestinal epithelium is orchestrated by the circadian clock and microbiota cues transduced by TLRs. *Cell.* 9 mai 2013; **153(4)**: 812-27.

- **15. Pruessner JC, Wolf OT, Hellhammer DH, Buske-Kirschbaum A.** FREE CORTISOLLEVELSAFTERAWAKENING: RELIABLEBIOLOGICALMARKER FORTHEASSESSMENTOF ADRENOCORTICAACTIVITY. 1997; **61(26)**.

- **16. Kandalepas PC, Mitchell JW, Gillette MU.** Melatonin Signal Transduction Pathways Require E-Box-Mediated Transcription of Per1 and Per2 to Reset the SCN Clock at Dusk. Yamazaki S, éditeur. *PLOS ONE.* 30 juin 2016; **11(6)**: e0157824.

- **17. Kalsbeek A, Fliers E, Romijn JA, Fleur SEL, Wortel J, Bakker O, et al.** The Suprachiasmatic Nucleus Generates the Diurnal Changes in Plasma Leptin Levels. 2001; **142(6)**.

- **18. Arble DM, Vitaterna MH, Turek FW.** Rhythmic Leptin Is Required for Weight Gain from Circadian Desynchronized Feeding in the Mouse. Yamazaki S, éditeur. *PLoS ONE.* 19 sept 2011; **6(9)**: e25079.

- **19. Wada T, Yamamoto Y, Takasugi Y, Ishii H, Uchiyama T, Saitoh K, et al.** Adiponectin regulates the circadian rhythm of glucose and lipid metabolism. *J Endocrinol.* 1 août 2022; **254(2)**: 121-33.

- **20. Qian J, Morris CJ, Caputo R, Garaulet M, Scheer FAJL.** Ghrelin is impacted by the endogenous circadian system and by circadian misalignment in humans. *Int J Obes.* août 2019; **43(8)**: 1644-9.

- **21. Zhang R, Lahens NF, Ballance HI, Hughes ME, Hogenesch JB.** A circadian gene expression atlas in mammals: implications for biology and medicine. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 11 nov 2014; **111(45)**: 16219-24.

- **22. Robles MS, Humphrey SJ, Mann M.** Phosphorylation Is a Central Mechanism for Circadian Control of Metabolism and Physiology. *Cell Metab.* 10 janv 2017; **25(1)**: 118-27.

- **23. Wang J, Mauvoisin D, Martin E, Atger F, Galindo AN, Dayon L, et al.** Nuclear Proteomics Uncovers Diurnal Regulatory Landscapes in Mouse Liver. *Cell Metab.* 10 janv 2017; **25(1)**: 102-17.

- **24. Bass J, Takahashi JS.** Circadian Integration of Metabolism and Energetics. *Science.* 3 déc 2010; **330(6009)**: 1349-54.

- **25. Le Martelot G, Claudel T, Gatfield D, Schaad O, Kornmann B, Lo Sasso G, et al.** REV-ERB α participates in circadian SREBP signaling and bile acid homeostasis. *PLoS Biol.* sept 2009; **7(9)**: e1000181.

- **26. Schmutz I, Ripperger JA, Baeriswyl-Aebischer S, Albrecht U.** The mammalian clock component PERIOD2 coordinates circadian output by interaction with nuclear receptors. *Genes Dev.* 15 févr 2010; **24(4)**: 345-57.

- **27. Zhang EE, Liu Y, Dentin R, Pongsawakul PY, Liu AC, Hirota T, et al.** Cryptochrome mediates circadian regulation of cAMP signaling and hepatic gluconeogenesis. *Nat Med.* oct 2010; **16(10)**: 1152-6.

- **28. Crosby P, Hamnett R, Putker M, Hoyle NP, Reed M, Karam CJ, et al.** Insulin/IGF-1 Drives PERIOD Synthesis to Entrain Circadian Rhythms with Feeding Time. *Cell.* mai 2019; **177(4)**: 896-909.e20.

- **29. Lamia KA, Sachdeva UM, DiTacchio L, Williams EC, Alvarez JG, Egan DF, et al.** AMPK regulates the circadian clock by cryptochrome phosphorylation and degradation. *Science.* 16 oct 2009; **326(5951)**: 437-40.

- **30. Asher G, Gatfield D, Stratmann M, Reinke H, Dibner C, Kreppel F, et al.** SIRT1 regulates circadian clock gene expression through PER2 deacetylation. *Cell.* 25 juill 2008; **134(2)**: 317-28.

- **31. Ramsey KM, Yoshino J, Brace CS, Abrassart D, Kobayashi Y, Marcheva B, et al.** Circadian clock feedback cycle through NAMPT-mediated NAD⁺ biosynthesis. *Science.* 1 mai 2009; **324(5927)**: 651-4.

- **32. 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 Metab.* 6 juin 2012; **15(6)**: 848-60.

- **33. Teeple K, Rajput P, Gonzalez M, Han-Hallett Y, Fernández-Juricic E, Casey T.** High fat diet induces obesity, alters eating pattern and disrupts corticosterone circadian rhythms in female ICR mice. Oster H, éditeur. *PLOS ONE.* 20 janv 2023; **18(1)**: e0279209.

- **34. Kohsaka A, Laposky AD, Ramsey KM, Estrada C, Joshu C, Kobayashi Y, et al.** High-fat diet disrupts behavioral and molecular circadian rhythms in mice. *Cell Metab.* nov 2007; **6(5)**: 414-21.

- **35. Neufeld-Cohen A, Robles MS, Aviram R, Manella G, Adamovich Y, Ladeux B, et al.** Circadian control of oscillations in mitochondrial rate-limiting enzymes and nutrient utilization by PERIOD proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 22 mars 2016; **113(12)**: E1673-1682.

- **36. Guan D, Xiong Y, Borck PC, Jang C, Doulias PT, Papazyan R, et al.** Diet-Induced Circadian Enhancer Remodeling Synchronizes Opposing Hepatic Lipid Metabolic Processes. *Cell.* 9 août 2018; **174(4)**: 831-842.e12.

- **37. Eckel-Mahan KL, Patel VR, de Mateo S, Orozco-Solis R, Ceglia NJ, Sahar S, et al.** Reprogramming of the circadian clock by nutritional challenge. *Cell.* 19 déc 2013; **155(7)**: 1464-78.

- **38. Arble DM, Bass J, Laposky AD, Vitaterna MH, Turek FW.** Circadian timing of food intake contributes to weight gain. *Obes Silver Spring Md.* nov 2009; **17(11)**: 2100-2.

- **39. Chaix A, Lin T, Le HD, Chang MW, Panda S.** Time-Restricted Feeding Prevents Obesity and Metabolic Syndrome in Mice Lacking a Circadian Clock. *Cell Metab.* 17 août 2018.

- **40. Zarrinpar A, Chaix A, Yooseph S, Panda S.** Diet and feeding pattern affect the diurnal dynamics of the gut microbiome. *Cell Metab.* 2 déc 2014; **20(6)**: 1006-17.

- **41. Leone V, Gibbons SM, Martinez K, Hutchison AL, Huang EY, Cham CM, et al.** Effects of diurnal variation of gut microbes and high-fat feeding on host circadian clock function and metabolism. *Cell Host Microbe.* 13 mai 2015; **17(5)**: 681-9.

- **42. Li Y, Ma J, Yao K, Su W, Tan B, Wu X, et al.** Circadian rhythms and obesity: Timekeeping governs lipid metabolism. *J Pineal Res [Internet].* oct 2020 [cité 8 mars 2023]; **69(3)**. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jpi.12682>

- **43. Zeb F, Osaili T, Obaid RS, Najia F, Radwan H, Cheikh Ismail L, et al.** Gut Microbiota and Time-Restricted Feeding/Eating: A Targeted Biomarker and Approach in Precision Nutrition. *Nutrients.* 4 janv 2023; **15(2)**: 259.

- **44. Chaix A, Manoogian**

ENC, Melkani GC, Panda S. Time-Restricted Eating to Prevent and Manage Chronic Metabolic Diseases. *Annu Rev Nutr.* 21 2019; **39**: 291-315. - **45. Mitchell SJ, Bernier M, Mattison JA, Aon MA, Kaiser TA, Anson RM, et al.** Daily Fasting Improves Health and Survival in Male Mice Independent of Diet Composition and Calories. *Cell Metab.* 8 janv 2019; **29(1)**: 221-228.e3. - **46. Acosta-Rodríguez V, Rijo-Ferreira F, Izumo M, Xu P, Wight-Carter M, Green CB, et al.** Circadian alignment of early onset caloric restriction promotes longevity in male C57BL/6J mice. *Science.* 10 juin 2022; **376(6598)**: 1192-202. - **47. Cahill LE, Chiuve SE, Mekary RA, Jensen MK, Flint AJ, Hu FB, et al.** Prospective Study of Breakfast Eating and Incident Coronary Heart Disease in a Cohort of Male US Health Professionals. *Circulation.* 23 juill 2013; **128(4)**: 337-43. - **48. Ruddick-Collins LC, Morgan PJ, Fyfe CL, Filipe JAN, Horgan GW, Westerterp KR, et al.** Timing of daily calorie loading affects appetite and hunger responses without changes in energy metabolism in healthy subjects with obesity. *Cell Metab.* 4 oct 2022; **34(10)**: 1472-1485.e6. - **49. Vujović N, Piron MJ, Qian J, Chellappa SL, Nedeltcheva A, Barr D, et al.** Late isocaloric eating increases hunger, decreases energy expenditure, and modifies metabolic pathways in adults with overweight and obesity. *Cell Metab.* 4 oct 2022; **34(10)**: 1486-1498.e7. - **50. Gill S, Panda S.** A Smartphone App Reveals Erratic Diurnal Eating Patterns in Humans that Can Be Modulated for Health Benefits. *Cell Metab.* 3 nov 2015; **22(5)**: 789-98. - **51. Wilkinson MJ, Manoogian ENC, Zadourian A, Lo H, Fakhouri S, Shoghi A, et al.** Ten-Hour Time-Restricted Eating Reduces Weight, Blood Pressure, and Atherogenic Lipids in Patients with Metabolic Syndrome. *Cell Metab.* 2 déc 2019. - **52. 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. *Obes Silver Spring Md.* 2019; **27(8)**: 1244-54. - **53. Cienfuegos S, Gabel K, Kalam F, Ezpeleta M, Wiseman E, Pavlou V, et al.** Effects of 4- and 6-h Time-Restricted Feeding on Weight and Cardiometabolic Health: A Randomized Controlled Trial in Adults with Obesity. *Cell Metab.* 8 juill 2020. - **54. Lowe DA, Wu N, Rohdin-Bibby L, Moore AH, Kelly N, Liu YE, et al.** Effects of Time-Restricted Eating on Weight Loss and Other Metabolic Parameters in Women and Men With Overweight and Obesity: The TREAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 28 sept 2020. - **55. Liu D, Huang Y, Huang C, Yang S, Wei X, Zhang P, et al.** Calorie Restriction with or without Time-Restricted Eating in Weight Loss. *N Engl J Med.* 21 avr 2022; **386(16)**: 1495-504. - **56. Lin S, Cienfuegos S, Ezpeleta M, Gabel K, Pavlou V, Mulas A, et al.** Time-Restricted Eating Without Calorie Counting for Weight Loss in a Racially Diverse Population : A Randomized Controlled Trial. *Ann Intern Med.* juill 2023; **176(7)**: 885-95. - **57. Jamshed H, Steger FL, Bryan DR, Richman JS, Warriner AH, Hanick CJ, et al.** Effectiveness of Early Time-Restricted Eating for Weight Loss, Fat Loss, and Cardiometabolic Health in Adults With Obesity: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 1 sept 2022; **182(9)**: 953-62. - **58. Cai H, Qin YL, Shi ZY, Chen JH, Zeng MJ, 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 Gastroenterol.* 18 déc 2019; **19(1)**: 219. - **59. Wei X, Lin B, Huang Y, Yang S, Huang C, Shi L, et al.** Effects of Time-Restricted Eating on Nonalcoholic Fatty Liver Disease: The TREATY-FLD Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 1 mars 2023; **6(3)**: e233513. - **60. 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. - **61. Malaeb S, Harindhanavudhi T, Dietsche K, Esch N, Manoogian ENC, Panda S, et al.** Time-Restricted Eating Alters Food Intake Patterns, as Prospectively Documented by a Smartphone Application. *Nutrients.* 5 nov 2020; **12(11)**: 3396. - **62. Phillips NE, Mareschal J, Schwab N, Manoogian ENC, Borloz S, Ostinelli G, et al.** The Effects of Time-Restricted Eating versus Standard Dietary Advice on Weight, Metabolic Health and the Consumption of Processed Food: A Pragmatic Randomised Controlled Trial in Community-Based Adults. *Nutrients.* 23 mars 2021; **13(3)**: 1042. - **63. Fishbein AB, Knutson KL, Zee PC.** Circadian disruption and human health. *J Clin Invest.* 1 oct 2021; **131(19)**. - **64. Wittenbrink N, Ananthasubramanian B, Münch M, Koller B, Maier B, Weschke C, et al.** High-accuracy determination of internal circadian time from a single blood sample. *J Clin Invest.* 31 août 2018; **128(9)**: 3826-39. - **65. Phillips NE, Collet TH, Naef F.** Uncovering personalized glucose responses and circadian rhythms from multiple wearable biosensors with Bayesian dynamical modeling. *Cell Rep Methods.* 28 août 2023; **3(8)**: 100545. - **66. Kazak L, Chouchani ET, Jedrychowski MP, Erickson BK, Shinoda K, Cohen P, et al.** A creatine-driven substrate cycle enhances energy expenditure and thermogenesis in beige fat. *Cell.* 22 oct 2015; **163(3)**: 643-55. - **67. Kazak L, Chouchani ET, Lu GZ, Jedrychowski MP, Bare CJ, Mina AI, et al.** Genetic Depletion of Adipocyte Creatine Metabolism Inhibits Diet-Induced Thermogenesis and Drives Obesity. *Cell Metab.* 3 oct 2017; **26(4)**: 660-671.e3. - **68. Kazak L, Rahbani JF, Samborska B, Lu GZ, Jedrychowski MP, Lajoie M, et al.** Ablation of adipocyte creatine transport impairs thermogenesis and causes diet-induced obesity. *Nat Metab.* 2019; **1(3)**: 360-70. - **69. Hepler C, Weidemann BJ, Waldeck NJ, Marcheiva B, Cedernaes J, Thorne AK, et al.** Time-restricted feeding mitigates obesity through adipocyte thermogenesis. *Science.* 21 oct 2022; **378(6617)**: 276-84. - **70. Cuccolo K, Kramer R, Petros T, Thoennes M.** Intermittent fasting implementation and association with eating disorder symptomatology. *Eat Disord.* 30 juin 2021; **0(0)**: 1-21. - **71. Ganson KT, Cuccolo K, Hallward L, Nagata JM.** Intermittent fasting: Describing engagement and associations with eating disorder behaviors and psychopathology among Canadian adolescents and young adults. *Eat Behav.* déc 2022; **47**: 101681.