

## **Diabète de type 2 et glycémie : quelle répartition idéale des repas en termes d'apport énergétique ?**

### **Travail de Bachelor**

**Noémie Hattich**

**N° matricule : 10-424-398**

Directrice de TBSc: Jocelyne Depeyre – Directrice de Filière Nutrition et Diététique, Haute Ecole de Santé, Genève

Membres du jury: Virgile Lecoultre – Docteur en physiologie, Responsable des activités thérapeutiques à l'Hôpital Intercantonal de la Broye, Estavayer-le-Lac

**Genève, Juillet 2017**



Les prises de position, la rédaction et les conclusions de ce travail n'engagent que la responsabilité de ses auteur-e-s et en aucun cas celle de la Haute école de santé Genève, du Jury ou du Directeur-trice de Travail de Bachelor.

J'atteste avoir réalisé seule le présent travail, sans avoir utilisé d'autres sources que celles indiquées dans la liste des références bibliographiques.

[Juillet 2017]

[HATTICH Noémie]

# Table des matières

Résumé .....	5
Abréviations.....	6
<b>1. Introduction .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Cadre de référence .....</b>	<b>9</b>
<b>2.1 Le diabète de type 2.....</b>	<b>9</b>
2.1.1 Définition.....	9
2.1.2 Physiopathologie .....	10
2.1.3 Complications.....	11
2.1.4 Recommandations de prise en charge .....	12
2.1.5 Justification de la thématique .....	14
<b>2.2 La chronobiologie .....</b>	<b>15</b>
2.2.1 Les rythmes circadiens : régulation interne et régulation externe .....	15
2.1.3 Rythmes circadiens et homéostasie du glucose.....	17
<b>3. Question de recherche.....</b>	<b>18</b>
<b>4. Buts et objectifs.....</b>	<b>18</b>
4.1 Buts .....	18
4.2 Objectifs .....	18
<b>5. Méthodologie.....</b>	<b>19</b>
5.1 Design.....	19
5.2 Sélection des articles.....	19
5.3 Critères d'inclusion et d'exclusion des études .....	21
5.3.1 Design .....	21
5.3.2 Population .....	21
5.3.3 Intervention.....	22
5.3.4 Outcomes .....	22
5.4 Analyse de la qualité des études .....	22
5.5 Extraction des données.....	22
<b>6. Résultats .....</b>	<b>23</b>
6.1 Caractéristiques des études .....	23
6.2 Outcomes .....	25
6.3 Autres résultats .....	29
6.4 Qualité, limites, biais et forces des études .....	29
<b>7. Discussion .....</b>	<b>31</b>
<b>8. Recommandations pour la pratique.....</b>	<b>36</b>
<b>9. Références bibliographiques.....</b>	<b>37</b>
<b>10. Annexes.....</b>	<b>40</b>

## **Remerciements**

Je remercie vivement Jocelyne Depeyre pour son implication, son soutien, sa confiance et son optimisme dans le suivi de mon travail de Bachelor.

Un grand merci également à ma mère, qui a participé à la relecture de mon travail.  
Merci à tous ceux qui ont participé à la réalisation et à l'avancement de mon travail, de près ou de loin.



## Résumé

**Introduction :** Le diabète de type 2 est une maladie chronique dont la prévalence dans le monde ne cesse d'augmenter. Les complications micro- et macrovasculaires, résultant d'une glycémie constamment au-dessus des normes, augmentent la mortalité et la morbidité, affectent la qualité de vie et sont un enjeu de santé publique. Lors du diagnostic de diabète, l'alimentation fait partie des premières modifications du style de vie, avant même l'introduction d'anti-diabétiques oraux ou de l'insulinothérapie. La régulation de la glycémie et son maintien dans les normes physiologiques sont les premiers buts du traitement. Les rythmes circadiens sembleraient jouer un rôle dans la régulation de la glycémie et par conséquent, la répartition des repas en termes d'apport énergétique également. La question de recherche du présent travail est donc la suivante :

*La répartition des repas en termes d'apport énergétique entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée permet-elle d'optimiser les glycémies chez des personnes diabétiques de type 2 adultes non insulino-requérants ?*

**Objectifs :** Ce travail comporte deux parties : un cadre de référence présentant le diabète de type 2 et la chronobiologie, ainsi qu'une revue systématique. L'objectif principal de la revue systématique est d'analyser des études expérimentales afin de vérifier si une majorité des résultats vont dans le même sens, pour ensuite voir si une généralisation à toute la population souffrant de DT2 est possible. L'objectif secondaire est d'émettre des recommandations quant à la répartition et le nombre idéal de repas sur une journée chez une personne diabétique de type 2. Ceci doit permettre aux diététiciens d'avoir des recommandations pour leur pratique dans le suivi des personnes souffrant de diabète de type 2.

**Méthode :** La revue systématique a été réalisée dans les bases de données Cinhal, Embase, Cochrane Library et Pubmed. Seule la recherche dans Pubmed a permis de trouver 136 études dont la lecture du titre puis de l'abstract a permis de sélectionner 4 études répondant aux critères d'inclusion. Ces derniers étaient les suivants : personnes diabétiques de type 2 ou pré-diabétiques, essai clinique randomisé croisé et étude portant sur les humains. Les outcomes étaient une modification de la glycémie postprandiale et/ou l'amplitude des variations glycémiques.

**Résultats :** Les 4 essais cliniques randomisés croisés incluaient peu de patient (n=123), les interventions étaient courtes et hétérogènes. Chez les personnes diabétiques et pré-diabétiques, un apport énergétique important en première partie de journée (petit-déjeuner) permet d'avoir une glycémie moins élevée sur l'ensemble de la journée. De plus, la consommation d'un repas riche en énergie en première partie de journée permet de réduire l'hyperglycémie postprandiale après le petit-déjeuner, le dîner et le souper. Finalement, un apport énergétique plus important en glucides en première partie de journée et en lipides en deuxième partie de journée a un effet favorable sur le contrôle glycémique.

**Conclusion :** D'autres études sont nécessaires pour pouvoir généraliser les résultats à la population. Néanmoins, les recommandations actuelles de fractionnement des prises alimentaires et plus particulièrement des glucides sont à revoir chez les personnes DT2. Un nombre limité de prises alimentaires sur la journée serait bénéfique pour la régulation de la glycémie, et ce en 1<sup>ère</sup> partie de journée. Le petit-déjeuner est donc à recommander, car il permet de diminuer la glycémie sur l'ensemble de la journée. Au niveau de la composition en macronutriments, il serait préférable d'avoir un apport en glucides important en 1<sup>ère</sup> partie de journée et en lipides en 2<sup>ème</sup> partie de journée.

**Mots-clés :** diabète de type 2 – glycémie – apport énergétique – repas – timing – rythmes circadiens

## **Abréviations**

**ADA** : American Diabetes Association

**ADO** : Anti-Diabétiques Oraux

**AET** : Apport Energétique Total

**AVC** : Accident Vasculaire-Cérébral

**CDA** : Canadian Diabetic Association

**CG** : Charge Glycémique

**DER** : Dépense Energétique de Repos

**DT1** : Diabète de type 1

**DT2** : Diabète de type 2

**FFAs** : Free Fatty Acids = acides gras libres

**FID** : Fédération Internationale du Diabète

**FPG** : Fasting Plasma Glucose = glucose à jeun

**HbA<sub>1c</sub>** : Hémoglobine Glyquée

**HC** : High-Carbohydrate Diet = alimentation riche en glucides

**HGPO** : Hyperglycémie Provoquée par voie Orale

**HF** : High-Fat Diet = alimentation riche en lipides

**HOMA** : Homesostasis Model Assessment

**IFG** : Impaired Fasting Glucose = anomalie de la glycémie à jeun

**IGT** : Impaired Glucose Tolerance = intolérance au glucose

**IG** : Index Glycémique

**MTT** : Meal Tolerance Test

**NAFLD** : Non-Alcoholic Fatty Liver Disease = stéato-hépatite non alcoolique

**NASH** : Non-Alcoholic Steato-hepatitis = stéatose hépatique non alcoolique

**NGT** : Normal Glucose Tolerant = tolérance au glucose normale

**OGTT** : Oral Glucose Tolerance Test = Test de tolérance au glucose = hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO)

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**ROS** : Reactiv Oxygen Species = dérivés réactifs de l'oxygène (DRO)

**SM** : Syndrome Métabolique

## 1. Introduction

Dans le rapport mondial sur le diabète de 2016, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) décrit la progression régulière de la prévalence du diabète et les conséquences sur la santé et le bien-être des populations. En Suisse en 2016, la prévalence du diabète s'élevait à 5,6% de la population, ce qui représente environ 500'000 personnes. A l'échelle mondiale, environ 422 millions d'adultes étaient diabétiques en 2014 et 318 millions présentaient une intolérance au glucose. La prévalence du diabète a presque doublé depuis 1980, passant de 4,7% à 8,5% de la population mondiale (1). Le diabète de type 2 (DT2) représente environ 90% des diabètes rencontrés dans le monde (2). Les déterminants de l'augmentation constante du nombre de personnes présentant cette pathologie sont le manque d'activité physique et le surpoids. Le diabète de type 2 était initialement présent uniquement chez l'adulte, mais on le voit également apparaître depuis peu chez l'enfant. La prévalence du diabète de type 2 chez l'enfant est à ce jour inconnue.

La Fédération Internationale du Diabète (FID) estime que d'ici 2040, la prévalence mondiale du diabète devrait augmenter de 55% pour toucher 642 millions de personnes. En 2015, le nombre de décès dus au diabète s'élevait à 5 millions (3).

Au vu de ces chiffres, la prise en charge des personnes souffrant de cette maladie chronique va forcément augmenter. Actuellement, le traitement commence par l'introduction de mesures de modification du style de vie complété par un traitement médicamenteux. En ce qui concerne l'alimentation, la plupart des sociétés savantes recommandent de fractionner les prises alimentaires sur la journée et d'avoir une source de glucides à chaque repas, afin de faire baisser la glycémie journalière et de limiter les variations glycémiques, et ainsi de limiter le risque de développer une neuropathie, une rétinopathie, une néphropathie ou encore une macroangiopathie, responsable de maladies cardiovasculaires tels que l'infarctus, l'accident vasculaire-cérébral (AVC) ou l'artériopathie des membres inférieurs. Le niveau de preuve pour la thérapie nutritionnelle est de grade A, et permet un meilleur contrôle de la glycémie sur le long terme (4,5), que l'on mesure à l'aide de l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>).

Publié sur le Site du magazine Planète Santé, on peut lire un article sur la façon de bien manger pour rester en bonne santé. Le Professeur Jacques Philippe, médecin chef du Service d'endocrinologie aux Hôpitaux Universitaires de Genève, explique que l'adage « Manger comme un roi le matin, comme un prince à midi et comme un paysan le soir » est toujours d'actualité. Les diabétiques qui appliquent cette règle perdent plus facilement du poids et ont une meilleure glycémie. De plus, manger moins souvent durant la journée permettrait de diminuer les décharges d'insuline, d'augmenter le métabolisme de base et de réduire la prise de poids. Le professeur Jacques Philippe souligne l'importance d'introduire un jeûne partiel durant la journée, car ce dernier influence le métabolisme de base et le poids corporel. Ainsi, une prise de repas suivant le cycle nyctéméral paraît favorable car l'activité du corps (la sécrétion d'hormones par exemple) est différente entre le jour et la nuit (6). Les recommandations émises par certains auteurs seraient alors d'avoir un apport énergétique plus important en première partie de journée afin de contrer la diminution de la tolérance au glucose observée chez les personnes diabétiques en fin de journée (7,8). Au vu de leur importance, les notions de tolérance au glucose et de variations circadiennes de la glycémie seront ciblées dans ce travail.

Dans le présent travail, le cadre de référence présentera d'une part le diabète de type 2 et sa physiopathologie, ainsi que les enjeux du contrôle glycémique pour éviter les complications. Les recommandations actuelles de la prise en charge nutritionnelle et plus

particulièrement la répartition alimentaire au cours de la journée et l'impact sur la glycémie seront exposés. D'autre part, le cadre de référence explicitera les connaissances actuelles quant à la chronobiologie et aux rythmes circadiens, afin de comprendre les sécrétions d'hormones et les mécanismes permettant l'homéostasie du glucose.

Finalement, la revue systématique permettra de mettre en évidence l'impact des différentes prises alimentaires, tant au niveau de leur répartition sur la journée que de leur composition, sur la glycémie des personnes diabétiques de type 2.

## 2. Cadre de référence

### 2.1 Le diabète de type 2

#### 2.1.1 Définition

Ce travail se focalisera sur la physiopathologie du diabète de type 2 et par conséquent, tous les autres types de diabète ne seront pas développés.

Le diabète de type 2 est une maladie chronique caractérisée par une utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme. Deux hormones clés permettent le maintien de l'homéostasie du glucose : le glucagon (hormone hyperglycémiant) et l'insuline (hormone hypoglycémiant), sécrétés respectivement par les cellules  $\alpha$  et  $\beta$  des îlots de Langerhans situés dans le pancréas. Le résultat d'un déficit d'insuline ou de son action insuffisante est une concentration élevée de glucose dans le sang, soit une hyperglycémie (9). Cet état d'hyperglycémie chronique – appelé glucotoxicité, augmente à la fois l'insulinorésistance et la dysfonction des cellules  $\beta$  (10). Dès le stade de l'hyperglycémie modérée à jeun et de l'intolérance, apparaît un déficit de l'insulinosécrétion. Chez les personnes diabétiques de type 2, l'hyperglycémie est due à une carence relative en insuline dans le cadre ou non d'un syndrome métabolique avec insulinorésistance (11). La résistance à l'insuline (ou insulinorésistance) est définie par une diminution de l'action de l'insuline dans les tissus périphériques tels que les muscles, le foie et le tissu adipeux. Avec le temps, même dans le cas du diabète de type 2, la sécrétion d'insuline diminue de façon significative.

Les critères diagnostique du diabète et du pré-diabète (risque augmenté de développer un diabète) de l'American Diabetes Association (ADA) sont les suivants (12) :

Diabète	Pré-diabète*
Glycémie à jeûn $\geq 7$ mmol/l. Le jeûne est défini par une absence d'apport calorique durant 8h.*	Glycémie à jeun 5.6-6.9 mmol/l (IFG)
<b>OU</b>	<b>OU</b>
Glycémie 2h après un test de tolérance au glucose (ingestion de 75g de glucose dilué dans de l'eau) $\geq 11$ mmol/l *	Glycémie 2h après une charge orale de 75g de glucose (OGTT/HGPO) 7.8-11.0 mmol/l) (IGT)
<b>OU</b>	<b>OU</b>
HbA <sub>1c</sub> $\geq 6.5\%$ *	HbA <sub>1c</sub> 5.7-6.4%
<b>OU</b>	
Patient présentant des symptômes d'hyperglycémie avec une glycémie $\geq 11$ mmol/l	
* Dans l'absence d'une hyperglycémie équivoque, les résultats doivent être confirmés par un nouveau test.	*Pour les 3 tests, le risque est continu, s'étendant de la limite inférieure à la limite supérieure et devenant proportionnellement plus grand pour la limite supérieure.

Lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 5.6 mmol/l et 6.9 mmol/l, on ne peut pas poser de diagnostic de diabète : on parle alors de pré-diabète (« hyperglycemia at a lower level than diabetes »). C'est une situation métabolique où l'homéostasie glucidique est altérée et on observe donc une élévation anormale de la glycémie à jeun (impaired fasting glucose ou IFG), sans présence de diabète à proprement parler. Lorsque la glycémie est

supérieure à 7.8 mmol/l, mais inférieure à 11.1 mmol/ 2h après un test de tolérance au glucose, on parle d'intolérance au glucose (impaired glucose tolerance ou IGT). On peut également identifier le diabète à l'aide de l'HbA<sub>1c</sub>, qui reflète l'équilibre glycémique et qui est mesurée trimestriellement. L'objectif glycémique recommandé est un taux d'HbA<sub>1c</sub> <7% chez la plupart des patients, et un taux d'HbA<sub>1c</sub> le plus proche de la normale (<6%) chez des patients individuels présentant un faible risque d'hypoglycémie (13). Par ailleurs, le pré-diabète augmente considérablement le risque de développer un diabète, ainsi que des complications macrovasculaires (11).

### 2.1.2 Physiopathologie

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique qui touche la régulation du glucose et qui résulte de l'utilisation inefficace de l'insuline par l'organisme.

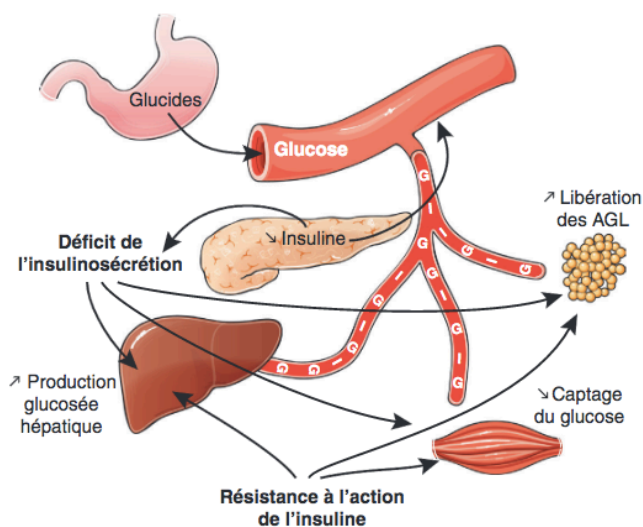
Les personnes touchées par le diabète de type 2 sont la plupart du temps obèses avec une localisation abdominale et péri-viscérale du tissu adipeux excédentaire. Ainsi, le diabète de type 2 est associé au syndrome métabolique chez plus de 80% des diabétiques. Ce syndrome est caractérisé par une insulino-résistance, constituant un facteur de risque majeur dans le développement d'un diabète de type 2. A l'heure actuelle, il n'existe pas de définition universelle du syndrome métabolique mais les critères suivants sont souvent mentionnés : augmentation du périmètre abdominal, hypertension artérielle, dyslipidémie (augmentation des triglycérides et diminution du HDL-cholestérol) et hyperglycémie (11,14).

Dans ce contexte de résistance à l'insuline associé à l'obésité, une inflammation de bas grade systémique, touchant les tissus adipeux et non adipeux, est présente. Chez les personnes obèses, les causes majeures de cette inflammation de bas grade sont l'excès de production de reactiv oxygen species (ROS) et le stress oxydatif. Cet excès de production des ROS a lieu lors de la présence d'excès de substrats lipidiques et glucidiques. Le stress oxydatif quant à lui, serait impliqué dans le début de l'insulino-résistance dans le cadre d'une obésité. Dans le cas d'une hyperinsulinémie, un taux élevé d'acides gras provoque l'insulino-résistance en induisant la production excessive de ROS et en activant la voie de sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (14). De plus, l'hyperglycémie en elle-même stimule cette production de radicaux libres par les mitochondries (11).

Le diabète de type 2 est le résultat de mécanismes physiopathologiques complexes. Le mécanismes d'insulino-résistance et d'insulinodéficience (ou déficit de sécrétion d'insuline) qui mènent à l'hyperglycémie sont explicités d'une manière simplifiée ci-dessous.

L'insulino-résistance diminue l'utilisation du glucose dans les muscles, favorise la libération d'acides gras par le tissu adipeux et stimule la néoglucogenèse hépatique (10,11). Il en résulte une hyperglycémie qui stimule à son tour la sécrétion d'insuline, aboutissant à une hyperinsulinémie. Avec le temps, les cellules du pancréas s'épuisent et l'hyperinsulinisme diminue. On observe une réduction du volume des cellules  $\beta$ , un processus d'apoptose de ces dernières et une augmentation du nombre de cellules  $\alpha$  qui provoque une augmentation du glucagon puis de la glycémie. Avec le temps, la production d'insuline devient alors insuffisante - on parle alors de déficit de sécrétion d'insuline - et la glycémie sera d'autant plus élevée (10,11). Le test HOMA (Homeostasis Model Assesment) ou le clamp euglycémique hyperinsulinémique – considéré comme le Gold Standard – permettent de mesurer la sécrétion d'insuline résiduelle (11,14). Par ailleurs, l'insulino-résistance à elle seule n'est pas responsable d'un diabète, si elle est n'est pas accompagnée de déficit de sécrétion. La figure 1 illustre ce cercle vicieux, débouchant sur

une insulino-résistance chronique. A noter que chaque personne diabétique a une sécrétion d'insuline résiduelle qui lui est propre (10,11).



**Figure 1 : tirée du livre Diabétologie de Louis Monnier : impact des anomalies de l'insulinosécrétion et de l'insulinosensibilité dans le diabète de type 2**

Dans le diabète de type 2, les acides gras libres sont élevés et jouent un rôle dans le développement de l'insulinorésistance en diminuant la captation musculaire du glucose et en augmentant sa production par le foie. Dans l'adipocyte, l'insuline n'est plus capable d'inhiber la lipolyse. Ainsi, les acides gras libres augmentent et stimulent la néoglucogenèse, la synthèse de triglycérides et la production de glucose hépatique. Au niveau du muscle, les acides gras libres sont utilisés et diminuent ainsi la captation et le métabolisme du glucose. Au niveau du pancréas, les acides gras libres altèrent la sécrétion d'insuline (10). L'accumulation de triglycérides au niveau du foie, appelée Non-Alcoholic Fatty Liver disease (NAFLD), peut progresser vers une Non-Alcoolique Steatohepatitis (stéatose hépatique non alcoolique ou NASH), qui à son tour favorise le développement d'une cirrhose ou d'un cancer, et représente un facteur de risque à lui seul pour le développement de complications métaboliques et cardiovasculaires (14). Les dépôts ectopiques de graisse dans les tissus non adipeux et l'accumulation de leurs dérivés sont décrits dans le concept de lipotoxicité.

En conclusion, le développement du diabète de type 2 chez des sujets génétiquement prédisposés est une combinaison de résistance à l'insuline – favorisée par l'obésité – et d'un déficit de sécrétion d'insuline. Les phénomènes de glucotoxicité et de lipotoxicité renforcent encore ces mécanismes. L'insulinorésistance reste généralement stable tout au long de la maladie, alors que l'insulinodéficience s'aggraverait (11).

### 2.1.3 Complications

On dit que le diabète de type 2 est une maladie silencieuse, car il peut passer inaperçu et ne pas être diagnostiqué pendant les années. Dans bien des cas, on découvre la présence d'un diabète à l'occasion d'un bilan de santé systématique (hyperglycémie, glycosurie), d'une complication infectieuse ou encore d'une pathologie rétinienne, neurologique ou macro-vasculaire. Les conséquences d'un diabète mal pris en charges sont multiples et impactent sur le long et court terme. Lorsqu'un diabète se décompense, les symptômes observés sont les suivants : urines abondantes (polyurie), soif excessive

(polydipsie), polyphagie, amaigrissement, fatigue et infection (10,11). A long terme, on observe des complications micro et macro-vasculaires telles que la neuropathie, la rétinopathie, la néphropathie ou encore la macroangiopathie, tels que l'infarctus, l'AVC ou l'artériopathie des membres inférieurs.

La neuropathie est associée à une diminution du débit sanguin et touche les pieds avec la probabilité d'apparition d'ulcères des pieds, d'infection et finalement parfois une amputation des membres. La rétinopathie quant à elle peut déboucher sur une cécité qui survient par la suite des lésions des petits vaisseaux sanguins et la rétine qui s'accumulent (2). Les principales formes de la macroangiopathie sont l'atteinte coronarienne, les accidents vasculaires cérébraux et l'artérite des membres inférieurs – est la principale cause de mortalité chez les diabétiques de type 2. La macroangiopathie est due au phénomène appelé athérome, qui est à la fois un phénomène physiologique de vieillissement de la paroi artérielle et également pathologique, quand il se développe précocement et de manière exagérée, résultant en la formation de plaques d'athérome qui entraîne une obstruction lente des artères et par conséquent une ischémie chronique. L'artériosclérose désigne donc le phénomène physiologique de vieillissement des artères, et l'athérosclérose la présence d'athérome au sein de cette sclérose (qui est la dégénérescence des tissus fibreuse d'un tissu ou d'un organe). Les principaux facteurs de risques sont l'hyperglycémie et l'insulinorésistance présents chez ces individus. A ceci s'ajoute les facteurs de risques « classiques » : les antécédents familiaux de pathologie cardiovasculaire, l'obésité, la sédentarité et le tabac (11). Chez les personnes DT2, la dyslipidémie caractérisée par des anomalies telles que l'hypertriglycéridémie, le HDL-cholestérol bas et le LDL-cholestérol élevé joue également un rôle important dans l'augmentation du risque cardiovasculaire (10).

Pour ralentir ou éviter l'apparition de complications, des mesures de modifications du style de vie – dont les mesures diététiques – doivent être mises en place.

La glucotoxicité et la lipotoxicité évoquées ci-dessus sont elles aussi sensibles aux mesures diététiques et comportementales. Des recommandations de bonne pratique sont régulièrement remises à jour sur la bases de preuves scientifiques.

#### **2.1.4 Recommandations de prise en charge**

Les dernières recommandations de prise en charge suivantes ont été utilisées : American Diabetes Association (ADA) 2017, Evert 2013, CDA 2013 et Weickert 2012.

Ces guidelines précisent que l'individualisation de la prise en charge est essentielle et sera déterminée selon les objectifs métaboliques visés pour le patient (4). L'American Diabetes Association (ADA) et l'Association Canadienne du diabète (CDA) recommandent d'abord une modification du mode de vie et en cas de surpoids, une restriction calorique tout en augmentant l'activité physique pour atteindre ou maintenir un poids santé. Si les cibles ne sont pas atteintes, il faut poursuivre l'intervention axée sur le mode de vie et ajouter un traitement pharmacologique sous forme d'antidiabétiques oraux (ADO) (12,15). L'insulinothérapie est introduite en dernier recours, avec un risque d'aggravation de l'obésité (16).

La prise en charge commence donc avec la mise en place de mesures hygiéno-diététiques : celles-ci incluent l'éducation et le soutien à l'autogestion du diabète, la thérapie nutritionnelle, l'activité physique, l'arrêt du tabac et la prise en charge psychologique (12). Les deux dernières mesures citées de seront pas développées ici car



elles ne sont pas le sujet du présent travail. Actuellement, il existe des niveaux de preuve A pour la thérapie nutritionnelle, aussi bien pour le diabète de type 1 (DT1) et le diabète de type 2, puisqu'elle permet un meilleur contrôle de la glycémie (4,5), permettant ainsi de réduire de 0.5-2% l'HbA<sub>1c</sub> chez les patients diabétiques de type 2 (17). La thérapie nutritionnelle permet également de diminuer de 11-31% les triglycérides, de 7-22% le LDL-cholestérol et de 7-21% le cholestérol total (17). Ceci est non négligeable puisque ces paramètres sont fortement associés au risque cardiovasculaire.

#### Gestion du poids corporel :

La gestion du poids corporel est un élément clé dans la prise en charge du diabète et particulièrement chez les personnes diabétiques de type 2, puisque 80 à 90% des sujets ont un excès de poids ou sont obèses. Chez les patients DT2 en surpoids ou obèses, une réduction du poids de 5 à 10% du poids corporel de départ a des effets positifs sur la sensibilité à l'insuline, la maîtrise de la glycémie, la pression artérielle et la dyslipidémie (5,12). Il est essentiel que cette perte de poids soit maintenue sur le long terme. Pour la perte de poids, une alimentation équilibrée, riche en vitamines, oligo-éléments et fibres avec déficit énergétique, ainsi qu'une modification du mode de vie doivent être mis en place (A). Le choix du régime ainsi que du déficit calorique doit être basé sur l'état de santé du patient et ses préférences (12). La sensibilité à l'insuline semblerait néanmoins nettement améliorée par le régime méditerranéen, comparé à d'autres régimes pauvres en hydrates de carbones, riche en protéines ou encore à index glycémique (IG) bas. A l'heure actuelle, le régime le plus bénéfique comprend une réduction de l'apport énergétique combiné à de l'exercice physique, ainsi qu'un régime méditerranéen sans excès de matières grasses, substituant les graisses saturées et trans par des graisses monoinsaturées et polyinsaturées oméga 6 et privilégiant les céréales riches en fibres (18).

L'activité physique fait partie intégrante de la gestion du diabète et inclut toutes formes de mouvements augmentant la dépense énergétique. Le terme « exercice » décrit quant à lui une forme plus spécifique d'activité physique qui se veut structurée et est prévue pour améliorer la forme physique. Les deux sont importants dans la prise en charge du diabète et particulièrement chez la population atteinte de DT2, car elles améliorent le contrôle glycémique, réduisent les facteurs des risque cardiovasculaires, contribuent à réduire ou maintenir le poids et participent au bien-être (12). Des essais cliniques chez des personnes adultes DT2, ont permis de mettre en évidence une forte diminution de l'HbA<sub>1c</sub> avec la pratique d'exercices de résistance et d'endurance (19,20).

#### Alimentation :

L'apport énergétique total ainsi que les apports en protéines, lipides et glucides et la répartition des macronutriments en %, doit être individualisée et adapté aux objectifs métaboliques (E) (12,13). Le Comité d'experts des Lignes directrices de pratique clinique de l'Association canadienne du diabète recommande néanmoins, chez les adultes diabétiques, une répartition des macronutriments en pourcentage de l'apport énergétique total de 45 à 60% pour les glucides, de 15 à 20% pour les protéines et de 20 à 35% pour les lipides, de façon à permettre d'adapter la thérapie nutritionnelle selon les préférences et les objectifs thérapeutiques du patient (catégorie 1, consensus). De plus, « la répartition de l'apport de glucides ainsi que le respect de l'heure et l'espacement des repas peuvent contribuer à la maîtrise de la glycémie et du poids » (15).

Pour le contrôle de la glycémie, la gestion des glucides est un élément clé, car leur quantité et le type influence la glycémie postprandiale. Les recommandations actuelles du Programme Cantonal Diabète Vaud sont de répartir les glucides régulièrement sur la

journée (13). Idéalement, les glucides doivent être ingérés sous forme de céréales complètes, fruits, légumes et produits laitiers avec une préférence pour les aliments riches en fibres et ayant une charge glycémique faible (B) (12). La charge glycémique correspond à l'index glycémique multiplié par la quantité de glucides d'une portion de cet aliment divisé par 100. En fractionnant les repas, on diminue le risque d'hypoglycémies si un traitement avec certains anti-diabétiques oraux (ADO) ou à l'insuline est en place. De surcroît, plus on répartit les glucides, plus la glycémie est stable.

Au niveau du type d'aliments, les dernières recommandations de l'ADA 2017 et de la CDA 2013 sont de suivre un régime méditerranéen, le régime DASH ou les régimes d'origine végétale tels que végétarien, végétalien ou ajout de légumineuses (B).

Certains auteurs estiment que l'apport énergétique total est plus important que le type de macronutriments consommés (4). Le nombre de repas/collations est déterminé par le traitement, le profil glycémique et si possible le choix du patient et la prise en charge doit être donc individualisée (17). Les recommandations de la CDA 2013 pour les personnes atteintes de diabète de type 2 sont de manger à heures régulières et conserver les mêmes intervalles entre les repas pour optimiser le contrôle de la glycémie (catégorie D, niveau 4).

En conclusion, il n'existe donc actuellement pas de recommandations précises quant à la répartition de l'apport énergétique sur la journée et du nombre idéal de repas. De la même manière, il n'y a pas de recommandations sur une période de jeûne partiel, par exemple 8h-10h par jour sans alimentation.

### **2.1.5 Justification de la thématique**

L'article intitulé « Bien manger, mode d'emploi », publié dans le magazine Planète Santé d'octobre 2016, parle des nombreux messages contradictoires circulant sur l'alimentation tels que le rythme des repas, la répartition de la charge énergétique sur la journée et le jeûne partiel. Ce sujet m'intéresse et les potentiels liens avec la chronobiologie, tout particulièrement dans le cadre de la maladie chronique qu'est le DT2 également.

Pour ce travail, j'ai donc choisi d'étudier la répartition idéale des repas en termes d'apport énergétique sur la journée chez les personnes diabétiques de type 2 pour diverses raisons. Premièrement, il me semblait impossible de travailler sur les 2 types de diabète car la physiopathologie de la maladie est différente et par conséquent la prise en charge également. Deuxièmement, les personnes diabétiques de type 2 représentent 90% des personnes diabétiques et leur nombre est en constante augmentation. De plus, ces personnes sont souvent atteintes de syndrome métabolique. L'intervention nutritionnelle est donc d'autant plus importante. En tant que future diététicienne, il me semble donc particulièrement utile de se focaliser sur cette population afin d'émettre des recommandations pour la pratique.

Je me suis intéressée à l'impact de la répartition de l'apport énergétique consommé soit en première partie de journée, soit en deuxième partie de journée sur la glycémie post-prandiale, la glycémie globale sur la journée et l'amplitude des variations glycémiques.

Par ailleurs, l'article du Professeur Jacques Philippe faisait référence à la chronobiologie en mentionnant qu'il serait idéal de s'alimenter selon le rythme nyctéméral, défini ci-dessous.

## 2.2 La chronobiologie

Les rythmes circadiens se traduisent par la variation d'activité au cours de la journée de nos divers gènes. Ces derniers sont inscrits sur les chaînes d'ADN au sein de nos cellules et s'expriment de préférence à certaines heures, différentes d'un gène à l'autre et d'un organe à l'autre. Par conséquent, le métabolisme est influencé par cette variation circadienne d'expression des gènes. Les rythmes circadiens sont donc fréquemment mis en lien avec l'impact de la répartition de l'apport énergétique sur les glycémies.

La chronobiologie (l'étude des rythmes biologiques) est devenue une véritable science au cours des 40 dernières années et a démontré l'importance des mécanismes biologiques de la rythmicité circadienne endogène, des mécanismes neurophysiologiques permettant sa synchronisation avec le monde extérieur, ainsi que des mécanismes neuro-endocriniens de synchronisation des différents rythmes internes. On sépare maintenant les rythmes biologiques selon leur durée. Dans le cadre de ce travail, ceux qui nous intéressent sont les rythmes circadiens qui durent environ 24 heures : le rythme veille/sommeil ou la sécrétion de cortisol. On les appelle ainsi car *circa* signifie « environ » et *dies* « jour ». Selon le Larousse (21), l'adjectif circadien « se dit des biorythmes dont la période est comprise entre 20 et 28 h, donc voisine du rythme diurne ».

Les rythmes circadiens influencent de nombreuses fonctions physiologiques parmi lesquelles l'absorption des aliments, la production hormonale par le système endocrinien, le métabolisme cellulaire, qui intéressent particulièrement le traitement du diabète de type 2. Ils sont d'une part régulés par des horloges internes qui possèdent leur propre rythme et d'autre part, synchronisés par des événements externes, tels que la lumière (le synchroniseur le plus puissant pour l'horloge principale), la température, l'horaire des repas et de travail ou encore l'activité physique (22). Ils persistent en dehors de tout stimulus extérieur provenant de l'environnement.

Les rythmes circadiens ne doivent pas être confondus avec les rythmes ou cycles dits nyctéméraux qui sont définis (23) comme une « unité physiologique de temps d'une durée de 24 heures, comportant une nuit et un jour, une période de sommeil et une période de veille ». Les rythmes nyctéméraux sont régulés par un synchroniseur externe (le repas ou le sommeil) mais peuvent être modulés par une variation circadienne : la réponse diffère selon le moment de jour où le stimulus est appliqué (l'hormone de croissance ou l'insuline par exemple) (23).

### 2.2.1 Les rythmes circadiens : régulation interne et régulation externe

D'une manière générale, beaucoup d'études démontrant des liens étroits entre horloges circadiennes et métabolisme ont été menées chez les animaux, mais peu chez les humains. Les études sur des modèles animaux ne sont pas toujours en accord avec celles réalisées sur les hommes, d'où la nécessité de considérer les résultats avec précaution.

Au niveau interne, la régulation des rythmes circadiens se fait par un réseau neuronal situé dans le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, plus connu sous le nom d'horloge interne. Cette horloge est reliée par un vaste réseau neuronal à des horloges périphériques, également appelées horloges secondaires ou oscillateurs. Celles-ci sont situées dans d'autres noyaux hypothalamiques, d'autres structures cérébrales et également au niveau d'organes (peau, foie, intestins ou reins), qui sont sous le contrôle de l'horloge centrale. Ces horloges sont endogènes et fonctionnent en conditions constantes, ce qui signifie que même dans un environnement dépourvu de stimuli (lumière par exemple), les rythmes physiologiques de l'individu sont maintenus (23,24). Il

existe une voie directe des signaux circadiens passant des noyaux suprachiasmatiques via le système nerveux autonome aux horloges périphériques, et une voie indirecte via les rythmes hormonaux (mélatonine, glucocorticoïdes) (25,26).

Au niveau externe, l'environnement comprend des signaux périodiques, appelés synchroniseurs, qui ont le rôle de modulation de l'activité de l'horloge interne. Pour qu'il soit pris en compte, ce synchroniseur doit avoir une période voisine de 24 heures et son amplitude suffisamment forte pour déclencher une réponse (24). Le rapport entre la durée du jour et la durée de la nuit (photopériode) est le principal synchroniseur externe. Le schéma de fonctionnement n'est pas connu pour tous les synchroniseurs, comme celui de l'alimentation par exemple. Il semble exister une horloge alimentaire qui est composé d'un réseau d'horloges secondaires cérébrales couplées entre elles. Plusieurs structures cérébrales y participent, notamment l'hypothalamus médiobasal, le tronc cérébral et le cervelet (26). L'heure des repas joue un rôle majeur dans la synchronisation des horloges périphériques : c'est un puissant synchroniseur des oscillations moléculaires dans tous les tissus périphériques (foie, tissu adipeux, tractus gastro-intestinal, cœur, poumons et reins) mais également dans le cerveau, hors des noyaux suprachiasmatiques. Le volume, soit la quantité totale de nourriture ingérée, et l'intervalle de jeûne précédent semblent également intervenir dans la synchronisation par les repas. Par conséquent, si les repas sont pris à des moments inhabituels du cycle, ils vont avoir des effets désynchroniseurs sur l'organisation temporelle (modifications de la rythmicité circadienne), entraînant les troubles métaboliques cités ci-dessous (26).

Des travaux chez les animaux ont démontré que lorsque la nourriture est abondante, l'horloge centrale est prédominante et entraîne l'organisme sur l'alternance jour/nuit. Par contre, lorsque la nourriture est rare ou disponible sur une fenêtre de temps restreinte, les rythmes circadiens endogènes des organes liés à la digestion se découplent des signaux en provenance de l'horloge centrale pour que la phase active de recherche de nourriture coïncide avec la disponibilité réelle. Chez les humains, l'heure du repas au sens strict n'aurait pas d'importance. En revanche, la fréquence des repas et leur répartition sur la journée paraissent essentiels (24,27). En effet, la consommation de nourriture engendre une utilisation et un stockage des nutriments, ce qui est un effort pour l'organisme. Cette période quotidienne coïncide donc avec la période d'éveil, associant une activité métabolique élevée au niveau cellulaire et une synthèse moléculaire : c'est la phase d'anabolisme. A l'inverse, la période quotidienne de jeûne correspond au sommeil, associant une plus faible activité cellulaire et une forte dégradation moléculaire : on parle alors de catabolisme (26). Lors de jeûne, l'énergie disponible provient de l'utilisation des substrats précédemment stockés dans le foie et le tissu adipeux. Ces phases de jeûne semblent être des repères temporels pour les horloges périphériques, court-circuitant même les signaux de synchronisation émis par le noyau suprachiasmatique. Il y aurait des bénéfices sur les paramètres métaboliques et physiologiques à se nourrir dans des fenêtres de temps limitées, mais le moment optimal de la journée pour le faire n'a pas encore été déterminé (12). L'alimentation interagit donc avec le réseau des horloges circadiennes (28) : ces dernières permettent d'adapter les apports énergétiques aux besoins des individus. Le dialogue est constant entre l'horloge qui exerce un contrôle circadien sur les voies métaboliques, et l'état nutritionnel (24,29). Chez les humains, les effets de la restriction temporelle de l'alimentation n'ont pas été bien étudiés.

Il a été démontré que la désynchronisation des horloges amenait à différents troubles. Parmi ceux qui concernent directement le diabète : la désynchronisation de l'horloge pancréatique amène à une diminution de la sécrétion d'insuline, la désynchronisation dans l'horloge hépatique conduit à une augmentation de la tolérance au glucose, la désynchronisation de l'horloge principale du noyau suprachiasmatique à une surcharge

lipidique et à une résistance à l'insuline et enfin, la désynchronisation dans l'horloge adipeuse à une obésité qui est un facteur de risque pour le développement d'un diabète de type 2. La désynchronisation de l'horloge cardiaque peut mener à des troubles cardiovasculaires, qui se rajoutent potentiellement au risque CV du diabète (26).

Les oscillations circadiennes ont pour origine des acteurs moléculaires appelés gènes d'horloge ou gène circadiens. Les horloges circadiennes modulent l'expression des gènes d'horloges eux-mêmes, mais aussi celle de gènes contrôlés par l'horloge (des gènes-sensibles). Chez les animaux, des mutations ou des invalidations des gènes de l'horloge aboutissent à des anomalies du métabolisme. Les gènes Clock, Bmal1, Cry1/2, Per1/2 et Rev-erbalph sont souvent mentionnés (26).

Chez l'homme, les polymorphismes dans certains gènes de l'horloge semblent également jouer un rôle important dans le risque de développer une obésité, un diabète de type 2 et leurs conséquences cardiovasculaires. Il semblerait donc qu'un dérèglement de l'horloge a un impact sur le métabolisme et vice-versa. Beaucoup d'études ont été réalisées chez les animaux, mais des études récentes chez l'homme ont montré que des variants des gènes de l'horloge sont associés à des défauts du maintien de l'équilibre énergétique. Les altérations des rythmes du sommeil ou les polymorphismes dans le gène de l'horloge résultent en un risque augmenté de perturbations métaboliques évoluant vers un diabète (29).

Dans une société où de plus en plus de personnes voient leur rythme circadien perturbé avec les conséquences citées ci-dessus (obésité, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires), de nouvelles solutions doivent être trouvées. Il faut considérer les éléments démontrés par des études de chronobiologie afin de pouvoir donner des conseils adaptés concernant le nombre et la répartition des repas chez les personnes diabétiques.

### **2.1.3 Rythmes circadiens et homéostasie du glucose**

Comme expliqué ci-dessus, la gestion des glucides est un élément central dans le contrôle de la glycémie chez les personnes diabétiques. L'homéostasie du glucose sanguin est essentielle. Les hyperglycémies sont quant à elles plus fréquentes chez les personnes souffrant de diabète de type 2, leurs symptômes sont silencieux et les effets visibles sur le long terme uniquement. Selon Monnier, 3 éléments touchant la régulation du glucose jouent un rôle dans la physiopathologie des complications diabétiques : l'hyperglycémie chronique, la variabilité glycémique (caractérisée par les pics et les points les plus bas de la glycémie) et le risque d'hypoglycémies. Les pics surviennent essentiellement lors des excursions postprandiales et les points les plus bas lors des périodes de jeûne ou interprandiales (10). La maîtrise de ces éléments est donc indispensables afin d'améliorer l'HbA<sub>1c</sub> et de limiter ainsi le risque de développer des complications à long terme. Chez l'homme, les variations du contrôle glycémique sont étudiées depuis les années 1960. Les rythmes diurnes de tolérance au glucose sembleraient être influencés par de nombreux facteurs comme le sommeil, la sécrétion de cortisol, la composition du repas principal, la clairance des lipides et peut-être le métabolisme des acides gras. La tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline et la concentration d'insuline stimulée par un test de tolérance au glucose seraient réduites le soir (30). Certains auteurs ont démontré que le rythmes circadiens et leur perturbation affecte le métabolisme du glucose (7). En effet, l'horloge biologique centrale semble affecter tous les aspects de l'homéostasie du glucose : production de glucose, assimilation du glucose, décharge d'insuline et sensibilité à l'insuline (31).

Chez les sujets sains, la régulation du métabolisme du glucose est régulée par l'insuline, le glucagon, les catécholamines, le cortisol, l'hormone de croissance et les acides gras libres (32). Seules l'insuline et le glucagon seront présentées dans ce travail car ce sont les éléments clés.

L'insuline joue un rôle central dans la régulation du glucose en inhibant la production de glucose par le foie et le rein, ainsi qu'en stimulant la mise à disposition périphérique du glucose (32). Chez l'homme, la sécrétion d'insuline suit également des oscillations circadiennes. Comme la tolérance au glucose, l'action de l'insuline suit une variation rythmique au cours de la journée. En effet, la tolérance au glucose diminue au cours de la journée, phénomène qui serait associé à la fois à la diminution de la sécrétion d'insuline et de sa sensibilité à cette dernière au cours de la journée (8,33).

Le glucagon stimule la glycogénolyse et la glycogénèse hépatique. Comme l'insuline, sa sécrétion suit également des oscillations circadiennes.

### 3. Question de recherche

**P :** personnes diabétiques de type 2 adultes non insulino-requérantes

**I/E :** apport énergétique supérieur en première partie de journée dans un schéma alimentaire à 2-3 repas par jour

**C :** apport énergétique supérieur en deuxième partie journée dans un schéma alimentaire à 2-3 repas par jour

**O :** glycémie postprandiale, glycémie globale sur la journée (aire sous la courbe), amplitude des excursions glycémiques

**O secondaires :** apport énergétique total de la journée, répartition en macronutriments de l'apport énergétique total, nombre de prises alimentaires quotidiennes

*La répartition des repas en termes d'apport énergétique entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée permet-elle d'optimiser les glycémies chez des personnes diabétiques de type 2 adultes non insulino-requérants ?*

## 4. Buts et objectifs

### 4.1 Buts

Le but de ce travail est de définir le nombre de repas, ainsi que l'apport énergétique chez les personnes diabétiques de type 2.

### 4.2 Objectifs

L'objectif principal de la revue systématique est d'analyser des études expérimentales afin de vérifier si une majorité des résultats vont dans le même sens, pour ensuite voir si une généralisation à toute la population souffrant de DT2 est possible. L'objectif secondaire est d'émettre des recommandations quant à la répartition et le nombre idéal de repas sur une journée chez une personne diabétique de type 2. Ceci doit permettre aux diététiciens d'avoir des recommandations pour leur pratique dans le suivi des personnes souffrant de diabète de type 2.

## 5. Méthodologie

### 5.1 Design

La première partie du travail consistait à rédiger le cadre de référence sur les thèmes du diabète et de la chronobiologie. La deuxième partie du travail était de faire une revue de littérature systématique. Dans un premier temps, j'avais prévu de faire cette partie avant la revue systématique mais après avoir fait de nombreuses recherches et lecture sur le thème, je me suis rendue compte que la littérature était abondante et qu'il serait plus judicieux de commencer par la revue systématique. J'ai finalement commencé par la revue systématique puis j'ai élaboré le cadre de référence en fonction des éléments apportés par les résultats de la revue systématique.

### 5.2 Sélection des articles

Pour la revue systématique, les bases de données suivantes ont été sélectionnées : Pubmed, Embase, la Cochrane Library et Cinahl. Les recherches dans les bases de données Embase, la Cochrane Library et Cinahl n'ont pas permis d'identifier des études à inclure dans la revue systématique.

Les mots-clés suivants ont été sélectionnés à partir des éléments PICO :

- Energy intake
- Meals
- Diet
- Breakfast
- Lunch
- Dinner
- Chronobiology
- Circadian rythm
- Schedule
- Blood glucose
- Diabetes mellitus, type 2

J'ai ensuite séparé les mots-clés en 4 concepts. Pour chaque concept, j'ai sélectionné plusieurs MeSH Terms afin d'être sûre d'avoir tous les termes possibles pour la recherche. Différents mots-clés ont été utilisés dans les différentes bases de données (tableau 1).

Concepts	Mots-clés (MeSH français) en	HeTOP select en (MeSH anglais)	Pubmed, Embase, Cochrane Library	CINAHL
Apports	Apport énergétique/calorique Repas Régime alimentaire Alimentation Petit-déjeuner Dîner Souper	Energy intake  Meals Diet Diets  Supper	Energy intake  Meals Diet  Breakfast Lunch	Energy intake Food intake Meals Diet  Breakfast Lunch

<b>Chronobiologie, rythmes circadiens</b>	Chronobiologie Phénomènes chronobiologiques Troubles chronobiologiques Horloges biologiques  Rythme circadien  Horloge circadienne	Chronobiology  Chronobiology phenomena Chronobiology disorders Biological clocks  Circadian rhythm  Circadian clock	Chronobiology discipline Chronobiology phenomena Chronobiology disorders Biological clocks Circadian rhythm Circadian clocks	Chronobiology disorders Biological clocks Circadian rhythm  Time factors
<b>Glycémie</b>	Glycémie Tolérance au glucose  Période postprandiale Hyperglycémie	Blood glucose Glucose tolerance test, oral glucose tolerance test Postprandial period Hyperglycemia	Blood glucose Glucose tolerance test  Postprandial period Hyperglycemia	Blood glucose Glucose tolerance test  Postprandial period Hyperglycemia
<b>Personnes diabétiques de type 2</b>	Diabète de type 2  Troubles du métabolisme du glucose	Diabetes mellitus  Glucose metabolism disorders	Diabetes mellitus, type 2 Glucose metabolism disorders	Diabetes mellitus, type 2 (Glucose metabolism disorders)

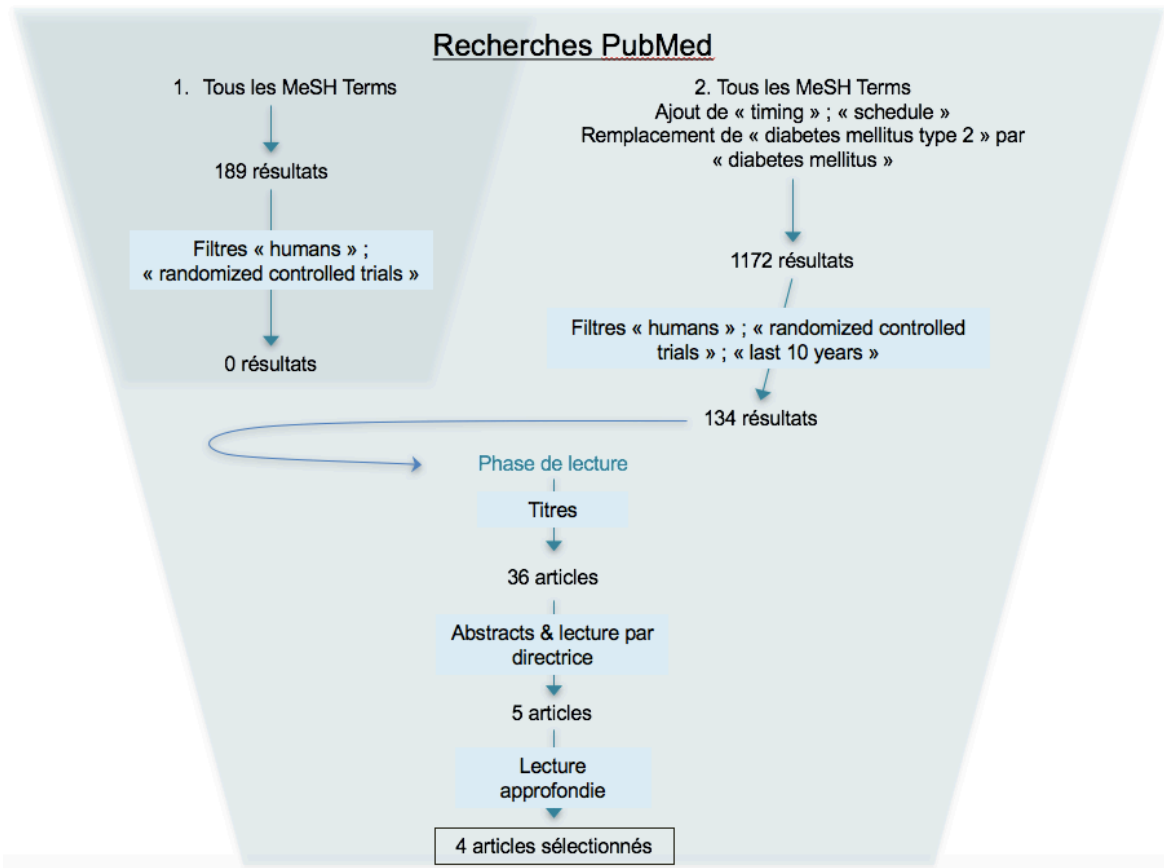
Tableau 1 : Mots-clés utilisés dans les différentes bases de données

Les mots-clés de chaque concept ont été combinés par l'opérateur booléen OR et les 4 concepts ont été combinés avec l'opérateur booléen AND.

Dans chaque base de données, une première recherche en « MeSH Terms » a été effectuée, puis une seconde en « all fields », afin d'être sûre de ne pas manquer d'étude.

La seule recherche fructueuse a été celle effectuée dans la base de données Pubmed. Dans Embase, la Cochrane Library et Cinahl, les recherches basées sur la même méthodologie que celle de Pubmed n'ont pas permis d'identifier des études à inclure dans ce travail. Par conséquent, ces recherches ne sont pas détaillées. La figure 2 explicite le cheminement effectué pour la sélection des articles de la revue systématique dans Pubmed.





**Figure 2 : Résultats de sélection des articles de la revue systématique**

### 5.3 Critères d'inclusion et d'exclusion des études

#### 5.3.1 Design

##### Inclusion :

Les essais cliniques randomisés croisés seuls ont été inclus.

##### Exclusion :

Tous les autres types d'études ont été exclus. Certaines études exclues ont néanmoins été retenues afin de rédiger le cadre de référence ou la discussion.

#### 5.3.2 Population

##### Inclusion :

La population incluse sont des personnes adultes diabétiques de type 2, sans distinction de sexe entre les hommes et les femmes.

##### Exclusion :

Les études sur les diabétiques de type 1 n'ont pas été considérées car la physiopathologie de la maladie est différente.

Les études portant sur les diabétiques de type 2 traités par insuline ont été exclues.

Les études sur les animaux ont été exclues.

### **5.3.3 Intervention**

#### Inclusion :

Les études incluses devaient comporter une intervention nutritionnelle avec une répartition différente entre la première et la deuxième partie de la journée. La distinction des repas entre la première partie et la deuxième partie de la journée devait clairement apparaître dans l'étude.

### **5.3.4 Outcomes**

Les articles retenus devaient mettre en évidence une modification de la glycémie post-prandiale et/ou l'amplitude des variations glycémiques afin de répondre à la question de recherche. Les 6 outcomes retenus étaient donc : la glycémie à jeun, la glycémie sur la journée (aire sous la courbe), l'évolution de la glycémie de 0-30min et de 0-180min, le pic post-prandial et l'HbA<sub>1c</sub>.

## **5.4 Analyse de la qualité des études**

Les 4 études sélectionnées ont été analysées à l'aide de la grille de qualité « AND Quality Criteria Review » (annexe I, annexe II, annexe III, annexe IV). J'ai d'abord évalué la qualité des études puis soumis mon évaluation à ma directrice de TBS Sc Jocelyne Depeyre, afin d'avoir l'avis de 2 chercheurs pour attester de la qualité des études sélectionnées.

## **5.5 Extraction des données**

Pour extraire les données des études, j'ai utilisé un tableau Excel contenant les informations suivantes :

- Description générale : nom de l'étude, design, qualité, but de l'étude, critères d'inclusion et exclusion de la population
- Protocole de l'étude : méthode de recrutement, explications sur le design, intervention, analyses statistiques
- Résumé de la récolte de données : moment des mesures (timing), variables dépendantes, variables indépendantes, variables contrôles
- Description des données : nombre de sujets initial et final, nombre d'hommes et de femmes, ethnie, poids, tour de taille, BMI, HbA<sub>1c</sub>, durée du diabète, prise d'ADO (Metformine, Sulfonylurées, Glitazones, Glinides, Acarbose, DPP-4 inhibiteurs), AET, composition du régime (glucides, protéines, lipides, fibres)
- Résumé des résultats : résultats clés, autres résultats
- Conclusion : conclusion des auteurs, limites, mes éventuels commentaires sur l'étude
- Sources de financement

J'ai ensuite sélectionné uniquement les éléments les plus pertinents de ces études pour ce travail, qui sont présentés dans le tableau en annexe V.

## 6. Résultats

### 6.1 Caractéristiques des études

Les 4 études sélectionnées pour la revue systématique ont été évaluées de qualité « positive » à l'aide de la grille qualité. Ce sont toutes des études avec 2 bras croisés, chaque participant étant donc son propre contrôle. Le tableau présenté en annexe IV permet de comparer les caractéristiques principales ainsi que les buts, interventions outcomes et conclusions des différentes études sélectionnées.

Les études ont été publiées entre 2014 et 2017. Elles ont été réalisées dans différents pays tels que la République Tchèque, le Venezuela, l'Israël ou encore l'Allemagne.

La population étudiée représente un total de 123 sujets, 78 hommes et 45 femmes. La moyenne d'âge était de 55 ans  $\pm$  4.5 ans et la durée de diabète était de 8.6 ans  $\pm$  3.83 ans, à l'exception de l'étude 4 où 18 sujets avaient une tolérance au glucose normale (NGT) et 11 présentaient une altération de l'homéostasie glucidique (IFG) ou une intolérance glucidique (IGT), que l'on diagnostique de prédiabète. En ce qui concerne la corpulence, tous les sujets étaient en surpoids ou obèse avec un BMI moyen de 29 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2.9 kg/m<sup>2</sup>.

Les traitements médicamenteux étaient de la Metformine (n=63), des inhibiteurs du DPP-4 (n=19), des sulfonylurées (n=16), des glitazones (n=3), des glinides (n=2) et de l'acarbose (n=1). Les patients de l'étude 4 ne prenaient pas d'ADO, n'ayant pas de diagnostic de diabète. Dans l'étude 2, les patients prenaient leur dernier ADO 24h avant les jours de test et ne la prenaient pas les jours de test dans l'étude 3, alors que dans l'étude 1, les patients devaient continuer leur ADO pour la durée de l'étude soit 12 semaines.

Les interventions étaient homogènes quant à la comparaison entre une répartition plus importante de l'apport énergétique dans la première partie de la journée (petit-déjeuner et dîner). Néanmoins, cette répartition de l'apport énergétique était hétérogène : 2 repas sur la journée vs 3 repas principaux + 3 « en-cas » (étude 1), un petit-déjeuner vs pas de petit-déjeuner (étude 2), 3 repas avec petit-déjeuner copieux vs 3 repas avec repas du soir copieux (étude 3) et enfin 3 repas + 1 snack HC/HF vs 3 repas + 1 snack HF/HC (étude 4). Enfin, la durée de l'intervention était également hétérogène, allant de 3 jours à (étude 3) à 12 semaines (étude 1). Les consommations alimentaires des participants ont été vérifiées à l'aide de bilans alimentaires oraux (étude 2 et 3) ou écrits (étude 1) rapportés aux diététiciens les jours de tests. Dans l'étude 1, des bilans alimentaires sur 3 jours (2 jours de semaine et 1 jour de week-end) ont été effectués aux semaines 0, 12 et 24, et les participants ont suivi un tutoriel de 4 jours afin d'apprendre à composer et préparer leurs repas. Dans l'étude 4, des plans alimentaires individuels ont été réalisés selon les préférences et l'apport énergétique idéal afin d'améliorer la compliance.

La première étude de Kahleova & al. (Diabetologia, 2014), incluait 54 patients DT2 depuis plus de 1 an, traités par ADO et ayant un BMI 27-30 kg/m<sup>2</sup>. L'intervention a eu lieu sur une période de 24 semaines sans washout. Le régime B2 consistait en 2 repas pris entre 6h-10h et entre 12h-16h et le régime A6 en 3 repas principaux et 3 « en-cas ». Dans cette étude, la moitié des participants recevaient des repas préparés et l'autre moitié devaient se les préparer (la randomisation a été faite dans chaque groupe d'étude avec le même nombre de participants). L'AET était calculé sur la base de la (DER x 1.5) – 500 kcal. La composition de l'alimentation était répartie en 50-55% de glucides, 20-25% de protéines, moins de 30% de lipides ( $\leq$  7% AGS et < 200mg cholestérol) et 30-40g de fibres. Les mesures de glycémie ont été effectuées sur 3 jours aux semaines 0, 12 et 24 à 0, 30, 60,

120 et 180 minutes après le petit-déjeuner, soit 6 jours au total puisque les régimes suivis duraient 2 fois 12 semaines.

La seconde étude de Jakubowicz & al (Diabetes Care, 2015), incluait 22 patients ayant un DT2 depuis moins de 10 ans, dont 12 étaient traités par Metformine et avaient un BMI entre 22-35 kg/m<sup>2</sup>. L'intervention a eu lieu sur 6 jours dont 2 jours de « meal test », soit 2 jours de régime et 1 jour de « meal test » à chaque fois, avec une période de washout variant de 2-4 semaines. Les jours de tests, les participants recevaient 2 (NoB) ou 3 (YesB) repas. Le régime « YesB » comprenait un petit-déjeuner consommé à 8h30, un dîner pris à 13h30 et finalement un souper à 19h30 et le régime « NoB » ne comprenait pas de petit-déjeuner. Chaque repas des jours de « meal test » apportait 701 ± 8 kcal, soit un total de 2103 ± 24 kcal pour le régime « YesB » et 1402 ± 16 kcal pour le régime « NoB ». La composition de l'alimentation était de 54% de glucides, 26% de protéines, 20% de lipides et 7% de fibres. Les mesures ont été réalisées sur les 2 jours de « meal test » à 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes après le petit-déjeuner, le dîner et le souper.

Dans troisième étude, également de Jakubowicz & al. (Diabetologia, 2015), 18 participants ayant un DT2 depuis moins de 10 ans prenaient de la Metformine et avaient un BMI entre 22-35 kg/m<sup>2</sup>. L'intervention se déroulait sur 14 jours dont 2 jours de « test », soit à chaque fois 6 jours de régime et 1 jour de test). Les jours de tests, les patients recevaient les repas selon le régime suivi les jours précédents. La période de washout était de 2 semaines. Le régime « Bdiet » consistait en un petit-déjeuner copieux à 8h (703 kcal), un dîner à 13h (603 kcal) et un souper léger à 19h (205 kcal). Dans le régime « Ddiet », les heures de repas étaient identiques mais l'apport énergétique du petit-déjeuner et du souper inversés, soit 205 kcal et 703 kcal respectivement, pour atteindre un total de 1499 ± 25 kcal/jour. La composition de l'alimentation était de 46% de glucides, 31% de protéines et 23% de lipides. Les mesures étaient effectuées sur les 2 jours de test à 0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 et 180 minutes après le petit-déjeuner, le dîner et le souper.

La quatrième étude de Kessler & al. (Scientific Report, 2017), incluait une population différente des 2 autres études, soit 18 hommes ayant une tolérance au glucose normale (NGT) et 11 hommes ayant une élévation de la glycémie à jeun et/ou une intolérance au glucose (IFG/IGT), et ayant un BMI 22-34.9 kg/m<sup>2</sup>. Dans cette étude, l'intervention durait 8 semaines séparées par une période de washout de 31 ± 2 jours. Durant ces 8 semaines, 4 jours de « meal tolerance test (MTT) » étaient effectués. Ces MTT étaient soit riches en glucides, soit riches en lipides selon le régime précédemment suivi. Le régime « HC/HF » comprenait un petit-déjeuner et dîner riches en glucides pris jusqu'à 13h30, ainsi qu'un souper et un snack riches en lipides pris entre 16h30 et 22h, avec la même répartition de l'AE entre le matin et l'après-midi. Le régime « HF/HC » suivait le même nombre et heures de repas mais avec une composition en macronutriments (glucides et lipides) inversée. L'AET était mesuré à l'aide de la formule DER x activité physique puis ajusté à l'AE quotidien enregistré au début de l'étude. Finalement, la composition de l'alimentation était de 55% de glucides, 15% de protéines et 30% de lipides. Les jours de test, les MTT (riches en glucides ou riches en lipides) étaient consommés à 9h et 15h40 et les mesures prises -5, 30, 60, 90, 120 et 180 minutes autour de ces repas.

## 6.2 Outcomes

### *Outcome 1 : glycémie à jeun*

La glycémie à jeun a été mesurée dans toutes les études sélectionnées. Chez les sujets DT2, la consommation d'une grande partie de l'AET en première partie de journée plutôt que le soir permet de diminuer significativement la glycémie à jeun de -0.78 mmol/l ( $p=0.004$ ) alors qu'un régime avec 3 repas principaux et 2 « en-cas » ne permet de la diminuer que de -0.47 mmol/l ( $p=0.004$ ). La diminution est significative ( $p<0.001$ ) par rapport à la valeur de base, avant l'intervention, toutefois la différence de glycémie à jeun entre les 2 groupes ne l'est pas. En effet, les régimes « YesB/NoB » et « Bdiet/Ddiet » n'ont pas permis de montrer une différence significative ( $p>0.05$ ) entre les 2 jours de « meal test » ou entre les groupes de sujets.

Chez les sujets pré-diabétiques, la diminution du glucose à jeun s'élève à -9.6% et -11.4% avec un régime HF/HC et HC/HF respectivement ( $p<0.01$ ). Aucune différence significative entre ces régimes et des sujets pré-diabétiques ou NGT n'a été démontrée.

### *Outcome 2 : glycémie sur la journée (aire sous la courbe)*

La glycémie sur la journée a été mesurée dans la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> étude avec des résultats cohérents. L'aire sous la courbe de la glycémie mesurée dans ces 2 études permet de lisser les résultats des valeurs glycémiques sur la journée. Chez des personnes DT2, la glycémie journalière, définie comme l'air sous la courbe, diminue significativement de -20% après le petit-déjeuner, le dîner et le souper lorsque le petit-déjeuner apporte la majorité de l'apport énergétique (Bdiet) journalier comparé à un petit-déjeuner léger et un repas du soir copieux (Ddiet) ( $p<0.0001$ ). Chez les personnes pré-diabétiques, la glycémie postprandiale était plus élevée après un MTT-HF qu'après un MTT-HC. La glycémie sur journée était augmentée significativement de + 7.9% avec le régime HF/HC ( $p<0.05$ ) alors que chez les personnes NGT, l'augmentation de + 1.6% n'est pas significative.

### *Outcome 3 : évolution de la glycémie de 0-30 min*

Seules les deux études menées par Jakubowicz & al. mesuraient la glycémie dans les 30 minutes qui suivaient les repas. Lors d'un régime sans petit-déjeuner, la glycémie augmente significativement de + 23.7% après le dîner et de + 36.3% après le souper ( $p<0.0001$ ). De la même manière, lorsque le régime suivi comprend un petit-déjeuner copieux et un repas du soir léger, la glycémie diminue de -10% après le petit-déjeuner et de -13% après le dîner comparé à un régime comprenant un petit-déjeuner léger et un repas du soir copieux ( $p<0.006$ ).

### *Outcome 4 : évolution de la glycémie de 0-180min*

La glycémie mesurée dans les 180 minutes après les repas était un outcome de 3 études. Comme pour la glycémie dans les 30 minutes après le repas, un régime sans petit-déjeuner fait augmenter la glycémie de manière significative de + 36.8% après le dîner et de + 26.6% après le souper ( $p<0.0001$ ) chez des personnes DT2. Similairement, la glycémie diminue significativement de -24% après le petit-déjeuner et de -21 à -25% après le dîner lorsque le petit-déjeuner est copieux comparé à un régime avec petit-déjeuner léger et repas du soir copieux ( $p<0.001$ ). Chez des personnes pré-diabétiques, l'augmentation de la glycémie dans les 180 minutes après un repas riche en glucides est significativement plus importante après le dîner qu'après le petit-déjeuner ( $p<0.01$ ), et ceci de manière significativement plus prononcée chez les sujets IFG/IGT ( $p<0.05$ ). Après un repas riche en lipides, la glycémie augmente fortement chez les sujets IFG/IGT et les sujets NGT ( $p<0.05$ ), sans différence significative entre les groupes.

#### *Outcome 5 : pic post-prandial*

Le pic-postprandial a été mesuré dans les 2 études de Jakubowicz & al. et celle de Kessler & al. Chez les personnes DT2, un régime sans petit-déjeuner fait augmenter le pic glycémique significativement de + 39.8% après le dîner et de + 24.9% après le souper comparé à un régime avec un petit-déjeuner ( $p < 0.0001$ ). La consommation d'un petit-déjeuner permet de réduire le pic de -24% et rapidement ( $p < 0.001$ ). Chez des personnes pré-diabétiques, le pic augmente significativement de manière plus importante l'après-midi que le matin après un repas riche en glucides ( $p < 0.01$ ), comparé à des personnes NGT ( $p < 0.05$ ). La diminution est plus rapide après le petit-déjeuner qu'après le dîner ( $p < 0.01$ ). Après un repas riche en lipides, le pic de la glycémie postprandiale est retardé et augmenté, et ce de manière plus importante l'après-midi que le matin (similairement au repas riche en glucides) ( $p < 0.01$ ).

#### *Outcome 6 : HbA<sub>1c</sub>*

L'étude de Kahleova & al. était la seule à avoir mesurée l'HbA<sub>1c</sub>. La diminution de l'HbA<sub>1c</sub> suite aux régimes comprenant 2 repas/jour vs 6 repas/jour est significative avec -0.25% et -0.23% respectivement ( $p < 0.001$ ). La différence entre les 2 régimes n'est quant à elle pas significative.

Le tableau 2 à la page suivante décrit et synthétise ces résultats des 4 études :

- Etude 1 : 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;57:1552-1560.
- Etude 2 : Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, Bar-Dayyan Y, Froy O. Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2015;38:1820-1826.
- Etude 3 : Jakubowicz D, Wainstein J, Ahrén B, Bar-Dayyan Y, Landau Z, Rabinovitz HR, et al. High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial. *Diabetologia*. 2015;58:912-919.
- Etude 4 : Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AF, et al. The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2017;7:44170.

Nom de l'étude		Etude 1: Kahleova & al.		Etude 2: Jakubowicz & al.		Etude 3: Jakubowicz & al.		Etude 4: Kessler & al.	
Population		DT2 depuis > 1 an		DT2 depuis > 10 ans		DT2 depuis > 10 ans		IFG/IGT (n=11) et NGT (n=18)	
Durée de l'intervention		12 semaines		3 jours (dont 1 jour de meal test)		7 jours (dont 1 jour de meal test)		4 semaines (dont 2 jours de meal test)	
Période de washout		/		2-4 semaines		2 semaines		31 ± 2 jours	
Intervention - heures des repas	Appellation	B2	A6	YesB	NoB	Bdiet	Ddiet	HC/HF	HF/HC
	n repas	2 repas	3 repas + 3 "en-cas"	3	2	3 - PD copieux	3 - souper copieux	3 + 1 snack	3 + 1 snack
	PD	6h-10h	?	8h30	/	8h		Jusqu'à 13h30	
	Dîner	12h-16h	?	13h30		13h			
	Souper		?	19h		19h		Snack + souper : 16h30-22h	
AET kcal/j		(DER x 1.5) - 500		701 + - 8 kcal /repas		1499 +- 25 kcal/jour		DER x AP puis ajustement à l'AE quotidien enregistré	
Répartition AET sur la journée (kcal)						PD : 703 Dîner : 603 Souper : 205	PD : 205 Dîner : 603 Souper : 703	Même distribution de l'AE entre le matin et l'après-midi	
Composition alimentaire macronutriments % AET	Glucides %	50-55		54		46		55	
	Protéines %	20-25		26		31		15	
	Lipides %	< 30		20		23		30	
	Qualité lipides %	≤ 7% AGS et < 200mg cholestérol		?		?		?	
	Fibres	30-40g		7%		?		?	
Composition macronutriments par repas % AET	Glucides %			54		PD 47, dîner 50, souper 27	PD 22, dîner 23, souper 30	PD + dîner 65, souper 35	PD + dîner 20, souper 50
	Protéines %			26		PD 31, dîner 27, souper 43	PD 31, dîner 27, souper 43	PD + dîner 15, souper 15	PD + dîner 15, souper 15
	Lipides %			20		PD 22, dîner 23, souper 30	PD 47, dîner 50, souper 27	PD + dîner 20, souper 50	PD + dîner 65, souper 35
Conditions de mesure	n jours	3 (semaines 0, 12 et 24)		2		2		4	
	Moment de la mesure	Après PD		Avant et après PD, dîner et souper		Avant et après PD, dîner et souper		MTT à 9h et 15h40	
	Temps (min)	0, 30, 60, 120, 180		0, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180		0, 15, 30, 60, 90, 120, 150 et 180		-5, 30, 60, 90, 120 et 180	
	n mesures	15		48		48		48	

		Etude 1: Kahleova & al.		Etude 2: Jakubowicz & al.		Etude 3: Jakubowicz & al.		Etude 4: Kessler & al.		
Glucose	A jeun (mmol/l)	↓↓ (p=0.004)	↓ (p=0.004)	NS entre les 2 jours de test (p>0.05)		NS entre les 2 jours de test ou les groupes (p>0.05)		NGT: ↓ HC/HF et ↓ avec HF/HC (p<0.01) IFG/IGT: ↓ avec HC/HF et ↓ avec HF/HC (p<0.01) NS entre les régimes ou les sujets		
		NS entre les groupes (p>0.001)								
	Journée (aire sous la courbe)					Après PD, dîner, souper : ↓ (p<0.001)			IFG/IGT : ↑ (p<0.05) NGT : NS	
		↓ plus importante après MTT-HF que MTT-HC								
	0-30min				Après PD : ↓ Après dîner : ↑ Après souper : ↑ (p<0.0001)	Après PD : ↓ Après dîner : ↓ (p<0.006)				
	0-180min				Après PD : ↓ Après dîner : ↑ Après souper : ↑ (p<0.0001)	Après PD : ↓ Après dîner : ↓ (p<0.001)			MTT-HC : ↑ l'après-midi vs le matin (p<0.01) surtout chez IFG/IGT (p<0.05) MTT-HF : ↑ chez IFG/IGT et NGT	
	Pic				Après PD : ↓ Après dîner : ↑ Après souper : ↑ (p<0.0001)	Après PD : ↓ et rapide! (p<0.001)			MTT-HC : ↑ l'après-midi vs le matin (p<0.01) surtout chez IFG/IGT (p<0.05), ↓ rapide après le repas du matin vs l'après-midi MTT-HF : ↑ retardé et augmenté	
HbA <sub>1c</sub>	↓↓ (p<0.001)	↓ (p<0.001)	NS entre les 2 groupes							
	NS entre les 2 groupes									

Tableau 2 : description des études analysées et synthèse des résultats

Abréviations : AP = activité physique ; p = p-valeur ; NS = non significatif ; PD = petit-déjeuner



## 6.3 Autres résultats

### AET, qualité et composition de l'alimentation

Dans l'étude 1, l'AET était calculé de la façon suivante :  $(DER \times 1.5) - 500\text{kcal}$ . Dans l'étude 2, l'AET était de  $1402 \pm 16\text{kcal}$  ou  $2103 \pm 24 \text{ kcal/jour}$  selon le régime. Dans l'étude 3,  $1499 \pm 25\text{kcal/jour}$ . Finalement dans l'étude 4,  $DER \times$  activité physique puis ajustement à l'AE quotidien enregistré.

Dans l'étude 4, les résultats montrent une différence importante entre les sujets NGT et IFG/IGT. En effet, les personnes ayant une altération du contrôle glycémique sont plus sensibles à la répartition des glucides et des lipides sur la journée que les personnes NGT.

La composition en macronutriments des différents régimes était plus ou moins proche avec un apport de glucides compris entre 46-55% de l'AET. Le % de protéines étaient plus variable avec 20-26% pour l'étude 1 et 2, 31% dans l'étude 3 et 15% dans l'étude 4. Les lipides représentaient entre 20 et 23% de l'AET pour les études 2 et 3, et jusqu'à 30% de l'AET pour les études 3 et 4. Seuls les études 1 et 2 présentaient l'apport en fibres, de 30-40g et % de l'AET respectivement.

Les études 1 et 2 ne présentaient pas le type d'aliments consommés par les participants. En revanche, les aliments de l'étude 3 étaient de bonne qualité nutritionnelle, avec des matières grasses de qualité (huile d'olive, thon, œufs) et des produits riches en fibres par exemple. Les régimes HC/HF et HF/HC de l'étude 4 contenaient plus de produits de moins bonne qualité nutritionnelle tels que du salami, pudding à la crème, bonbons ou encore du nutella. En effet, ces produits sont des produits riches en matières grasses saturées.

### Acides gras libres (FFAs) :

Le taux d'acides gras libres (FFAs) a été mesuré dans les études 2 et 4.

Dans l'étude 2, le fait de ne pas prendre de petit-déjeuner fait augmenter le taux de glucose sanguin et les FFAs après le dîner. Le transport du glucose, facilité par l'insuline, est inhibé par une augmentation des FFAs dans le sang ou l'omission du petit-déjeuner, ceci affectant directement la réponse glucidique aux repas.

Dans l'étude 4, il n'y avait étonnement pas d'effet observé dans les groupes du repas riche en glucides ou lipides sur les TG à jeun et les niveaux de FFAs. Une augmentation du niveau des FFAs dans le régime HF/HC chez sujets IFG/IGT comparé aux sujets NGT a par ailleurs été observée. L'aire sous la courbe était également plus élevée dans les 2 heures après le MTT HC chez sujets IFG/IGT.

## 6.4 Qualité, limites, biais et forces des études

La qualité des 4 études présentées dans ce travail a été évalué de « positive » à l'aide de la grille d'évaluation de la qualité « AND Qualité Criteria Review » (annexe I, annexe II, annexe III et annexe IV). Ces 4 études sont des essais cliniques randomisés croisés, où chaque patient est son propre contrôle. Ceci assure une forte comparabilité des groupes contrôles et traité étant donné que ce sont les mêmes patients que l'on retrouve dans les deux groupes. Il faut donc moins de sujets pour mettre en évidence un effet, sous réserve que la corrélation entre les mesures faites chez le même sujet soit forte. L'ordre d'application des traitements est déterminé de façon aléatoire, ce qui permet de prendre en compte les facteurs de confusion. L'essai clinique randomisé croisé permet de

comparer les traitements au sein du même malade au lieu d'effectuer une comparaison entre les groupes de sujets.

Les limites des études citées par les auteurs sont variables. Dans l'étude 1, les auteurs mentionnent une courte durée de l'étude et une mise à disposition des aliments durant toute la durée de l'étude pour la moitié des participants dans chaque bras de l'étude, qui limiteraient la possibilité de généralisation à la vie de tous les jours. Les patients des deux groupes ont rapporté le même apport calorique consommé mais un apport énergétique inférieur est suspecté dans le régime sans petit-déjeuner (B2), étant donné qu'il ne contient que 2 repas sur la journée (vs 3 repas principaux + « en-cas » du régime A6). Finalement un échantillon de patients DT2 pas représentatif (courte durée du diabète, traitement par ADO, motivation à ne pas avoir d'insulinothérapie et désireux de faire des changements dans leur style de vie).

Dans l'étude 2, les limites relatives par les auteurs sont que l'étude incluait uniquement des personnes DT2 et qu'il n'est pas conséquent pas possible de dire si l'effet est pareil chez des individus en bonne santé. Par ailleurs, si les patients ne consommaient pas de petit-déjeuner, ceci déclenchait des hyperglycémies après le dîner et le souper mais la durée exacte de cet effet n'est pas connue. De plus, le rôle de la sensibilité à l'insuline, la suppression de la production hépatique de glucose, la vidange gastrique et l'expression du gène Clock n'ont pas été évaluées.

Les limites de l'étude 3 sont qu'il y avait une variation de la composition en macronutriments des repas selon l'heure du jour, pas d'inclusion d'individus sains et que la sensibilité à l'insuline, la suppression de la production endogène de glucose et la vidange gastrique n'ont pas été examinés.

Finalement, les auteurs de la quatrième étude citent une perte de poids peu importante, peut-être due au fait que les participants n'ont pas reporté tout ce qu'ils ont mangé. Les différences sont mineures entre le régime HF/HC et le régime HC/HF entre le soir et le matin. Les auteurs mentionnent également la possible contribution du « second-meal phenomenon » dans la régulation de l'insuline sécrétée en réponse à un repas et de la sécrétion des hormones incrétines (réponse incrétine). Une dernière limite de cette étude est qu'elle a été faite chez des individus en surpoids mais tout de même en bonne santé, et que l'effet sur le contrôle glycémique aurait peut-être été différent chez des personnes obèses DT2.

Les biais possibles ne sont mentionnés par aucuns des auteurs des quatre études du présent travail. A mon sens, le fait que les patients poursuivaient leur traitement lors de l'étude (étude 1 et étude 2) ou ne prenaient pas leur traitement les jours de test (étude 3) sont des biais possibles.

Les auteurs des études 1, 2 et 3 ne parlent pas des forces de leur étude respective. Dans l'étude 4, Kessler & al. citent comme force le fait que ce soit un essai clinique randomisé croisé avec des caractéristiques de patients bien définies, ce qui est uniquement possible dans des études à petite échelle. De plus, la durée de l'intervention de 4 semaines doit être soulignée, étant donné que les études précédentes sur la répartition journalière des glucides et lipides se concentraient sur des interventions à court terme. Finalement, la composition en macronutriments a été modifiée sans que l'apport énergétique le soit. Comme force principale et communes à toutes ces études, je mentionnerais qu'elles sont toutes des essais cliniques randomisés croisés qui garantissent une bonne qualité.

## 7. Discussion

### Rappel des résultats saillants

La revue systématique effectuée a permis d'obtenir les résultats relatifs à la question de recherche suivante : *La répartition des repas en termes d'apport énergétique entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée permet-elle d'optimiser les glycémies chez des personnes diabétiques de type 2 adultes non insulino-requérants ?*

Cette revue systématique de quatre études a permis de mettre en évidence des résultats quant à la répartition de l'apport énergétique sur la journée et le nombre de repas idéal afin d'optimiser les glycémies chez les personnes diabétiques de type 2.

Chez des personnes DT2 ou pré-diabétiques, un apport énergétique important en première partie de journée (petit-déjeuner) permettait de diminuer la glycémie sur l'ensemble de la journée, la glycémie 2h postprandiale et le pic-postprandial après le dîner et le souper. De plus, un apport énergétique plus important en glucides en première partie de journée et en lipides en deuxième partie de journée avait un effet favorable sur le contrôle glycémique, car la tolérance au glucose des personnes diabétiques de type 2 ou pré-diabétiques (élévation de la glycémie à jeun et/ou intolérance au glucose) diminue en fin de journée.

Une glycémie constamment au-dessus des normes et des pics postprandiaux sont des facteurs de risque pour des complications microvasculaires telles que la neuropathie, la rétinopathie et la néphropathie ou encore macrovasculaires telles que l'infarctus du myocarde, l'AVC ou l'artériopathie des membres inférieurs.

La thérapie nutritionnelle est fortement recommandée pour la prise en charge du DT2 (grade A). Celle-ci permet en effet un meilleur contrôle de la glycémie, une réduction de l'HbA<sub>1c</sub> et une diminution des TG, du LDL-cholestérol et du cholestérol total. Une alimentation équilibrée permet également une perte de poids, qui est recommandée chez les personnes DT2 en surpoids ou obèses car elle permet une amélioration de la sensibilité à l'insuline, la pression artérielle, la dyslipidémie ainsi que la maîtrise de la glycémie. L'alimentation est donc un enjeu réel au maintien de la glycémie, et particulièrement la quantité et la qualité des glucides consommés car ceux-ci influencent la glycémie postprandiale. Aujourd'hui, on recommande de répartir ces derniers sur la journée afin de maintenir une glycémie la plus stable possible. L'heure et l'espacement des repas semblerait également jouer un rôle dans la maîtrise de la glycémie et du poids.

### Généralisation des résultats à la population

Le nombre total des sujets des différentes études était de 123 patients DT2, dont 18 avaient une tolérance au glucose normale (NGT) et 11 une altération de l'homéostasie glucidique (IFG) ou une intolérance glucidique (IGT). Si l'on enlevait ces patients non diagnostiqués de diabète de type 2, cela faisait un total de 94 sujets seulement. Malgré le fait que c'était des essais cliniques randomisés croisés et qui ont été jugés de qualité « positive », ce petit nombre de sujet reste un élément à considérer. La généralisation à la population est délicate et ces résultats devraient être implémentés avec précaution avec une mesure d'impact pour chaque patient.

### Durée de l'intervention :

Deux études sur 4 avaient une durée d'intervention très courte : 2 jours d'intervention et 1 jour de test pour l'étude 2, et 6 jours d'intervention et 1 jour de test pour l'étude 3. Ces études courtes permettent de mesurer l'impact sur la glycémie à court terme. La seule

étude longue permettant la mesure de l'HbA<sub>1c</sub> est l'étude 1. La mesure de l'HbA<sub>1c</sub> a été réalisée que dans une seule étude alors qu'en pratique, cette mesure est énormément utilisée pour évaluer l'équilibre glycémique.

#### Période de washout

La période de washout des différentes études était variable de 0 jours (étude 1), 2-4 semaines (étude 2), 2 semaines (étude 3) et 31 ± 2 jours. La durée du washout n'étant pas forcément importante, mais une période de washout est nécessaire entre les deux périodes pour permettre au traitement administré en premier de disparaître ainsi que ses effets.

#### Caractéristiques des patients :

Les caractéristiques des patients étaient plus ou moins semblables dans les différentes études. Les sujets étudiés étaient des hommes et femmes dans les études 1, 2 et 3 en proportions variables, alors que c'était uniquement des hommes dans l'étude 4.

Le BMI moyen de l'étude 1 était de 32.6 kg/m<sup>2</sup> (obésité de classe I selon l'OMS), alors que les participants des 3 autres études présentent un BMI moyen entre 27.1 kg/m<sup>2</sup> 28.2 kg/m<sup>2</sup> (surpoids selon l'OMS). Il est important de mentionner que les patients de ces études étaient en surpoids ou obèses.

L'HbA<sub>1c</sub> des patients à l'inclusion dans l'étude n'était pas indiquée dans l'étude 4, il aurait pourtant été intéressant de pouvoir comparer avec les sujets des autres études et qui étaient diagnostiqués DT2. En effet, il se peut que les valeurs moyennes d'HbA<sub>1c</sub> des sujets de l'étude 4 étaient très proches de la valeur d'HbA<sub>1c</sub> permettant de poser le diagnostic du diabète, soit une glycémie ≥ 6.5%. L'HbA<sub>1c</sub> reflète l'équilibre de la glycémie sur 3 mois, et chez les personnes DT2, l'hyperglycémie globale peut être divisée en deux composantes : l'hyperglycémie basale qui correspond à l'élévation du glucose dans les périodes de jeûne et interprandiales, et l'hyperglycémie postprandiale. C'est cette dernière qui fait augmenter de manière importante la valeur de l'HbA<sub>1c</sub>. L'hyperglycémie postprandiale serait en effet prépondérante chez les sujets dont l'HbA<sub>1c</sub> est inférieure à 7,3%, alors que l'hyperglycémie basale ne contribuerait que peu à l'hyperglycémie globale. La contribution de l'hyperglycémie postprandiale diminue au fur et à mesure que l'HbA<sub>1c</sub> augmente, tandis que celle de l'hyperglycémie basale s'accroît (10). Par ailleurs, cette hyperglycémie est fortement associée au risque de développement de complications cardio-vasculaires, même lorsque les valeurs de la glycémie sur la journée sont bonnes.

#### Différences d'AET, qualité et quantité des apports alimentaires :

Des différences importantes d'AET étaient à relever dans les différentes études. Ceci est un élément important car la restriction calorique influence indirectement la glycémie. En effet, la perte de poids améliore la sensibilité à l'insuline. Pour rappel, les régimes suivis dans l'étude 1 permettaient de réduire significativement le glucose dans chaque groupe, mais il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes.

La qualité de l'alimentation et les types d'aliments différaient entre les études, notamment car elles ont été réalisées dans des pays ayant des habitudes alimentaires différentes. Le plus petit dénominateur commun des différents régimes était la proportion de glucides compris entre 46 et 55% de l'AET. La plus grande différence se situait au niveau de la quantité de protéines, qui variait de 15 à 31%. La quantité des lipides variait entre 20 à 30% avec, dans l'étude 4, une alimentation d'une manière globale plus riche en lipides, et notamment en AGS. Ceci est intéressant puisque selon certains auteurs, un régime alimentaire riche en lipides permettrait d'augmenter la sensibilité à l'insuline et de favoriser la perte de poids (34).

### Structure et nombre de repas :

Les études 1, 2 et 3 avaient comme caractéristique commune d'avoir une intervention avec un apport majoritaire d'énergie en début de journée. Seule l'étude 4 avait une intervention avec la même distribution de l'AE entre le matin et l'après-midi, c'est la répartition entre les lipides et les glucides qui changeait. Les études 1 et 2 avaient un nombre de repas et des horaires différents dans les groupes étudiés. Les études 3 et 4 avaient le même nombre de repas aux mêmes heures mais la composition différait entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée : en termes de calories pour l'étude 3 et en termes de répartition en macronutriments pour l'étude 4. L'étude 4 a permis de mettre en évidence que l'heure des repas et l'apport énergétique n'avaient pas d'influence sur la glycémie mais la répartition des lipides et glucides entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée oui.

Certains auteurs avancent que chez humains DT2, il serait bénéfique pour le contrôle glycémique de manger 1 gros repas plutôt que 2 petits, pour autant que celui-ci soit riche en fibres (35). Une étude datant de 1997 (36), qui comparait l'effet de 3 vs 9 prises alimentaires par jour n'a pas permis de mettre en avant des bénéfices à augmenter la fréquence des repas.

Par ailleurs, une concentration de l'apport énergétique sur le début de la journée permettrait une réduction de l'apport énergétique du soir et donc de la glycémie nocturne. La question de la durée sans alimentation est essentielle puisqu'une absence d'alimentation pendant 12 heures est physiologique. Au-delà, le jeûne est anormal. En situation de jeûne, la diminution de la sécrétion d'insuline et l'augmentation de la sécrétion de glucagon stimule la mobilisation des réserves énergétiques : le glycogène hépatique et les triglycérides (TG) des graisses corporelles (37).

Un repas pris tôt dans la soirée permettrait donc un jeûne nocturne probablement plus long et par conséquent, un meilleur équilibre glycémique le matin et une sollicitation du glycogène hépatique.

### Conditions des mesures :

Les conditions de mesures des différents paramètres (glycémie à jeun et glycémie postprandiale de 0-30min et de 0-180min après les repas) étaient variables dans toutes les études : une première mesure le matin à jeun puis des moments des mesures variables entre les repas. L'étude 1 cumule un total de 15 mesures seulement, alors que 48 mesures ont été réalisées dans toutes les autres études.

### Second-meal phenomenon :

Le « second-meal phenomenon » est l'effet d'un premier repas sur la baisse de la glycémie après un second repas, qui serait présent aussi bien chez des sujets sains que DT2 (38). Autrement dit, la glycémie serait réduite et la sécrétion d'insuline augmentée après le dîner si l'on consomme un petit-déjeuner. Ceci serait expliqué par une réactivité augmentée des cellules  $\beta$  après le 2<sup>ème</sup> repas, qui est induite par un 1<sup>er</sup> repas. De plus, la sécrétion de l'insuline par les cellules  $\beta$  est influencée par la mémoire de ces cellules et l'importance de la sécrétion d'insuline est renforcée significativement par une exposition précédente au glucose (39). L'étude 4 montrait que cet effet ne serait pas réservé au dîner mais s'étendrait au souper. S'il n'y a pas de petit-déjeuner, l'absence de glucose jusqu'à midi diminuerait la réponse et la mémoire des cellules  $\beta$ , menant à une diminution et un report dans le temps de la réponse des cellules  $\beta$  après le dîner et le souper.

En changeant le timing et l'heure des repas, il est possible d'améliorer la réponse incrétine et les effets insulinothrophiques, résultant en une réduction de l'hyperglycémie postprandiale durant la journée. Ceci s'expliquerait par des différences dans la quantité et

le modèle de sécrétion d'insuline, une augmentation de la fonction des cellules  $\beta$  et une augmentation de la réponse incrétine (38,40).

Le petit-déjeuner semblerait donc très important pour la régulation du glucose chez les personnes DT2 (41). Chez ces personnes, l'omission du petit-déjeuner est associée à une élévation de l'HbA<sub>1c</sub> et des glycémies postprandiales, même lorsque l'apport énergétique du soir est modéré (42). A l'inverse, la consommation d'un petit-déjeuner riche en énergie vs un repas du soir riche en énergie résulte en amélioration de la sensibilité à l'insuline, une diminution du poids corporel, des excursions glycémiques des glycémies postprandiales journalières et donc une diminution de l'HbA<sub>1c</sub> chez les patients obèses et diabétiques (43). Chez les humains DT2, l'omission du petit-déjeuner provoque une augmentation du risque de développer un DT2, de l'HbA<sub>1c</sub>, de la lipogenèse, de l'adiposité viscérale, de la pression artérielle, du risque cardiovasculaire et un mauvais contrôle glycémique malgré le même AET (41,44).

#### Liens avec la chronobiologie :

Les auteurs des 4 études faisaient des liens avec la chronobiologie et l'influence de l'horloge circadienne sur le métabolisme, et inversement. Notre horloge circadienne endogène est un puissant déterminant du contrôle glycémique chez les humains (7). De nombreux déterminants modulent le rythme de la tolérance au glucose tels que le cycle veille-sommeil, le cortisol, l'hormone corticotrope, le glucagon, la sécrétion incrétine, la vidange gastrique ou encore le métabolisme des AG.

Manger les repas tard dans la journée influence négativement la thérapie de perte de poids. Ceci ne serait pas expliqué par une différence d'apport énergétique, la répartition en macronutriments ou la dépense énergétique, mais par le fait que le moment de la prise alimentaire influence le système circadien (45). Comme cité dans la première partie, le système circadien est influencé par l'environnement. Une variation génétique des gènes Clock aurait également un rôle à jouer dans le rythme des repas, de par le possible changement du contrôle circadien de l'appétit et de la faim (46).

Le contrôle de la glycémie postprandiale, de la sensibilité à l'insuline, l'absorption du glucose dans les muscles, le stockage glucose dans le foie et l'utilisation du glucose hépatique sont contrôlés par l'horloge circadienne (47). L'hyperglycémie postprandiale suivrait également un schéma circadien : elle serait plus élevée et maintenue plus longtemps dans des valeurs au-delà des normes, après le repas du soir que le repas de midi après un repas identique en termes de composition et d'apport énergétique. Le timing des repas est un synchroniseur de l'horloge circadienne, donc il affecte les variations quotidiennes de la glycémie postprandiale, aussi bien chez les individus sains que les individus DT2 (47).

Les résultats de l'étude 3, qui étaient consistants avec les études sur les animaux, montrent que des changements dans le timing des repas influencent le rythme journalier de l'insuline postprandiale, de la réponse incrétine et des excursions glycémiques, permettant ainsi de réduire la glycémie sur la journée (8).

#### Tolérance au glucose et résistance/sensibilité à l'insuline :

Dans l'étude 1, les auteurs évoquent deux mécanismes possibles expliquant la diminution du glucose à jeun et de l'HbA<sub>1c</sub> : soit c'est l'augmentation de la sensibilité à l'insuline qui a influencé positivement la diminution du glucose à jeun et de la graisse hépatique, ou c'est la diminution de la graisse hépatique qui a augmenté la sensibilité à l'insuline car la graisse hépatique est associée à la résistance à l'insuline (indépendamment du BMI), au syndrome métabolique, au DT2 et à l'athérosclérose subclinique (48). Par conséquent, la réduction de la graisse hépatique induite par un régime comprenant un petit-déjeuner serait donc essentielle.

La diminution de la tolérance au glucose au fil de la journée chez les personnes saines et DT2 semble être évidente (49). La meilleure tolérance au glucose le matin peut être le résultat de la régulation de l'horloge qui déclenche une réactivité plus importante des cellules  $\beta$  le matin, une extraction de l'insuline hépatique plus basse après le souper (chez les personnes saines !) et une augmentation de l'absorption du glucose musculaire médié par l'insuline le matin. Les mécanismes impliqués dans la diminution de la tolérance au glucose le soir sont les suivants : diminution de la sensibilité à l'insuline, augmentation de la production du glucose hépatique et diminution de la fonction des cellules  $\beta$  (50).

Comme le montrent les résultats de l'étude 4, la composition en macronutriments semblerait également jouer un rôle dans la tolérance au glucose et la sensibilité à l'insuline. En effet, la glycémie journalière était nettement augmentée chez les sujets IFG/IGT après un repas riche en glucides lors du régime HF/HC. Ceci suggère qu'il serait bénéfique d'avoir le repas principal tôt dans la journée chez les personnes IFG/IGT, de plus que la tolérance au glucose durant la journée diminue. Les valeurs de glucose postprandial étaient nettement augmentées et retardées indépendamment de la composition du repas, ce qui confirme la diminution de la tolérance au glucose le soir chez des humains en bonne santé (7), et de manière plus prononcée chez les personnes IFG/IGT surtout après un repas riche en glucides. Par ailleurs, des études récentes confirment l'augmentation progressive de la variabilité glycémique sur 24h des sujets NGT à IFG/IGT (51,52).

La réponse plus rapide et élevée de l'insuline le matin est peut-être le résultat de niveaux de GLP1 prandiaux plus rapides (donc une réponse incrétine plus élevée le matin), qui modulent la potentialisation de la fonction des cellules  $\beta$ . Chez les sujets avec une intolérance au glucose, la diminution de la réponse incrétine l'après-midi renforce une sécrétion d'insuline insuffisante avec comme conséquences des niveaux glycémiques postprandiaux plus élevés. Le GLP1 serait donc un potentiel modulateur de la variation diurne du contrôle glycémique, mais le mécanisme exact est encore inconnu à ce jour.

Le cortisol semblerait également jouer un rôle dans la déclinaison journalière de la tolérance au glucose mais pas observé dans ces études (8).

#### Glucagon :

Le glucagon étant l'hormone de contre-régulation de l'insuline, il a également son rôle à jouer dans la régulation de la glycémie.

Chez les personnes DT2, les cellules  $\alpha$  deviennent insensibles aux effets inhibiteurs du glucose et/ou de l'insuline, menant à un taux postprandial élevé en glucagon et une production trop importante de glucose par le foie. Par conséquent, si on ne consomme pas de petit-déjeuner, le glucagon resterait élevé toute la journée. Ceci pourrait aussi expliquer la réponse glycémique importante après le dîner et le souper. De plus, un taux de glucagon élevé est associé à une diminution importante des TG dans le tissu adipeux, suivi d'une augmentation des FFAs qui aggravent ainsi la réponse glycémique. Un glucagon élevé joue un rôle dans la dérégulation de la production de glucose hépatique et l'homéostasie anormale chez patients DT2 (53).

#### Acides gras libres (FFAs) :

Les FFAs jouent un rôle important dans la régulation du métabolisme du glucose en situation de jeûne : ils stimulent la production de glucose et diminuent l'utilisation du glucose dans le muscle et le tissu adipeux. Afin d'avoir un apport suffisant en énergie, la voie de la lipolyse est alors induite. Les FFAs présents dans le sang augmentent et ceci induit une insulino-résistance, dans les muscles principalement (32). Cette résistance à l'insuline augmenterait à son tour la production de glucose hépatique 3-4h après

l'augmentation de ces FFAs. On parle alors de phénomène de lipotoxicité, présentée dans la première partie de ce travail.

### Biais, limites et points forts

Les biais, limites et points forts des différentes études en elles-mêmes ont en partie été mentionnés par les auteurs et sont reportés dans le chapitre 6.4.

Les biais possibles sont qu'il n'y avait pas de période de washout de l'étude 1, ceci pouvant influencer les résultats obtenus dans l'étude. Par ailleurs, la durée des études est relativement courte et ne permettait par conséquent pas de mesurer l'équilibre glycémique sur une plus longue durée. Seule l'étude 1 durait 2 fois 12 semaines, mais seulement le glucose à jeun et l'HbA<sub>1c</sub> ont été mesurés, ne permettant pas de faire des comparaisons des autres paramètres (glycémie sur la journée exprimée par l'aire sous la courbe, glycémie postprandiale de 0-30min et de 0-180min) avec les autres études.

Les limites de ce travail sont que seulement 4 études ont pu être incluses. De plus, le sujet encore peu connu de la chronobiologie et des rythmes circadiens, associé à la physiopathologie complexe du DT2 rend l'imbrication et la compréhension des mécanismes difficile. Ainsi, cela en fait un sujet très intéressant mais aussi de haut niveau pour un travail de Bachelor.

Les points forts sont que ces études sont récentes et que ce sont des essais cliniques randomisés croisés tous évalués de positifs, garantissant une bonne qualité.

## **8. Recommandations pour la pratique**

### Recommandations pour personnes DT2

Les recommandations actuelles sont une répartition régulière des apports glucidiques sur la journée avec plusieurs prises alimentaires, afin de réduire la faim et ainsi de réduire l'apport énergétique et le poids. Les résultats ci-dessus pencheraient pour une répartition avec un apport énergétique plus important en 1<sup>ère</sup> partie vs en 2<sup>ème</sup> partie de journée. Au vu de ces résultats, il est impossible d'émettre des suggestions quant au nombre idéal de repas mais un nombre limité de prises alimentaires sur la journée serait bénéfique pour la régulation de la glycémie, pour autant qu'elles se fassent en 1<sup>ère</sup> partie de journée. Le petit-déjeuner est donc à recommander chez les personnes DT2, car il permet de diminuer la glycémie sur l'ensemble de la journée.

Au niveau de la composition en macronutriments, les recommandations actuelles sont de répartir les glucides sur la journée afin d'éviter les variations glycémiques. Les résultats pencheraient néanmoins pour favoriser un apport en glucides élevé en 1<sup>ère</sup> partie de journée, et un apport en lipides en 2<sup>ème</sup> partie de journée.

Les résultats obtenus vont dans le même sens mais doivent tout de même être interprétés avec précaution. D'autres études sont nécessaires pour pouvoir généraliser les résultats à la population. Néanmoins, ce travail montre que les recommandations actuelles de fractionnement des prises alimentaires et plus particulièrement des glucides sont à revoir, au vu des nouvelles connaissances de chronobiologie concernant la régulation de la glycémie.



## 9. Références bibliographiques

1. Organisation mondiale de la santé. Rapport mondial sur le diabète. 2016 [cité 16 avr 2017]; Disponible sur: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/254648>
2. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
3. International Diabetes Federation. IDF diabetes atlas. Brussels: International Diabetes Federation; 2015.
4. Franz MJ, Boucher JL, Evert AB. Evidence-based diabetes nutrition therapy recommendations are effective: the key is individualization. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets Ther.* 24 févr 2014;7:65-72.
5. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The Evidence for the Effectiveness of Medical Nutrition Therapy in Diabetes Management. *Diabetes Care.* 1 mars 2002;25(3):608-13.
6. Hygiene GM&. Planète santé 24 - Planete sante [Internet]. Planète santé 24 - Planete sante. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.planetesante.ch/Magazine/Edition-Papier/Planete-sante-24>
7. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 28 avr 2015;112(17):E2225-2234.
8. Sonnier T, Rood J, Gimble JM, Peterson CM. Glycemic control is impaired in the evening in prediabetes through multiple diurnal rhythms. *J Diabetes Complications.* nov 2014;28(6):836-43.
9. Marieb EN, Hoehn K. Anatomie et physiologie humaines. 8e ed. France: Pearson Education; 2010.
10. Monnier L, éditeur. Diabétologie. 2e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2014. 1 p.
11. Buyschaert M. Diabétologie clinique. 4e ed. Bruxelles: Editions de Boeck Université; 2012.
12. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. *J Clin Appl Res Educ.* janv 2017;40(1).
13. Diabète programme cantonal. Recommandations pour la pratique clinique. 2014.
14. Topic 24 Nutrition in Metabolic Syndrome [Internet]. [cité 3 juill 2017]. Disponible sur: <http://www.espen.org/lll-courses/course/2-on-line-courses-modules/9-topic-24-nutrition-in-metabolic-syndrome>
15. Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, Williams SL. Thérapie nutritionnelle. *Can J Diabetes.* oct 2013;37:S409-21.
16. Philippe J, Brändle M, Carrel J, Diem P, Keller U, Kuntschen F, et al. Recommandations sur le traitement du diabète de type 2. In: Forum Med Suisse [Internet]. 2009 [cité 15 déc 2016]. p. 50-55. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/Michael\\_Braendle/publication/242277487\\_Recommandations\\_sur\\_le\\_traitement\\_du\\_diabte\\_de\\_type\\_2\\_Dclaration\\_de\\_consensus\\_d\\_e\\_la\\_Socit\\_Suisse\\_d\\_Endocrinologie-Diabtologie/links/02e7e52996fbb67eac000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Michael_Braendle/publication/242277487_Recommandations_sur_le_traitement_du_diabte_de_type_2_Dclaration_de_consensus_d_e_la_Socit_Suisse_d_Endocrinologie-Diabtologie/links/02e7e52996fbb67eac000000.pdf)
17. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3821-41.
18. Weickert MO. What dietary modification best improves insulin sensitivity and why? *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(4):508-512.
19. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, Regensteiner JG, Blissmer BJ, Rubin RR, et al. Exercise and Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* déc 2010;33(12):e147-67.
20. Church TS, Blair SN, Cocreham S, Johannsen N, Johnson W, Kramer K, et al. Effects of Aerobic and Resistance Training on Hemoglobin A1c Levels in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA J Am Med Assoc.* 24 nov 2010;304(20):2253-62.
21. Larousse É. Définitions : circadien, circadienne - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/circadien\\_circadienne/16118](http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/circadien_circadienne/16118)

22. Hernandez A, Philippe J, Jornayvaz F. Sommeil et diabète. *Rev Médicale Suisse*. 2012;8(344):1198–203.
23. Bourdon L, Buguet A. Bases de la chronobiologie : les rythmes nyctéméraux. *J Fr Ophtalmol*. 1 sept 2004;27:5-10.
24. Kaeffer B. Alimentation et rythmes circadiens. [cité 29 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/LS-IFN-144.pdf>
25. Challet E. Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité. *Obésité*. mars 2009;4(1):73-85.
26. Challet E. Interactions entre rythmicité circadienne et métabolisme. *Obésité*. mars 2015;10(1):41-50.
27. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. *Cell*. mars 2015;161(1):84-92.
28. Mistleberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev*. août 2004;79(3):533-56.
29. Duez H. Gènes de l'horloge biologique et métabolisme: implications dans le diabète. *Médecine Mal Métaboliques*. 2014;8(4):396–401.
30. Hampton SM, Johnston JD. Probing the diurnal regulation of glycemic control. *J Diabetes Complications*. nov 2014;28(6):751-2.
31. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. juillet 2014;3(4):372-83.
32. Sauerwein HP. Metabolism of Macro- and Micronutrients. *Metabolisme of Carbohydrates*.
33. Maury E, Ramsey KM, Bass J. Circadian Rhythms and Metabolic Syndrome: From Experimental Genetics to Human Disease. *Circ Res*. 19 févr 2010;106(3):447-62.
34. Sherman H, Genzer Y, Cohen R, Chapnik N, Madar Z, Froy O. Timed high-fat diet resets circadian metabolism and prevents obesity. *FASEB J*. 2012;26(8):3493-501.
35. Fernemark H, Jaredsson C, Bunjaku B, Rosenqvist U, Nystrom FH, Guldbbrand H. A Randomized Cross-Over Trial of the Postprandial Effects of Three Different Diets in Patients with Type 2 Diabetes. *PLoS ONE* [Internet]. 27 nov 2013 [cité 16 juill 2017];8(11). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3842308/>
36. Arnold L, Mann J, Ball M. Metabolic effects of alterations in meal frequency in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 1997;20(11):1651-4.
37. Hecketsweiler B, Hecketsweiler P. Voyage en biochimie. Circuits en biochimie humaine, nutritionnelle et métabolique. 3e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier; 2004.
38. Jovanovic A, Gerrard J, Taylor R. The Second-Meal Phenomenon in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 1 juill 2009;32(7):1199-201.
39. Vagn Korsgaard T, Colding-Jørgensen M. Time-dependent Mechanisms in Beta-cell Glucose Sensing. *J Biol Phys*. oct 2006;32(3-4):289-306.
40. Lee S-H, Tura A, Mari A, Ko S-H, Kwon H-S, Song K-H, et al. Potentiation of the early-phase insulin response by a prior meal contributes to the second-meal phenomenon in type 2 diabetes. *AJP Endocrinol Metab*. 1 nov 2011;301(5):E984-90.
41. Mekary RA, Giovannucci E, Willett WC, van Dam RM, Hu FB. Eating patterns and type 2 diabetes risk in men: breakfast omission, eating frequency, and snacking. *Am J Clin Nutr*. mai 2012;95(5):1182-9.
42. Schmidt L, Rost K, McGill J, Santiago J. The relationship between eating patterns and metabolic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Diabetes Educ*. 1994;20(4):317-21.
43. Rabinovitz HR, Boaz M, Ganz T, Jakubowicz D, Matas Z, Madar Z, et al. Big breakfast rich in protein and fat improves glycemic control in type 2 diabetics. *Obesity*. 1 mai 2014;22(5):E46-54.
44. Reutrakul S, Hood MM, Crowley SJ, Morgan MK, Teodori M, Knutson KL. The Relationship Between Breakfast Skipping, Chronotype, and Glycemic Control in Type 2 Diabetes. *Chronobiol Int*. févr 2014;31(1):64-71.
45. Garaulet M, Madrid J. Chronobiological aspects of nutrition, metabolic syndrome and obesity. *Adv Drug Deliv Rev*. 2010;62(9-10):967-78.
46. Scheer FAJL, Morris CJ, Shea SA. The Internal Circadian Clock Increases Hunger and Appetite in the Evening Independent of Food Intake and Other Behaviors. *Obes*

- Silver Spring Md. mars 2013;21(3):421-3.
47. Froy O. Metabolism and Circadian Rhythms—Implications for Obesity. *Endocr Rev.* févr 2010;31(1):1-24.
  48. Juárez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Jorge-Galarza E, González-Salazar C, Kimura-Hayama E, Cardoso-Saldaña G, et al. Fatty Liver Increases the Association of Metabolic Syndrome With Diabetes and Atherosclerosis. *Diabetes Care.* juin 2013;36(6):1726-8.
  49. Morgan LM, Shi J-W, Hampton SM, Frost G. Effect of meal timing and glycaemic index on glucose control and insulin secretion in healthy volunteers. *Br J Nutr.* oct 2012;108(07):1286-91.
  50. Qian J, Scheer FAJL. Circadian System and Glucose Metabolism: Implications for Physiology and Disease. *Trends Endocrinol Metab TEM.* mai 2016;27(5):282-93.
  51. Wang C, Lv L, Yang Y, Chen D, Liu G, Chen L, et al. Glucose fluctuations in subjects with normal glucose tolerance, impaired glucose regulation and newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;76(6):810-5.
  52. Chen T, Xu F, Su J, Wang X, Chen J, Wu G, et al. Glycemic variability in relation to oral disposition index in the subjects with different stages of glucose tolerance. *Diabetol Metab Syndr.* 23 juill 2013;5:38.
  53. D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 1 oct 2011;13:126-32.

## **10. Annexes**

Annexe I : Evaluation de la qualité de l'étude 1

Annexe II : Evaluation de la qualité de l'étude 2

Annexe III : Evaluation de la qualité de l'étude 3

Annexe IV : Evaluation de la qualité de l'étude 4

Annexe V : Tableau synthèse des études sélectionnées

Annexe VI : Protocole

# Annexe I : Evaluation de la qualité de l'étude 1

h e d s

Haute école de santé  
Genève  
Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

## Analyse qualité d'articles de RECHERCHE<sup>1</sup>

### Résumé descriptif

Référence	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
Devis d'étude	
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Aveuglement (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Recueil de données	Moments de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Autres variables en lien :
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets: ..... (..... Hommes ; .... Femmes) N final analysé : ..... (Taux de retrait : .....) Age (moyenne ; groupes ; etc.): Origine : Autres caractéristiques démographiques : Données anthropométriques : Lieu de recrutement :

<sup>1</sup> Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist : Primary Research. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andeanal.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Résumé des résultats	Constatations principales :  Constatations secondaires :
Conclusion des auteurs	
Commentaires	
Source de financement	

### Analyse qualité

Symboles	Légende
+	<b>Positif</b> : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données.
-	<b>Négatif</b> : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante.
⊖	<b>Neutre</b> : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible.

### Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O N PP NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O N PP NA
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
<p><b>1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?</b></p> <p>1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?</p> <p>1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?</p> <p>1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude était exempte de biais ?</b></p> <p>2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?</p> <p>2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?</p> <p>2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?</p> <p>2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>3. Est-ce que les groupes étudiés étaient comparables ?</b></p> <p>3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?</p> <p>3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?</p> <p>3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujets d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)</p> <p>3.4 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables en termes de facteurs de confusion et est-ce que les différences préexistantes étaient prises en compte lors des analyses statistiques ? (ajustement, p.ex.).</p> <p>3.5 S'il s'agit d'une étude cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient similaires chez les cas et les témoins ? (s'il s'agit d'une étude de cas ou si les sujets étaient leur propre contrôle [cross-over] ce critère n'est pas applicable ; idem dans certaines études transversales).</p> <p>3.6 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite en aveugle avec un <i>Gold standard</i> ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p><b>4. Est-ce que la gestion des retraits (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?</b></p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>4.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique: est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) n'était pas influencée par les résultats du test étudié (nouveau test) ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>5. Est-ce que des méthodes en aveugle ont été utilisées pour empêcher les biais ?</b></p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats? (Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</p> <p>5.3 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou d'une étude transversale, est-ce que les mesures de résultat et de facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle ?</p> <p>5.4 S'il s'agit d'une étude cas-témoins, est-ce que la définition d'un cas était explicite et son attribution au groupe « cas » non-influencée par le fait qu'il ait été exposé ou non au facteur étudié ?</p> <p>5.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que les résultats du test étaient traités en aveugle, relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>6. Est-ce que l'intervention, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail?</b></p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 S'il s'agit d'une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les professionnels impliqués étaient décrits ?</p> <p>6.3 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ?</p> <p>6.4 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ?</p> <p>6.5 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.)</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>



<p>étaient décrites?</p> <p>6.6 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits?</p> <p>6.7 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p> <p>6.8 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que la manière d'effectuer les tests et leur reproduction étaient suffisamment décrits ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>7. Est-ce que les variables de résultat étaient clairement définies et les mesures valides et fiables?</b></p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p> <p>7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables?</p> <p>7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</p> <p>7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>8. Est-ce que les analyses statistiques étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</b></p> <p>8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?</p> <p>8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?</p> <p>8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?</p> <p>8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)</p> <p>8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?</p> <p>8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<b>9. Est-ce que les conclusions étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?</b>	O-N-PP-NA
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O-N-PP-NA
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O-N-PP-NA
<b>10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude est peu probable ?</b>	O-N-PP-NA
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O-N-PP-NA
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O-N-PP-NA

### Cotation

#### POSITIF (+)

*Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 2, 3, 6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question, l'article devrait être désigné par le symbole plus (+).*

#### NEGATIF (-)

*Si la plupart ( $\geq 6/10$ ) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article devrait être désigné par le symbole moins (-).*

#### NEUTRE (⊖)

*Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste, l'article devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).*

## Annexe II : Evaluation de la qualité de l'étude 2

h e d s

Haute école de santé  
Genève  
Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

### Analyse qualité d'articles de RECHERCHE<sup>1</sup>

#### Résumé descriptif

Référence	Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes : a randomized clinical trial
Devis d'étude	
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Aveuglement (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Recueil de données	Moments de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Autres variables en lien :
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets: ..... (.....Hommes ; .... Femmes) N final analysé : ..... (Taux de retrait : .....) Age (moyenne ; groupes ; etc.): Origine : Autres caractéristiques démographiques : Données anthropométriques : Lieu de recrutement :

<sup>1</sup> Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist : Primary Research. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andean.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Résumé des résultats	Constatations principales :  Constatations secondaires :
Conclusion des auteurs	
Commentaires	
Source de financement	

### Analyse qualité

Symboles	Légende
+	<b>Positif</b> : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données.
-	<b>Négatif</b> : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante.
⊖	<b>Neutre</b> : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible.

### Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	<b>O</b> N PP NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	<b>O</b> N PP NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	<b>O</b> N PP NA
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	<b>O</b> N PP NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
<p><b>1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?</b></p> <p>1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?</p> <p>1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?</p> <p>1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude était exempte de biais ?</b></p> <p>2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?</p> <p>2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?</p> <p>2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?</p> <p>2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>3. Est-ce que les groupes étudiés étaient comparables ?</b></p> <p>3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?</p> <p>3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?</p> <p>3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujets d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)</p> <p>3.4 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables en termes de facteurs de confusion et est-ce que les différences préexistantes étaient prises en compte lors des analyses statistiques ? (ajustement, p.ex.).</p> <p>3.5 S'il s'agit d'une étude cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient similaires chez les cas et les témoins ? (s'il s'agit d'une étude de cas ou si les sujets étaient leur propre contrôle [cross-over] ce critère n'est pas applicable ; idem dans certaines études transversales).</p> <p>3.6 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite en aveugle avec un <i>Gold standard</i> ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p><b>4. Est-ce que la gestion des retraits (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?</b></p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>4.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique: est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) n'était pas influencée par les résultats du test étudié (nouveau test) ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>5. Est-ce que des méthodes en aveugle ont été utilisées pour empêcher les biais ?</b></p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats? (Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</p> <p>5.3 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou d'une étude transversale, est-ce que les mesures de résultat et de facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle ?</p> <p>5.4 S'il s'agit d'une étude cas-témoins, est-ce que la définition d'un cas était explicite et son attribution au groupe « cas » non-influencée par le fait qu'il ait été exposé ou non au facteur étudié ?</p> <p>5.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que les résultats du test étaient traités en aveugle, relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>6. Est-ce que l'intervention, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail?</b></p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 S'il s'agit d'une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les professionnels impliqués étaient décrits?</p> <p>6.3 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif?</p> <p>6.4 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée?</p> <p>6.5 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.)</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p>étaient décrites?</p> <p>6.6 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits?</p> <p>6.7 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p> <p>6.8 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que la manière d'effectuer les tests et leur reproduction étaient suffisamment décrits ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>7. Est-ce que les variables de résultat étaient clairement définies et les mesures valides et fiables?</b></p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p> <p>7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables?</p> <p>7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</p> <p>7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>8. Est-ce que les analyses statistiques étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</b></p> <p>8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?</p> <p>8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?</p> <p>8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?</p> <p>8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)</p> <p>8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?</p> <p>8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>



<b>9. Est-ce que les conclusions étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?</b>	O-N-PP-NA
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O-N-PP-NA
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O-N-PP-NA
<b>10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude est peu probable ?</b>	O-N-PP-NA
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O-N-PP-NA
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O-N-PP-NA

### Cotation

#### POSITIF (+)

*Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 2, 3, 6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question, l'article devrait être désigné par le symbole plus (+).*

#### NEGATIF (-)

*Si la plupart ( $\geq 6/10$ ) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article devrait être désigné par le symbole moins (-).*

#### NEUTRE (⊖)

*Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste, l'article devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).*



## Annexe III : Evaluation de la qualité de l'étude 3

h e d s

Haute école de santé  
Genève  
Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

### Analyse qualité d'articles de RECHERCHE<sup>1</sup>

#### Résumé descriptif

Référence	High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycemia in type 2 diabetic patients : a randomised clinical trial
Devis d'étude	
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Aveuglement (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Recueil de données	Moments de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Autres variables en lien :
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets: ..... (.....Hommes ; .... Femmes) N final analysé : ..... (Taux de retrait : .....) Age (moyenne ; groupes ; etc.): Origine : Autres caractéristiques démographiques : Données anthropométriques : Lieu de recrutement :

<sup>1</sup> Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist : Primary Research. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andeanal.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Résumé des résultats	Constatations principales :  Constatations secondaires :
Conclusion des auteurs	
Commentaires	
Source de financement	

### Analyse qualité

Symboles	Légende
+	<b>Positif</b> : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données.
-	<b>Négatif</b> : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante.
⊖	<b>Neutre</b> : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible.

### Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O N PP NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O N PP NA
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA

Questions de validité	
<p><b>1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?</b></p> <p>1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?</p> <p>1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?</p> <p>1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude était exempte de biais ?</b></p> <p>2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?</p> <p>2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?</p> <p>2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?</p> <p>2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>3. Est-ce que les groupes étudiés étaient comparables ?</b></p> <p>3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?</p> <p>3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?</p> <p>3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujets d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)</p> <p>3.4 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables en termes de facteurs de confusion et est-ce que les différences préexistantes étaient prises en compte lors des analyses statistiques ? (ajustement, p.ex.).</p> <p>3.5 S'il s'agit d'une étude cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient similaires chez les cas et les témoins ? (s'il s'agit d'une étude de cas ou si les sujets étaient leur propre contrôle [cross-over] ce critère n'est pas applicable ; idem dans certaines études transversales).</p> <p>3.6 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite en aveugle avec un <i>Gold standard</i> ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p><b>4. Est-ce que la gestion des retraits (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?</b></p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>4.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique: est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) n'était pas influencée par les résultats du test étudié (nouveau test) ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>5. Est-ce que des méthodes en aveugle ont été utilisées pour empêcher les biais ?</b></p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats? (Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</p> <p>5.3 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou d'une étude transversale, est-ce que les mesures de résultat et de facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle ?</p> <p>5.4 S'il s'agit d'une étude cas-témoins, est-ce que la définition d'un cas était explicite et son attribution au groupe « cas » non-influencée par le fait qu'il ait été exposé ou non au facteur étudié ?</p> <p>5.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que les résultats du test étaient traités en aveugle, relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>6. Est-ce que l'intervention, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail?</b></p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 S'il s'agit d'une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les professionnels impliqués étaient décrits ?</p> <p>6.3 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ?</p> <p>6.4 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ?</p> <p>6.5 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.)</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p>étaient décrites?</p> <p>6.6 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits?</p> <p>6.7 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p> <p>6.8 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que la manière d'effectuer les tests et leur reproduction étaient suffisamment décrits ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>7. Est-ce que les variables de résultat étaient clairement définies et les mesures valides et fiables?</b></p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p> <p>7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables?</p> <p>7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</p> <p>7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>8. Est-ce que les analyses statistiques étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</b></p> <p>8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?</p> <p>8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?</p> <p>8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?</p> <p>8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)</p> <p>8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?</p> <p>8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<b>9. Est-ce que les conclusions étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?</b>	O-N-PP-NA
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	O-N-PP-NA
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	O-N-PP-NA
<b>10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude est peu probable ?</b>	O-N-PP-NA
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	O-N-PP-NA
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	O-N-PP-NA

### Cotation

#### POSITIF (+)

*Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 2, 3, 6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question, l'article devrait être désigné par le symbole plus (+).*

#### NEGATIF (-)

*Si la plupart ( $\geq 6/10$ ) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article devrait être désigné par le symbole moins (-).*

#### NEUTRE (⊖)

*Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste, l'article devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).*

## Annexe IV : Evaluation de la qualité de l'étude 4

h e d s

Haute école de santé  
Genève  
Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

### Analyse qualité d'articles de RECHERCHE<sup>1</sup>

#### Résumé descriptif

Référence	The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans : a randomized controlled trial
Devis d'étude	
Niveau de qualité	<input checked="" type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> ⊖ (Neutre)
But de la recherche	
Critères d'inclusion	
Critères d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Aveuglement (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Recueil de données	Moments de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Autres variables en lien :
Description de l'échantillon étudié	N initial sujets: ( Hommes ; Femmes) N final analysé : (Taux de retrait :) Age (moyenne ; groupes ; etc.): Origine : Autres caractéristiques démographiques : Données anthropométriques : Lieu de recrutement :

<sup>1</sup> Traduction libre de Worksheet template and Quality criteria checklist : Primary Research. Academy of Nutrition and Dietetics, Evidence Analysis Library®. <http://www.andean.org/evidence-analysis-manual> (accédé le 18 janvier 2017)

Résumé des résultats	Constatations principales :  Constatations secondaires :
Conclusion des auteurs	
Commentaires	
Source de financement	

### Analyse qualité

Symboles	Légende
+	<b>Positif</b> : Indique que l'article a abordé clairement les critères d'inclusion et d'exclusion, les biais, la généralisabilité, le recueil et l'analyse des données.
-	<b>Négatif</b> : Indique que les éléments ci-dessus n'ont pas été abordés de manière suffisante.
⊖	<b>Neutre</b> : Indique que l'article n'est ni particulièrement robuste ni particulièrement faible.

### Checklist

Questions de pertinence	
1. En cas de résultat positif de l'intervention étudiée, est-ce que sa mise en application résulterait en une amélioration pour le groupe cible ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA
2. Est-ce que l'outcome ou le thème étudié (variable dépendante) est important du point de vue du groupe cible ?	O N PP NA
3. Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente en pratique diététique ?	O N PP NA
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques).	O N PP NA

Oui=O ; Non=N ; Peu de précisions=PP ; Ne s'applique pas=NA



Questions de validité	
<p><b>1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?</b></p> <p>1.1 Est-ce que l'intervention ou la procédure (variable indépendante) a été identifiée ?</p> <p>1.2 Est-ce que les variables de résultat (outcome, variables dépendantes) ont été clairement indiquées ?</p> <p>1.3 Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude était exempte de biais ?</b></p> <p>2.1 Est-ce que les critères d'inclusion et d'exclusion étaient spécifiés (facteurs de risque, stade de la maladie, critères de diagnostic, comorbidités, etc.) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?</p> <p>2.2 Est-ce que les critères ont été appliqués de manière identique dans tous les groupes étudiés ?</p> <p>2.3 Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets sont décrites ?</p> <p>2.4 Est-ce que les sujets peuvent être considérés comme un échantillon représentatif de la population cible ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>3. Est-ce que les groupes étudiés étaient comparables ?</b></p> <p>3.1 Est-ce que la méthode de répartition des sujets dans les groupes était décrite et non biaisée ? En cas d'essai contrôlé randomisé, est-ce que la méthode de randomisation était explicitée ?</p> <p>3.2 Est-ce qu'au début de l'étude la distribution des caractéristiques (stade de la maladie, facteurs pronostiques ou sociodémographiques) était similaire dans les groupes de l'étude ?</p> <p>3.3 Est-ce que les sujets du groupe contrôle étaient inclus en même temps que les autres sujets d'étude ? (Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif)</p> <p>3.4 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables en termes de facteurs de confusion et est-ce que les différences préexistantes étaient prises en compte lors des analyses statistiques ? (ajustement, p.ex.).</p> <p>3.5 S'il s'agit d'une étude cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient similaires chez les cas et les témoins ? (s'il s'agit d'une étude de cas ou si les sujets étaient leur propre contrôle [cross-over] ce critère n'est pas applicable ; idem dans certaines études transversales).</p> <p>3.6 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite en aveugle avec un <i>Gold standard</i> ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<p><b>4. Est-ce que la gestion des retraits (sujets ayant arrêté l'étude volontairement ou non) a été décrite ?</b></p> <p>4.1 Est-ce que les méthodes de suivi des sujets ont été décrites et étaient-elles identiques pour tous les groupes ?</p> <p>4.2 Est-ce que le nombre de retraits et les motifs (abandons, perdus de vue, etc.) ou le taux de réponse (études transversales) étaient décrits pour chaque groupe ? (Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%).</p> <p>4.3 Est-ce que tous les sujets inclus dans l'échantillon de départ ont été pris en compte dans l'analyse ?</p> <p>4.4 Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>4.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique: est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) n'était pas influencée par les résultats du test étudié (nouveau test) ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p>
<p><b>5. Est-ce que des méthodes en aveugle ont été utilisées pour empêcher les biais ?</b></p> <p>5.1 S'il s'agit d'une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens et les investigateurs étaient aveugles concernant l'attribution des groupes ?</p> <p>5.2 Est-ce que les personnes chargées de recueillir les données étaient aveugles concernant l'évaluation des résultats? (Si le résultat était évalué par un test objectif, p.ex. une valeur biologique, ce critère est d'emblée acquis).</p> <p>5.3 S'il s'agit d'une étude de cohorte ou d'une étude transversale, est-ce que les mesures de résultat et de facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle ?</p> <p>5.4 S'il s'agit d'une étude cas-témoins, est-ce que la définition d'un cas était explicite et son attribution au groupe « cas » non-influencée par le fait qu'il ait été exposé ou non au facteur étudié ?</p> <p>5.5 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que les résultats du test étaient traités en aveugle, relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests ?</p>	<p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p>
<p><b>6. Est-ce que l'intervention, les plans de traitement, les facteurs d'exposition ou la procédure, ainsi que les comparaisons ont été décrites en détail?</b></p> <p>6.1 S'il s'agit d'un essai randomisé contrôlé ou d'une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>6.2 S'il s'agit d'une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les professionnels impliqués étaient décrits ?</p> <p>6.3 Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition étaient suffisantes pour produire un effet significatif ?</p> <p>6.4 Est-ce que l'ampleur de l'exposition et, le cas échéant, la compliance du sujet, était mesurée ?</p> <p>6.5 Est-ce que les co-interventions (traitements auxiliaires, autres thérapies, etc.)</p>	<p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p> <p><input type="radio"/> O-N-PP-NA</p>

<p>étaient décrites?</p> <p>6.6 Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits?</p> <p>6.7 Est-ce que les données relatives aux questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</p> <p>6.8 S'il s'agit d'une étude visant à évaluer un test diagnostique, est-ce que la manière d'effectuer les tests et leur reproduction étaient suffisamment décrits ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>7. Est-ce que les variables de résultat étaient clairement définies et les mesures valides et fiables?</b></p> <p>7.1 Est-ce que les critères de résultats (endpoints) primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question ?</p> <p>7.2 Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats d'intérêt ?</p> <p>7.3 Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que les résultats puissent se produire ?</p> <p>7.4 Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments, tests ou procédures de recueil de données standardisés, valides et fiables?</p> <p>7.5 Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</p> <p>7.6 Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</p> <p>7.7 Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>
<p><b>8. Est-ce que les analyses statistiques étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</b></p> <p>8.1 Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</p> <p>8.2 Est-ce que les tests statistiques utilisés étaient corrects et est-ce que les hypothèses des tests étaient respectées ?</p> <p>8.3 Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de signification ou les intervalles de confiance ?</p> <p>8.4 Est-ce que l'analyse des résultats était effectuée pour l'ensemble des sujets en «intention de traiter» ? (<i>le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet</i>) ?</p> <p>8.5 Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion potentiels étaient faits de manière adéquate ? (analyses multivariées p.ex.)</p> <p>8.6 Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées ?</p> <p>8.7 Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance permettait d'identifier une éventuelle erreur de type II ?</p>	<p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p> <p>O-N-PP-NA</p>

<b>9. Est-ce que les conclusions étaient étayées par les résultats et tenaient compte des biais et des limites ?</b>	<b>○-N-PP-NA</b>
9.1 Est-ce qu'il y a une discussion des résultats ?	○-N-PP-NA
9.2 Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés ?	○-N-PP-NA
<b>10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude est peu probable ?</b>	<b>○-N-PP-NA</b>
10.1 Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs sont mentionnées ?	○-N-PP-NA
10.2 Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent ?	○-N-PP-NA

### Cotation

#### POSITIF (+)

*Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui », y compris les critères 2, 3, 6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question, l'article devrait être désigné par le symbole plus (+).*

#### NEGATIF (-)

*Si la plupart ( $\geq 6/10$ ) des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Non », l'article devrait être désigné par le symbole moins (-).*

#### NEUTRE (⊖)

*Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est particulièrement robuste, l'article devrait être désigné par le symbole neutre (⊖).*

## Annexe V : Tableau synthèse des études sélectionnées

Etude n°	1	2	3	4
<b>Nom de l'étude</b>	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.	Fasting until noon triggers increased postprandial hyperglycemia and impaired insulin response after lunch and dinner in individuals with type 2 diabetes: a randomized clinical trial.	High-energy breakfast with low-energy dinner decreases overall daily hyperglycemia in type 2 diabetic patients: a randomised clinical trial.	The effect of diurnal distribution of carbohydrates and fat on glycaemic control in humans: a randomized controlled trial.
<b>Auteurs</b>	Kahleova H, Belinova L, Malinska H, Oliyarnyk O, Trnovska J, Skop V, et al.	Jakubowicz D, Wainstein J, Ahren B, Landau Z, Bar-Dayyan Y, Froy O.	Jakubowicz D, Wainstein J, Ahrén B, Bar-Dayyan Y, Landau Z, Rabinovitz HR, et al.	Kessler K, Hornemann S, Petzke KJ, Kemper M, Kramer A, Pfeiffer AFH, et al.
<b>Revue + Année de publication</b>	Diabetologia, 2014	Diabetes Care, 2015	Diabetologia, 2015	Scientific Report, Nature, 2017
<b>Lieu de l'étude</b>	République Tchèque	Venezuela	Israël	Allemagne
<b>Design</b>	Essai clinique randomisé croisé	Essai clinique randomisé croisé	Essai clinique randomisé croisé	Essai clinique randomisé croisé
<b>Qualité</b>	Positive	Positive	Positive	Positive
<b>Population – critères d'inclusion</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultes 30-70 ans</li> <li>• BMI : 27-30 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• TTT : ADO</li> <li>• DT2 depuis &gt; 1 an</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> : 6-11.8%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultes 30-70 ans consommant un petit-déjeuner</li> <li>• BMI : 22-35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• TTT : Metformine</li> <li>• DT2 depuis &lt; 10 ans</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7-9%</li> <li>• Heure du lever 6h-7h et heure du coucher 22h-24h</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultes 30-70 ans</li> <li>• BMI : 22-35 kg/m<sup>2</sup></li> <li>• DT2 depuis &lt; 10 ans</li> <li>• HbA<sub>1c</sub> 7-9%</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hommes 18-68 ans</li> <li>• BMI 22-34.9 kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>• Glucose à jeun &lt;7mmol/l</li> <li>• 2hPP &lt; 11mmol/l après ingestion 75g glucose</li> </ul>
<b>Nombre final de sujets</b>	54	22	18	29 (18 NGT et 11 IFG/IGT)
<b>But de l'étude</b>	Comparer l'effet d'un régime de 2 repas par jour (petit-déjeuner et repas de midi) (B2) vs 6 repas par jour (A6) sur le poids, la graisse hépatique, la résistance à l'insuline et la fonction des cellules beta.	Explorer l'effet de ne pas prendre de petit-déjeuner sur la glycémie après un repas de midi et du soir isocaloriques (700kcal).	Tester si un régime composé d'un petit-déjeuner riche en énergie et un repas du soir pauvre en énergie réduit la glycémie postprandiale chez des patients DT2 en accroissant les niveaux d'incrétine et d'insuline.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Comparer l'effet des 2 régimes sur le glucose à jeun et durant la journée et sur les hormones de régulation du glucose.</li> <li>2. Analyser l'effet de la répartition journalière des lipides et des glucides sur la variation diurne de la tolérance au glucose.</li> </ol>

<b>Intervention</b>	Régime de 12 semaines de 2 (B2) vs 6 repas par jour (A6) avec le même apport énergétique et la même composition en macronutriments : (DER x 1.5) - 500 kcal.	Consommation de 2 vs 3 repas par jour avec le même apport énergétique pour chaque repas (700 +-8 kcal) et la même composition (20% MG, 54% glucides, 26% protéines et 7% fibres) durant 3 jours.	Consommation d'un petit-déjeuner riche en énergie (703 kcal), d'un repas de midi (603 kcal) et d'un repas du soir pauvre en énergie (205 kcal) vs un petit-déjeuner pauvre en énergie (205 kcal), d'un repas de midi (603 kcal) et d'un repas du soir riche en énergie (703 kcal) durant 6 jours.	Régime avec repas riches en glucides jusqu'à 13h30 et repas riches en lipides entre 16h30 et 22h (HC/HF) vs séquence inversée des repas (HF/HC). Les repas étaient isocaloriques et mesurés à l'aide de la mesure de la DER x activité physique et ajustés à l'apport énergétique quotidien enregistré.
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Poids corporel</li> <li>- graisse hépatique</li> <li>- résistance à l'insuline</li> <li>- fonction des cellules beta</li> </ul>	<u>Primaire</u> : glycémie postprandiale <u>Secondaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- insuline plasmatique</li> <li>- C-peptide</li> <li>- intact GLP-1 (iGLP-1)</li> <li>- acides gras libres (FFA)</li> <li>- glucagon</li> </ul>	<u>Primaire</u> : niveau de GLP-1 postprandial dans les 2 régimes <u>Secondaire</u> : glycémie postprandiale globale <u>Autres outcomes</u> : réponse postprandiale de l'insuline plasmatique et du C-peptide	<u>Primaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>- glucose à jeun et glucose global de la journée des 2 régimes</li> <li>- hormones de régulation du glucose</li> </ul> <u>Secondaire</u> : variation diurne de la tolérance au glucose
<b>Conclusion</b>	Un régime hypoénergétique (restriction de 500 kcal), réparti entre le petit-déjeuner et le repas de midi permet une perte de poids, une diminution de la graisse hépatique, du glucose à jeun, du C-peptide, du glucagon et permet d'augmenter la sensibilité à l'insuline, de manière plus importante qu'avec le même apport énergétique réparti en 6 repas sur la journée chez les personnes diabétiques de type 2. Pas de changement pour le taux de clairance du glucose et la fonction des cellules beta.	L'omission du petit-déjeuner augmente l'hyperglycémie postprandiale du repas de midi et du soir, en association à une diminution du iGLP-1 et une réponse anormale de la sécrétion d'insuline après le repas de midi et du soir. La consommation de petit-déjeuner pourrait donc être une stratégie réussie pour la réduction de l'hyperglycémie postprandiale chez les personnes diabétiques de type 2.	Un apport énergétique supérieur au petit-déjeuner est associé à une diminution significative de l'hyperglycémie postprandiale chez les personnes DT2 comparé à un apport énergétique important au repas du soir. Les résultats démontrent également la possibilité d'appliquer le "second-meal phenomeon" afin de réduire les excursions glycémiques postprandiales, et particulièrement celle du repas de midi. Ce régime alimentaire permet donc un meilleur contrôle métabolique et pourrait prévenir les complications cardiovasculaires et autres du DT2.	Le régime HF/HC a un effet défavorable sur le contrôle glycémique chez les sujets IFG/IGT, mais pas chez les sujets NGT. Par conséquent, si l'on considère que la déficience de la tolérance au glucose progresse durant la journée, des repas du soirs riches en énergie et en glucides devraient être évités, principalement par les personnes ayant un contrôle glycémique déficient.

## Annexe VI : Protocole

**h e d s**

Haute école de santé  
Genève  
Filière Nutrition et diététique

Rue des Caroubiers 25  
CH-1227 Carouge

T +41 22 388 34 60  
F +41 22 388 34 50

diet.heds@hesge.ch  
www.hesge.ch/heds

### Chronobiologie et diabète

### Protocole de travail de Bachelor

*La répartition des repas en termes d'apport énergétique entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée permet-elle d'optimiser les glycémies chez des adultes diabétiques de type 2 non insulino-requérants ?*

Noémie Hattich

Genève, 23 décembre 2016

Dir TBSc : Joceylne Depeyre



**Hes** SO//GÈNÈVE  
Haute École Spécialisée  
de Suisse occidentale



## Table des matières

<b>1. Résumé .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introduction .....</b>	<b>4</b>
2.1 La chronobiologie.....	4
2.2 Les rythmes circadiens : régulation interne et régulation externe.....	4
2.3 Le sommeil.....	5
2.4 Le rôle des gènes.....	6
2.5 Le diabète de type 2.....	6
2.6 L'homéostasie du glucose.....	6
2.7 But.....	7
2.8 Objectifs.....	7
<b>3. Question de recherche.....</b>	<b>7</b>
<b>4. Méthodes.....</b>	<b>8</b>
4.1 Design.....	8
4.2 Sélection des articles.....	8
4.2.3 Population.....	9
4.2.4 Intervention.....	9
4.2.5 Outcome.....	10
4.3 Analyse et extraction des données.....	10
4.4 Déroulement.....	10
<b>5. Bénéfices et risques.....</b>	<b>11</b>
<b>6. Budget et ressources.....</b>	<b>11</b>
<b>7. Bibliographie.....</b>	<b>11</b>
<b>8. Annexes.....</b>	<b>12</b>
8.1 Calendrier.....	12
8.2 Grille de qualité.....	13



## 1. Résumé

Nous connaissons tous l'adage « Manger comme un roi le matin, comme un prince à midi et comme un paysan le soir ». A l'heure actuelle, la répartition idéale du nombre et de l'apport énergétique des repas est toujours questionnée. Le professeur Jacques Philippe, médecin chef du Service d'endocrinologie, de diabétologie, d'hypertension et de nutrition des Hôpitaux Universitaires de Genève, évoquait dans le magazine Planète santé de novembre 2016 (1), qu'une répartition idéale existait bel et bien. Il serait préférable de prendre ses repas selon le rythme nycthémeral, le nycthémeral étant défini par le Larousse (2) comme une « unité physiologique de temps d'une durée de 24 heures, comportant une nuit et un jour, une période de sommeil et une période de veille ». En effet, l'activité métabolique du corps est différente entre le jour et la nuit. Par ailleurs, le jeûne permet de diminuer les décharges d'insuline, semble augmenter le métabolisme de base et ainsi de réduire la prise de poids. Il serait donc préférable d'introduire un jeûne partiel durant la journée en mangeant moins souvent. Selon le professeur Jacques Philippe, les personnes diabétiques qui suivent cette règle perdent plus facilement du poids et ont une meilleure glycémie (1). Les rythmes biologiques seraient essentiels à une bonne santé et leur dérèglement aurait par conséquent un impact sur la santé.

Chez l'animal comme chez l'humain, il existe des rythmes circadiens, qui sont les rythmes biologiques endogènes d'une durée d'environ 24 heures et qui persistent en dehors de tout stimulus extérieur provenant de l'environnement. Ces rythmes sont régulés d'une part, par des horloges internes situées dans de nombreux organes et tissus et d'autre part, par des éléments externes provenant de l'environnement et qui modulent l'activité des horloges internes. L'étude des rythmes biologiques s'appelle la chronobiologie. Cette dernière a démontré l'importance des mécanismes biologiques de la rythmicité circadienne endogène, des mécanismes neurophysiologiques permettant sa synchronisation avec le monde extérieur, ainsi que des mécanismes neuro-endocriniens de synchronisation des différents rythmes internes. Concernant l'alimentation, il semblerait qu'elle interagisse avec le réseau des horloges internes, permettant ainsi d'adapter les apports énergétiques aux besoins des individus. Il existe donc un dialogue constant entre l'horloge qui exerce un contrôle circadien sur les voies métaboliques, et l'état nutritionnel. Néanmoins, l'importance et le sens de cette interaction n'est aujourd'hui encore, pas bien comprise.

Ce travail se focalisera sur le diabète de type 2 chez les adultes non insulino-requérants. Les personnes atteintes de diabète de type 2 représentent 90% des personnes diabétiques et sont souvent atteintes de syndrome métabolique. Par conséquent, l'intervention nutritionnelle est d'autant plus importante. De plus, la prévalence du diabète de type 2 ne cesse d'augmenter depuis plusieurs années. En 2014, 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique, dont 90% des diabètes de type 2 (3). La prise en charge nutritionnelle actuelle vise à contribuer de façon optimale à la régulation de la glycémie. Pour cela, les dernières recommandations pour les diabétiques de type 2 conseillent la répartition la plus régulière possible des glucides sur la journée mais il n'existe pas (plus) de répartition idéale en % des calories, entre hydrates de carbone, protéines et matières grasses.

A ce stade, il semble utile de questionner les recommandations sur le rythme des prises alimentaires chez les personnes diabétiques de type 2, et de voir si les preuves scientifiques à ce jour sont suffisantes pour émettre des recommandations sur la répartition des repas sur la journée, leur nombre et l'apport énergétique de ceux-ci.

La question de recherche qui en découle est la suivante : *La répartition des repas en termes d'apport énergétique entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée permet-elle d'optimiser les glycémies chez des personnes diabétiques de type 2 non insulino-requérants ?*

La méthodologie suivie pour répondre à cette question de recherche sera divisée en deux revues. La première sera une revue de littérature narrative, dont le but est de fournir de l'information scientifique afin de rédiger le cadre de référence de ce travail. La seconde sera une revue de littérature systématique d'essais cliniques randomisés, dans le but de répondre à la question de recherche.

Finalement, le but de ce travail est de discuter les recommandations sur le rythme des prises alimentaires, c'est-à-dire la répartition de l'apport énergétique sur la journée, ainsi que le nombre de repas et leur intervalle, chez les personnes diabétiques de type 2.

## 2. Introduction

Selon le Professeur Jacques Philippe, médecin chef du Service d'endocrinologie aux des Hôpitaux Universitaires de Genève, l'adage « Manger comme un roi le matin, comme un prince à midi et comme un paysan le soir » est vrai. Les diabétiques qui appliquent cette règle perdent plus facilement du poids et ont une meilleure glycémie. De plus, manger moins souvent durant la journée permettrait de diminuer les décharges d'insuline, d'augmenter le métabolisme de base et de réduire la prise de poids. Le professeur Jacques Philippe souligne l'importance d'introduire un jeûne partiel durant la journée, car ce dernier influence notre métabolisme de base et le poids. Ainsi, une prise de repas suivant le cycle nycthéral paraît favorable car l'activité du corps (la sécrétion d'hormones par exemple) est différente entre le jour et la nuit (1).

### 2.1 La chronobiologie

La chronobiologie peut être définie comme l'étude des rythmes biologiques. Au cours des 40 dernières années, la chronobiologie est devenue une véritable science et a démontré l'importance des mécanismes biologiques de la rythmicité circadienne endogène, des mécanismes neurophysiologiques permettant sa synchronisation avec le monde extérieur, ainsi que des mécanismes neuro-endocriniens de synchronisation des différents rythmes internes. On classe maintenant les rythmes biologiques de la façon suivante :

- les rythmes ultradiens durent < 24 heures : le sommeil paradoxal de 90 min par exemple
- les rythmes infradiens durent > 24 heures : la menstruation ou la gestation par exemple
- les rythmes circadiens durent environ 24 heures : le rythme veille/sommeil ou la sécrétion de cortisol. On les appelle « rythmes circadiens » car circa signifie « environ » et dies « jour ». Selon le Larousse (4), l'adjectif circadien « se dit des biorhythmes dont la période est comprise entre 20 et 28 h, donc voisine du rythme diurne ».

Les rythmes circadiens comprennent l'absorption des aliments, le rythme veille-sommeil, la vigilance, la température corporelle, la circulation sanguine, l'activité rénale, la production hormonale par le système endocrinien, le métabolisme cellulaire ou encore la sensibilité à la douleur. Ces rythmes circadiens sont d'une part régulés par des horloges internes qui possèdent leur propre rythme et d'autre part, synchronisés par des événements externes, tels que la lumière, la température, l'horaire des repas et de travail ou encore l'activité physique (5). Ils persistent en dehors de tout stimulus extérieur provenant de l'environnement.

Les rythmes circadiens ne doivent pas être confondus avec les rythmes ou cycles dits nycthéraux. Le Larousse (2) définit le nycthéral comme une « unité physiologique de temps d'une durée de 24 heures, comportant une nuit et un jour, une période de sommeil et une période de veille ». Les rythmes nycthéraux sont régulés par un synchroniseur externe (le repas ou le sommeil) mais peuvent être modulés par une variation circadienne : la réponse diffère selon le moment de jour où le stimulus est appliqué (l'hormone de croissance ou l'insuline par exemple) (6).

### 2.2 Les rythmes circadiens : régulation interne et régulation externe

Au niveau interne, la régulation des rythmes circadiens se fait par un réseau neuronal situé dans le noyau suprachiasmatique (NSC) de l'hypothalamus, plus connu sous le nom d'horloge interne. Cette horloge est reliée par un vaste réseau neuronal à des horloges périphériques (ou horloges secondaires ou oscillateurs) situées dans d'autres noyaux hypothalamiques, d'autres structures cérébrales et également au niveau d'organes (peau, foie, intestins ou reins), qui sont sous le contrôle de l'horloge centrale. Ces horloges sont endogènes et fonctionnent en conditions constantes, ce qui signifie que même dans un environnement dépourvu de stimuli (lumière par exemple), les rythmes physiologiques de l'individu sont maintenus (7),(6). Il existe une voie directe des signaux circadiens passant des noyaux suprachiasmatiques via le système nerveux autonome aux horloges périphériques, et une voie indirecte via les rythmes hormonaux (mélatonine, glucocorticoïdes) (8),(9).

Au niveau externe, l'environnement comprend des signaux périodiques, appelés synchroniseurs, qui ont le rôle de modulation de l'activité de l'horloge interne. Pour qu'il soit pris en compte, ce synchroniseur doit avoir une période voisine de 24 heures et son amplitude suffisamment forte pour déclencher une réponse (7). Le rapport entre la durée du jour et la durée de la nuit (photopériode) est le principal synchroniseur externe (pour le signal jour/nuit, le transducteur sont les photorécepteurs de la rétine, dont l'action est relayée par la mélatonine par exemple). Le schéma de fonctionnement n'est pas connu pour tous les synchroniseurs, comme celui de l'alimentation par exemple. Il semble exister une horloge alimentaire qui est composé d'un réseau d'horloges secondaires cérébrales couplées



entre elles. Plusieurs structures cérébrales y participent, notamment l'hypothalamus médiobasal, le tronc cérébral et le cervelet (9). L'heure des repas joue un rôle majeur dans la synchronisation des horloges périphériques : c'est un puissant synchroniseur des oscillations moléculaires dans tous les tissus périphériques (foie, tissu adipeux, tractus gastro-intestinal, cœur, poumons et reins) mais également dans le cerveau, hors des noyaux suprachiasmatiques. Le volume (dans l'article, il n'est pas précisé si le volume correspond à la charge énergétique ou la quantité de nourriture) de nourriture ingérée et l'intervalle de jeûne précédent semblent également intervenir dans la synchronisation par les repas. Par conséquent, si les repas sont pris à des moments inhabituels du cycle, ils vont avoir des effets désynchroniseurs sur l'organisation temporelle (modifications de la rythmicité circadienne), entraînant les troubles métaboliques cités ci-dessous (9).

Des travaux chez les animaux ont démontré que lorsque la nourriture est abondante, l'horloge centrale est prédominante et entraîne l'organisme sur l'alternance jour/nuit. Par contre, lorsque la nourriture est rare ou disponible sur une fenêtre de temps restreinte, les rythmes circadiens endogènes des organes liés à la digestion se découplent des signaux en provenance de l'horloge centrale pour que la phase active de recherche de nourriture coïncide avec la disponibilité réelle. Chez les humains, l'heure du repas au sens strict n'aurait pas d'importance. En revanche, la fréquence des repas et leur répartition sur la journée paraissent essentiels (7),(10). En effet, la consommation de nourriture engendre une utilisation et un stockage des nutriments, ce qui est un effort pour l'organisme. Cette période quotidienne coïncide donc avec la période d'éveil, associant une activité métabolique élevée au niveau cellulaire et une synthèse moléculaire : c'est la phase d'anabolisme. A l'inverse, la période quotidienne de jeûne correspond au sommeil, associant une plus faible activité cellulaire et une forte dégradation moléculaire : on parle alors de catabolisme (9). Lors de jeûne, l'énergie disponible provient de l'utilisation des substrats précédemment stockés dans le foie et le tissu adipeux. Ces phases de jeûne semblent être des repères temporels pour les horloges périphériques, court-circuitant même les signaux de synchronisation émis par le noyau suprachiasmatique. Il y aurait des bénéfices sur les paramètres métaboliques et physiologiques à se nourrir dans des fenêtres de temps limitées, mais le moment optimal de la journée pour le faire n'a pas encore été déterminé (12). L'alimentation interagit donc avec le réseau des horloges circadiennes (11) : ces dernières permettent d'adapter les apports énergétiques aux besoins des individus. Le dialogue est constant entre l'horloge qui exerce un contrôle circadien sur les voies métaboliques, et l'état nutritionnel (7),(12). Chez les humains, les effets de la restriction temporelle de l'alimentation n'ont pas été bien étudiés. D'une manière générale, beaucoup d'études démontrant des liens étroits entre horloges circadiennes et métabolisme ont été menées chez les animaux, mais peu chez les humains. Les résultats de ces études sont donc à considérer avec précautions.

Des travaux réalisés chez les humains permettent de conclure que l'horloge module la physiologie. En effet, il a été démontré que la désynchronisation des horloges amenait à différents troubles. Parmi ceux qui concernent directement le diabète : la désynchronisation de l'horloge pancréatique amène à une diminution de la sécrétion d'insuline, la désynchronisation dans l'horloge hépatique conduit à une augmentation de la tolérance au glucose, la désynchronisation de l'horloge principale du noyau suprachiasmatique à une surcharge lipidique et à une résistance à l'insuline et enfin, la désynchronisation dans l'horloge adipeuse à une obésité qui est un facteur de risque pour le développement d'un diabète de type 2. La désynchronisation de l'horloge cardiaque peut mener à des troubles cardiovasculaires, pouvant concerner indirectement le diabète (9).

### **2.3 Le sommeil**

Comme cité ci-dessus, la lumière est le synchroniseur le plus puissant pour l'horloge principale. Par conséquent, des variations des conditions d'éclairage affectent le rythme circadien. Le Jet-Lag et le travail de nuit sont parmi les perturbations du rythme les plus étudiées chez l'humain.

Le travail de nuit est une situation favorisant la désynchronisation circadienne car les signaux externes et internes s'opposent. Cette désynchronisation chronique a des conséquences néfastes sur la santé métabolique. Des études menées dans de nombreux pays ont démontré que la prévalence d'une obésité et/ou d'un diabète est fréquemment plus élevée chez les travailleurs de nuits (9), (11). Il a été démontré que le travail de nuit et les perturbations du cycle veille-sommeil augmentent le risque de développer le syndrome métabolique, caractérisé par une obésité abdominale, une élévation des triglycérides sanguins, une hypertension, une résistance à l'insuline, avec glycémie élevée (11). Ces anomalies conduisent dans la plupart du temps à des maladies cardiovasculaires et un diabète de type 2, démontrant donc que les perturbations de l'horloge sont en relation étroite avec des manifestations du syndrome métabolique.

## 2.4 Le rôle des gènes

Les oscillations circadiennes ont pour origine des acteurs moléculaires appelés gènes d'horloge ou gène circadiens. Les horloges circadiennes modulent l'expression des gènes d'horloges eux-mêmes, mais aussi celle de gènes contrôlés par l'horloge (des gènes-cibles). Chez les animaux, des mutations ou des invalidations des gènes de l'horloge aboutissent à des anomalies du métabolisme. Les gènes Clock, Bmal1, Cry1/2, Per1/2 et Rev-erbalpha sont souvent mentionnés (9).

Chez l'homme, les polymorphismes dans certains gènes de l'horloge semblent également jouer un rôle important dans le risque de développer une obésité, un diabète de type 2 et leurs conséquences cardiovasculaires. Il semblerait donc qu'un dérèglement de l'horloge a un impact sur le métabolisme et vice-versa. Beaucoup d'études ont été réalisées chez les animaux, mais des études récentes chez l'homme ont montré que des variants des gènes de l'horloge sont associés à des défauts du maintien de l'équilibre énergétique. Les altérations des rythmes du sommeil ou les polymorphismes dans le gène de l'horloge résultent en un risque augmenté de perturbations métaboliques évoluant vers un diabète (12).

Dans une société où de plus en plus de personnes voient leur rythme circadien perturbé avec les conséquences citées ci-dessus (obésité, diabète de type 2, maladies cardio-vasculaire), de nouvelles solutions doivent être trouvées. Il faut considérer les éléments démontrés par des études de chronobiologie afin de pouvoir donner des conseils adaptés concernant le nombre et la répartition des repas chez les personnes diabétiques.

## 2.5 Le diabète de type 2

Le diabète de type 2 est une maladie métabolique qui touche la régulation du glucose. D'une part, il y a une résistance à l'insuline dans les muscles, le foie et le tissu adipeux. D'autre part, il y a une hyperinsulinémie car le pancréas sur-sécrète de l'insuline à cause de la résistance à l'insuline, et il en résulte une hyperglycémie. Avec le temps, les cellules du pancréas s'épuisent. La production d'insuline devient alors insuffisante et la glycémie d'autant plus élevée. En 2014, 8,5% de la population adulte (18 ans et plus) était diabétique, dont 90% des diabètes de type 2 (3). L'augmentation constante du nombre de personnes présentant cette pathologie est en grande partie due au manque d'activité physique et au surpoids. Le diabète de type 2 était présent uniquement chez l'adulte, mais on le voit également apparaître chez l'enfant depuis peu. La prévalence du diabète de type 2 chez l'enfant est à ce jour inconnue.

Actuellement, il existe des niveaux de preuve A pour la thérapie nutritionnelle, aussi bien pour le diabète de type 1 et le diabète de type 2, puisqu'elle permet un meilleur contrôle de la glycémie (13). Concernant ce travail, je vais me concentrer sur le diabète de type 2. La prise en charge commence d'abord avec une modification de l'hygiène de vie : en cas de surpoids, réduction du poids corporel grâce à une alimentation équilibrée avec diminution de l'apport calorique et à une activité physique régulière. Lorsque les mesures d'hygiène de vie ne suffisent pas, un traitement médicamenteux est proposé. Si les glycémies ne sont pas satisfaisantes avec les antidiabétiques oraux (ADO), l'insulinothérapie s'impose avec un risque d'aggravation de l'obésité (14). Le nombre de repas/collations est déterminé par le traitement, le profil glycémique et si possible le choix du patient et la prise en charge doit être donc individualisée (13). Il n'y a plus de recommandations concernant la répartition idéale en % des calories, entre glucides, protéines et matières grasses. Pour le contrôle de la glycémie, la gestion des glucides est un élément clé car leur quantité et le type influence la glycémie post-prandiale. Les recommandations actuelles sont de répartir les glucides sur la journée (15). En fractionnant les repas, on diminue le risque d'hypoglycémies si un traitement avec des ADO ou à l'insuline est en place. De surcroît, plus on répartit les glucides, plus la glycémie est stable. En conclusion, il n'existe donc actuellement pas de recommandations quant à la répartition de l'apport énergétique sur la journée et du nombre de repas idéal. Ceci n'est pas en accord avec les dires de Jacques Philippe cités ci-dessus. Ces dires se basent sur une étude publiée récemment et qui s'appuie sur les recherches récentes dans le domaine de la chronobiologie.

## 2.6 L'homéostasie du glucose

Comme expliqué ci-dessus, la gestion des glucides est un élément central dans le contrôle de la glycémie chez les personnes diabétiques. L'homéostasie du glucose sanguin est essentielle. Les hypoglycémies (plus fréquentes chez le diabète de type 1) ont les effets immédiats suivants : perte d'attention, confusion, tremblements, sudation, ... voir même le coma. Les symptômes des hyperglycémies, quant à elles plus fréquentes chez les personnes souffrant de diabète de type 2, sont

silencieux et les effets visibles sur le long terme uniquement : complications (capillaires, vaisseaux évalué grâce à l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>). L'objectif glycémique recommandé est un taux d'HbA<sub>1c</sub> < 7% chez la plupart des patients, et un taux d'HbA<sub>1c</sub> le plus proche de la normale (<6%) chez des patients individuels présentant un faible risque d'hypoglycémie (15). Chez l'homme, les variations du contrôle glycémique sont étudiées depuis les années 1960. Les rythmes diurnes de tolérance au glucose sembleraient être influencés par de nombreux facteurs comme le sommeil, la sécrétion de cortisol, la composition du repas principal, lipides clearance et peut-être le métabolisme des acides gras. La tolérance au glucose, la sensibilité à l'insuline et la concentration d'insuline stimulée par un test de tolérance au glucose seraient réduites le soir (16). Certains auteurs ont démontré que les rythmes circadiens et leur perturbation affecte le métabolisme du glucose (17). En effet, l'horloge biologique centrale semble affecter tous les aspects de l'homéostasie du glucose : production de glucose, assimilation du glucose, décharge d'insuline et sensibilité à l'insuline (18). Les recommandations émises par certains auteurs seraient alors d'avoir un apport énergétique plus importante en première partie de journée afin de contrer cette tolérance au glucose diminuée le soir (17),(19). Ces notions de tolérance au glucose et contrôle circadien du glucose seront pris en compte dans ce travail, au vu de leur importance. La sécrétion d'hormones tels que le cortisol également.

## 2.7 But

Le but de ce travail est d'interroger les recommandations sur le rythme des prises alimentaires (la répartition sur la journée et le nombre de repas, ainsi que l'apport énergétique) chez les personnes diabétiques de type 2.

D'une part, le diabète de type 2 est une maladie dont souffrent de plus en plus de personnes et dans laquelle l'alimentation et le rythme de vie ont leur part de responsabilité. D'autre part, les messages actuels concernant l'alimentation, tant au niveau de la composition que du rythme, sont parfois contradictoires et il me paraît important de faire le point à ce sujet, afin de pouvoir – dans la mesure du possible – émettre des conseils claires et concrets pour la pratique des futur(e)s diététicien(ne)s.

## 2.8 Objectifs

Le cadre de référence a pour objectif d'étudier et de comprendre les mécanismes intervenant dans la chronobiologie et la régulation de la glycémie. Il conviendra également d'explicitier les connaissances actuelles dans ce domaine.

La revue systématique a pour objectif d'analyser des études expérimentales afin de définir si elles sont suffisantes (qualité et nombre) pour généraliser les conclusions émises à toute la population souffrant de diabète de type 2.

Finalement, ce travail a pour éventuel objectif d'émettre des recommandations quant à la répartition et le nombre idéal de repas sur une journée chez une personne diabétique de type 2. Ceci doit permettre aux diététiciens d'avoir des recommandations pour leur pratique dans le suivi des personnes souffrant de diabète de type 2.

## 3. Question de recherche

**P** : personnes diabétiques de type 2 adultes non insulino-requérants

**I/E** : apport énergétique supérieur en première partie de journée dans un schéma alimentaire à 2-3 repas par jour

**C** : apport énergétique supérieur en deuxième partie journée dans un schéma alimentaire à 2-3 repas par jour

**O** : glycémie post-prandiale et amplitude des variations glycémiques

**O secondaires** : apport énergétique total de la journée, répartition en macronutriments de l'apport énergétique total, nombre de prises alimentaires quotidiennes



*La répartition des repas en termes d'apport énergétique entre la première partie de la journée et la deuxième partie de la journée permet-elle d'optimiser les glycémies chez des personnes diabétiques de type 2 adultes non insulino-requérants ?*

## **4. Méthodes**

### **4.1 Design**

Dans ce travail, je vais d'abord effectuer une revue narrative afin de pouvoir rédiger le cadre de référence. La trame de ce cadre de référence sera faite en priorité après le séminaire de présentation du protocole. Les sujets inclus seront principalement la définition des rythmes circadiens et leur importance dans la nutrition humaine ainsi que dans l'équilibre du diabète. La régulation interne et externe des rythmes circadiens sera – dans la mesure des connaissances actuelles – expliquée : gènes, hormones, influences sociales de l'environnement. Ceci est une liste non exhaustive des éléments inclus dans le cadre de référence. Par ailleurs, ce dernier occupera une bonne partie du travail car il me semble nécessaire de réunir et synthétiser les informations actuelles concernant ce sujet.

Dans un deuxième temps, le but sera de faire une revue de littérature systématique. Les études incluses seront des études d'intervention, soit des essais cliniques randomisés. Si les résultats sont trop maigres, j'inclurai les études d'observation (études de cohorte et études cas-témoin). Jusqu'à maintenant, les recherches effectuées montrent peu de résultats mais la qualité des études est aussi importante que la quantité. Par conséquent, si leur qualité est suffisante, même peu d'études seront prises en compte et analysées pour cette revue de littérature.

### **4.2 Sélection des articles**

Pour la revue narrative, j'utiliserai les bases de données suivantes : Medline via Pubmed, CINAHL, Embase et Google Scholar. J'ai déjà pu constater que les sources seront principalement des articles scientifiques et qu'il n'existe aucun livre publié récemment sur ce sujet de la chronobiologie.

Pour la revue systématique, les articles sélectionnés doivent être des études d'intervention, et plus précisément des essais cliniques randomisés. D'après mes recherches effectuées jusqu'à maintenant, il n'existe pas de revue systématique ou de méta-analyses sur le sujet. Pour trouver les articles, je vais utiliser les bases de données suivantes : Medline via Pubmed, CINAHL, Embase, Google Scholar et la Cochrane Library.

Une première lecture rapide du titre et de l'abstract permettra d'identifier les études potentielles. Une deuxième lecture en profondeur sera ensuite réalisée. En temps normal, cette lecture en profondeur est réalisée par deux chercheurs. Comme je fais ce Travail de Bachelor seule, Jocelyne Depeyre ou une autre personne (ceci reste à déterminer) fera cette lecture en profondeur en parallèle de la mienne afin de pouvoir discuter des résultats et aboutir à un consensus. La qualité des études sera évaluée à l'aide de la grille de qualité « AND Quality Criteria Review » (Annexe 2) présentée au cours du module « Méthodologie de Recherche 3 et biostatistiques ». Cette évaluation de la qualité des études ne sera pas éliminatoire mais elle permettra d'avoir une meilleure idée de la fiabilité des résultats et d'en modérer l'interprétation selon la qualité de l'étude. A nouveau, pour attester de la qualité de l'étude, une seconde personne (qui reste à déterminer) l'effectuera en parallèle et nous confronterons nos résultats et en cas de désaccord, une discussion permettra d'aboutir à un consensus.

Pour que la recherche soit la plus précise possible en lien avec ma question de recherche, j'ai défini les mots-clés à entrer dans les différentes bases de données que je vais utiliser. Les mots-clés dits « Medical Subject Headings Terms » (Mesh Terms) seront dans un premier temps utilisés et combinés de manière différentes afin d'être sûre de trouver tous les articles pouvant être inclus dans la revue systématique. J'effectuerai une recherche avec les mots-clés libres, dans le cas où les résultats obtenus avec les Mesh Terms seront infructueux.

J'ai séparé les mots-clés (Mesh Terms) en 3 concepts : repas et répartition sur la journée, rythmes circadiens, diabète de type 2 et régulation de la glycémie.

<b>Concept 1 :</b> <b>« repas et répartition sur la journée »</b>	<b>Concept 2 :</b> <b>« rythmes circadiens »</b>	<b>Concept 3 :</b> <b>« diabète de type 2 et régulation de la glycémie »</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Energy intake</li> <li>• Meals</li> <li>• Diet</li> <li>• Diets</li> </ul> Pour Pubmed uniquement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Breakfast</li> <li>• Lunch</li> <li>• Feeding state</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Chronobiology Phenomena</li> <li>• Chronobiology disorders</li> <li>• Biological clocks</li> <li>• Circadian rhythm</li> <li>• Circadian clock</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood glucose</li> <li>• Glucose tolerance test, oral glucose tolerance test</li> <li>• Postprandial period</li> <li>• Diabetes mellitus</li> <li>• Glucose metabolism disorders</li> </ul>

Les filtres seront utilisés afin de faire apparaître uniquement les essais cliniques randomisés et si les résultats obtenus sont insatisfaisants, les études de cohorte et cas-témoins. Je ne sais pas encore si j'utiliserai également le filtre permettant de limiter les recherches aux humains et donc d'exclure les études sur les animaux. Je pense qu'il sera nécessaire d'utiliser les limites de date car j'ai pu constater que beaucoup d'éléments intéressants sont très récents. En outre, les études récentes apportent des éléments nouveaux et parfois contradictoires de ce qu'il ressortait des études passées. La seule exception à la limite de date récente seront les articles fondamentaux.

#### 4.2.3 Population

##### Inclusion :

La population incluse sera des personnes adultes diabétiques de type 2, sans distinction de sexe entre les hommes et les femmes.

##### Exclusion :

Les études sur les diabétiques de type 1 ne seront pas incluses la physiopathologie de la maladie est différente. De plus, les personnes diabétiques de type 2 représentent 90% des personnes diabétiques et sont souvent atteints de syndrome métabolique. L'intervention nutritionnelle est donc d'autant plus importante. En tant que future diététicienne, il me semble donc particulièrement utile de se focaliser sur cette population afin d'émettre des recommandations pour la pratique.

Les études sur les personnes pré-diabétiques seront également exclues.

Les études sur les animaux ne seront à priori pas incluses, mais ceci reste encore à confirmer.

Je n'ai pas encore défini si je fixerai une date limite de publication et si oui, laquelle.

#### 4.2.4 Intervention

##### Inclusion :

Les études incluses doivent comporter une intervention nutritionnelle. La distinction des repas entre la première partie de la journée (entre 6h et 14h, soit le petit-déjeuner et le repas de midi) et la deuxième partie de la journée (entre 14h et 22h, soit une éventuelle collation dans l'après-midi et le repas du soir) doit clairement apparaître dans l'étude.

##### Exclusion :

Les études exclues seront celles où les personnes diabétiques de type 2 sont traitées à l'insuline.

#### 4.2.5 Outcome

Les articles retenus mettront en évidence une modification de la glycémie post-prandiale et/ou l'amplitude des variations glycémiques afin de répondre à ma question de recherche.

Les outcomes secondaires sont l'apport énergétique total de la journée, la répartition en macronutriments de l'apport énergétique total et le nombre de prises alimentaires quotidiennes.

#### 4.3 Analyse et extraction des données

Suite aux recherches effectuées jusqu'à maintenant, je ne m'attends pas à avoir beaucoup de résultats pour la revue systématique. Si ce n'est pas le cas et dans la mesure du possible (au niveau du temps qu'il me restera après la rédaction du cadre de référence), j'inclurai des études d'observations. J'ai créé un tableau incluant les variables que je prendrai en compte en analysant les articles :

<b>Concept 1 :</b> <b>« repas et répartition sur la journée »</b>	<b>Concept 2 :</b> <b>« rythmes circadiens »</b>	<b>Concept 3 :</b> <b>« diabète de type 2 et régulation de la glycémie »</b>
Apport énergétique total de la journée	Clock	Glycémie post-prandiale
Nombre de prises alimentaires quotidiennes	Bmal1	Amplitude des variations glycémiques
Répartition en macronutriments de l'apport énergétique total	Cry1/2	Glycémie à jeûne
	Per1/2	L'hémoglobine glyquée (HbA <sub>1c</sub> )
	Rev-everbalpha	
	Insuline	
	Cortisol	

Cette grille est susceptible d'être encore modifiée.

Comme je l'ai expliqué ci-dessus, les articles seront lus en détails et leur qualité évaluée à l'aide de la grille de qualité. Les outcomes principaux sont la modification de la glycémie post-prandiale et/ou l'amplitude des variations glycémiques. Les outcomes secondaires (apport énergétique total de la journée, répartition en macronutriments de l'apport énergétique total et le nombre de prises alimentaires quotidiennes) seront également inclus dans la revue.

#### 4.4 Déroulement

Des rendez-vous réguliers seront planifiés avec la directrice de mon Travail de Bachelor Jocelyne Depeyre, dans le but de discuter de l'avancée de mon travail. Je rédigerai un procès-verbal (PV) après chaque rendez-vous.

Le calendrier joint en annexe 2 présente le déroulement de mon travail d'une manière générale.



## 5. Bénéfices et risques

Etant donné que ce travail est une recherche de littérature et donc qu'elle n'inclut pas de sujets, la question des bénéfices et risques ne se pose pas.

## 6. Budget et ressources

Le budget de ce travail s'élèvera au prix des éventuels articles payants que je devrai me procurer, additionné du coût d'impression des articles nécessaires à l'élaboration de ce travail. La Haute Ecole de Santé de Genève sponsorise l'acquisition de 10 articles payants par personne. Quant aux coûts liés à l'impression d'articles, j'imprimerai les études nécessaires à l'élaboration de ce travail à mon domicile ainsi qu'à la HEdS-GE. Il est pour l'heure difficile d'évaluer combien d'articles je vais imprimer,

Les ressources seront de nature informatique et humaine. Au niveau des ressources informatiques, j'utiliserai Word, Xmind et Excel pour la réalisation des différents éléments du travail. Le programme Zotero me sera utile afin de réaliser la bibliographie de mon travail. Pour la recherche d'articles scientifiques, j'utiliserai les bases de données PubMed, CINAHL, Embase, Google Scholar et la Cochrane Library. Les ressources humaines seront principalement les différents professeurs de la HEdS-GE, la directrice de mon Travail de Bachelor Mme Jocelyne Depeyre, ainsi que le bibliothécaire/documentaliste du centre de documentation des Caroubiers. Par la suite, je souhaite contacter le professeur Jacques Philippe et Anne-Marie Makhoulouf.

## 7. Bibliographie

1. Hygiène GM&. Planète santé 24 - Planete sante [Internet]. Planète santé 24 - Planete sante. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.planetesante.ch/Magazine/Edition-Papier/Planete-sante-24>
2. Larousse É. Définitions : nyctémère - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/nycth%C3%A9m%C3%A8re/55306>
3. OMS | Diabète [Internet]. WHO. [cité 3 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/fr/>
4. Larousse É. Définitions : circadien, circadienne - Dictionnaire de français Larousse [Internet]. [cité 22 déc 2016]. Disponible sur: [http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/circadien\\_circadienne/16118](http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/circadien_circadienne/16118)
5. Hernandez A, Philippe J, Jornayvaz F. Sommeil et diabète. Rev Médicale Suisse. 2012;8(344):1198–203.
6. Bourdon L, Buguet A. Bases de la chronobiologie : les rythmes nyctéméraux. J Fr Ophtalmol. 1 sept 2004;27:5-10.
7. Kaeffer B. Alimentation et rythmes circadiens. [cité 29 nov 2016]; Disponible sur: <http://www.alimentation-sante.org/wp-content/uploads/2011/07/LS-IFN-144.pdf>
8. Challet E. Horloges circadiennes, troubles métaboliques et chronobésité. Obésité. mars 2009;4(1):73-85.
9. Challet E. Interactions entre rythmicité circadienne et métabolisme. Obésité. mars 2015;10(1):41-50.
10. Asher G, Sassone-Corsi P. Time for Food: The Intimate Interplay between Nutrition, Metabolism, and the Circadian Clock. Cell. mars 2015;161(1):84-92.
11. Mistlberger RE, Skene DJ. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. Biol Rev. août 2004;79(3):533-56.

12. Duez H. Gènes de l'horloge biologique et métabolisme: implications dans le diabète. *Médecine Mal Métaboliques*. 2014;8(4):396–401.
13. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, Dunbar SA, Franz MJ, Mayer-Davis EJ, et al. Nutrition Therapy Recommendations for the Management of Adults With Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3821–41.
14. Philippe J, Brändle M, Carrel J, Diem P, Keller U, Kuntschen F, et al. Recommandations sur le traitement du diabète de type 2. In: *Forum Med Suisse [Internet]*. 2009 [cité 15 déc 2016]. p. 50–55. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/profile/Michael\\_Braendle/publication/242277487\\_Recommandation\\_s\\_sur\\_le\\_traitement\\_du\\_diabte\\_de\\_type\\_2\\_Dclaration\\_de\\_consensus\\_de\\_la\\_Socit\\_Suisse\\_d'Endocrinologie-Diabtologie/links/02e7e52996fbb67eac000000.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Michael_Braendle/publication/242277487_Recommandation_s_sur_le_traitement_du_diabte_de_type_2_Dclaration_de_consensus_de_la_Socit_Suisse_d'Endocrinologie-Diabtologie/links/02e7e52996fbb67eac000000.pdf)
15. Diabète programme cantonal. Recommandations pour la pratique clinique. 2014.
16. Hampton SM, Johnston JD. Probing the diurnal regulation of glycemic control. *J Diabetes Complications*. nov 2014;28(6):751–2.
17. Morris CJ, Yang JN, Garcia JI, Myers S, Bozzi I, Wang W, et al. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 28 avr 2015;112(17):E2225–2234.
18. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab*. juill 2014;3(4):372–83.
19. Sonnier T, Rood J, Gimble JM, Peterson CM. Glycemic control is impaired in the evening in prediabetes through multiple diurnal rhythms. *J Diabetes Complications*. nov 2014;28(6):836–43.

## 8. Annexes

### 8.1 Calendrier

23 décembre 2016	Rendu du protocole
9 – 27 janvier 2017	Préparation au séminaire de présentation du protocole et prise de contact avec Anne-Marie Makhoulouf et Jacques Philippe
2 février 2017	Séminaire de présentation du protocole
13 février 2017	Préparation de la trame du cadre de référence et recherche de littérature pour la rédaction de la revue narrative
Début avril	Recherche et sélection des essais cliniques randomisés (études d'observation si besoin), lecture des articles sélectionnées et évaluation de la qualité avec la grille qualité
Début mai	Analyse et extraction des données
Fin mai	Présentation des résultats à une personne ressource
Juin	Rédaction
15 juillet	Finalisation, relecture, impression
31 juillet 2017	Rendu définitif du TBSc
Août 2017	Préparation à la soutenance

## 8.2 Grille de qualité

Filière Nutrition et diététique

DOCUMENT INTERNE A NE PAS DIFFUSER

### Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française) Grille d'analyse et liste à cocher des critères de qualité: Recherche

Référence	
Design de l'étude	
Grade de l'étude	
Niveau de qualité <input type="checkbox"/> + (Positif) <input type="checkbox"/> - (Négatif) <input type="checkbox"/> Ø (Neutre)	
But de la recherche	
Critère d'inclusion	
Critère d'exclusion	
Description du protocole de l'étude	Recrutement : Design : Méthode à l'aveugle utilisée (si applicable) : Intervention (si applicable) : Analyses statistiques :
Résumé de la récolte de données	Temps de mesure : Variables dépendantes : Variables indépendantes : Variables de contrôle :
Description de l'échantillon de l'étude	Nombre de sujets : ( Hommes/ Femmes) : Abandon (N final) : Age : Origine : Autres caractéristiques démographiques : Critères anthropométriques : Lieu :
Résumé des résultats	Principales constatations  Autres constatations
Conclusion des auteurs	
Commentaires des relecteurs	
Source de financement	

Source: Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence Analysis Library [En ligne]. 2014 [consulté le 27 juin 2014]. Disponible : <http://andevidencelibrary.com/topic.cfm?cat=1317&auth=1>

Version du 27 juin 2014 / Traduction par Carrard Isabelle, Kruseman Maaïke & Schmutz Noémi

1

**Liste à cocher des critères de qualité: Recherche – Academy of Nutrition and Dietetics (traduction française)**

Symboles utilisés	Explication
+	<b>Positif</b> – Indique que le papier a abordé clairement les questions d'inclusion/exclusion, biais, généralisabilité, récolte et analyse des données
--	<b>Négatif</b> - Indique que ces questions n'ont pas été abordées de manière adéquate
∅	<b>Neutre</b> - Indique que le papier n'est ni exceptionnellement fort ni exceptionnellement faible

Questions de pertinence		
1. Est-ce que la mise en application de l'intervention ou de la procédure étudiée (en cas de résultat positif), résulterait en une amélioration pour les patients/clients/ groupe de population ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques)		o oui o non o peu de précisions
2. Est-ce que les auteurs ont étudié une issue (variable dépendante, outcome) ou un thème qui importerait aux patients/clients/ groupe de population ?		o oui o non o peu de précisions
3. Est-ce que la cible de l'intervention ou la procédure (variable indépendante) ou le thème de l'étude est une préoccupation fréquente dans le domaine des pratiques diététiques ?		o oui o non o peu de précisions
4. Est-ce que l'intervention ou la procédure est réalisable/faisable ? (Non applicable pour certaines études épidémiologiques)		o oui o non o peu de précisions
Questions de validité		
<b>1. Est-ce que la question de recherche a été clairement posée ?</b>		
a. Est-ce que la-les intervention-s spécifique-s ou la procédure (variable-s indépendante-s) a/ont été identifiée-s ?		
b. Est-ce que les résultats attendus (variables dépendantes) ont été clairement indiqués ?		
Est-ce que la population cible et le cadre de l'étude ont été spécifiés ?		
<b>2. Est-ce que la sélection des sujets de l'étude/patients était exempte de biais ?</b>		o oui o non o peu de précisions
a. Est-ce que les critères d'inclusion/exclusion étaient spécifiés (par ex. : risque, état de progression de la maladie, diagnostic ou critères pronostiques) et avec suffisamment de détails, sans omettre ceux essentiels pour l'étude ?		
b. Est-ce que les critères ont été appliqués de manière égale dans tous les groupes étudiés ?		
c. Est-ce que les caractéristiques de santé, les caractéristiques sociodémographiques et les autres caractéristiques des sujets ont été décrites ?		
d. Est-ce que les sujets/patients étaient un échantillon représentatif de la population cible ?		
<b>3. Est-ce que les groupes de l'étude étaient comparables ?</b>		o oui o non o peu de précisions
a. Est-ce que la méthode de répartition des sujets/patients entre les groupes était décrite et non biaisée ? ( <i>La méthode de randomisation identifiée si ERC</i> )		
b. Est-ce que la distribution de l'état de la maladie, des facteurs pronostiques ou d'autres facteurs (par exemple sociodémographiques) étaient similaires entre les groupes de l'étude en ligne de base ?		
c. Est-ce que des sujets/groupes contrôles ont été comparés parallèlement ? ( <i>Suivi en parallèle préféré au suivi rétrospectif</i> )		

<ul style="list-style-type: none"> <li>d. Est-ce que l'ampleur de l'exposition et le cas échéant, la compliance du sujet/patient, était mesurée?</li> <li>e. Est-ce que les co-interventions (par exemple : les traitements auxiliaires, les autres thérapies) étaient décrites?</li> <li>f. Est-ce que les traitements supplémentaires ou non planifiés étaient décrits?</li> <li>g. Est-ce que les informations pour les questions, 6.4, 6.5, et 6.6 étaient évaluées de la même manière pour tous les groupes ?</li> <li>h. Dans une étude de diagnostic, est-ce que les détails de l'administration des tests et de leur réplication étaient suffisamment décrits ?</li> </ul>	
<p><b>7. Est-ce que les variables de résultat ont été clairement définies et les mesures valides et fiables?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Est-ce que les critères d'évaluation primaires et secondaires étaient décrits et pertinents pour répondre à la question?</li> <li>b. Est-ce que les mesures nutritionnelles étaient appropriées pour étudier la question et les résultats qui nous intéressent?</li> <li>c. Est-ce que la période de suivi était suffisamment longue pour que le-les résultat-s se produise-nt ?</li> <li>d. Est-ce que les observations et les mesures étaient basées sur des instruments/tests/procédures de récolte de données standards, valides et fiables?</li> <li>e. Est-ce que la mesure de l'effet était d'un niveau de précision approprié ?</li> <li>f. Est-ce que d'autres facteurs pouvant influencer les résultats étaient pris en compte?</li> <li>g. Est-ce que les mesures étaient conduites de façon systématique dans chacun des groupes?</li> </ul>	<p>o oui o non o peu de o précisons</p>
<p><b>8. Est-ce que les analyses statistiques étaient appropriées pour le design d'étude et pour le type de variables de résultat?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Est-ce que les analyses statistiques étaient suffisamment décrites et les résultats rapportés de manière adéquate ?</li> <li>b. Est-ce que les tests statistiques corrects étaient utilisés et les hypothèses des tests respectées?</li> <li>c. Est-ce que les résultats statistiques étaient rapportés avec les niveaux de significativité et/ou les intervalles de confiance?</li> <li>d. Est-ce que les analyses des résultats étaient effectuées sur la population en «intention de traiter» ? (le cas échéant, y avait-il une analyse des résultats pour les personnes les plus exposées ou une analyse dose-effet)?</li> <li>e. Est-ce que des ajustements pour les facteurs de confusion qui pourraient avoir une incidence sur les résultats étaient faits de manière adéquate ? (par ex. : les analyses multi-variées)?</li> <li>f. Est-ce que la signification clinique ainsi que la signification statistique étaient mentionnées?</li> </ul> <p>Si les résultats étaient négatifs, est-ce qu'un calcul de puissance était rapporté à propos d'une erreur de type II ?</p>	<p>o oui o non o peu de o précisons</p>
<p><b>9. Est-ce que les conclusions étayées par les résultats tenaient compte des biais et des limites ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Est-ce qu'il y a une discussion des résultats?</li> </ul> <p>Est-ce que les biais et les limites de l'étude sont identifiés et discutés?</p>	<p>o oui o non o peu de o précisons</p>
<p><b>10. Est-ce qu'un biais dû au financement ou au sponsoring de l'étude est peu probable ?</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a. Est-ce que les sources de financement et les affiliations des investigateurs étaient mentionnées ?</li> </ul> <p>Est-ce qu'il n'y avait pas de conflit d'intérêt apparent?</p>	<p>o oui o non o peu de o précisons</p>

<p>d. S'il s'agit d'une étude de cohorte ou transversale, est-ce que les groupes étaient comparables sur le plan des facteurs de confusion importants et/ou les différences préexistantes étaient-elles prises en compte par des ajustements appropriés dans les analyses statistiques?</p> <p>e. S'il s'agit d'une étude de type cas-témoin, est-ce que les facteurs de confusion potentiels étaient comparables pour les cas et les témoins? ( Si c'est une étude de cas ou une étude avec des sujets qui servent de contrôle pour eux-mêmes, ce critère n'est pas applicable. Le critère peut ne pas être applicable dans certaines études transversales.</p> <p>g. S'il s'agit d'un test pour évaluer un diagnostic, est-ce qu'il y avait une comparaison indépendante faite à l'aveugle avec un standard de référence (« Gold standard ») ?</p>	
<p><b>4. Est-ce que la manière de gérer les sujets pour lesquels l'étude a été interrompue a été décrite ?</b></p> <p>a. Est-ce que les méthodes de suivi ont été décrites et étaient –elles les mêmes pour tous les groupes ?</p> <p>b. Est-ce que le nombre et les motifs d'interruption (c.-à-d. abandons, perdus de vue, taux d'abandon) et/ou le taux de réponse (études transversales) ont été décrits pour chaque groupe ? (<i>Le taux de suivi pour une étude robuste est de 80%.</i>)</p> <p>c. Est-ce que tous les sujets/patients inclus (dans l'échantillon de départ) ont été pris en compte dans l'analyse?</p> <p>d. Est-ce que les raisons de retrait étaient similaires dans tous les groupes ?</p> <p>e. En cas de test pour évaluer un diagnostic : est-ce que la décision d'effectuer le test de référence (gold standard) ne dépendait pas des résultats du test étudié (nouveau test)?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p><b>5. Est-ce que des méthodes « à l'aveugle » ont-été utilisées pour empêcher les biais ?</b></p> <p>a. Dans une étude d'intervention, est-ce que les cliniciens/praticiens et investigateurs étaient aveugles concernant le groupe de traitement comme requis?</p> <p>b. Est-ce que les personnes chargées de récolter les données étaient aveugles en ce qui concerne l'évaluation des variables de résultat? (<i>Si la variable de résultat est mesurée en utilisant un test objectif, tel qu'une valeur de laboratoire, ce critère doit être respecté.</i>)</p> <p>c. Dans une étude de cohorte ou une étude transversale, est-ce que les mesures des variables de résultat et des facteurs de risque des sujets ont été effectuées à l'aveugle?</p> <p>d. Dans une étude cas-témoins, est-ce que la définition du cas était explicite et l'attribution du cas non-influencée par son état d'exposition ?</p> <p>e. Dans une étude de diagnostic, est ce que les résultats du test étaient traités de manière aveugle relativement à l'histoire du patient et aux résultats d'autres tests?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>
<p><b>6. Est-ce que l'intervention / les plans de traitement / les facteurs d'exposition ou la procédure et les comparaisons ont été décrites en détail? Est-ce que les facteurs intermédiaires ont-été décrits ?</b></p> <p>a. Dans un essai randomisé contrôlé ou une autre étude d'intervention, est-ce que les protocoles étaient décrits pour chacun des plans de traitement étudiés ?</p> <p>b. Dans une étude d'observation, est-ce que les interventions, le cadre de l'étude et les cliniciens/pourvoyeurs de soins étaient décrits?</p> <p>c. Est-ce que l'intensité et la durée de l'intervention ou du facteur d'exposition était suffisante pour produire un effet significatif?</p>	<p>o oui o non o peu de précisions</p>



<b>MINUS/NEGATIF (-)</b> <i>Si la plupart (6 ou plus) des réponses au sujet des questions de validité ci-dessus sont « Non », le papier devrait être désigné d'un symbole moins (-) sur la grille d'analyse.</i>
<b>NEUTRE (∅)</b> <i>Si les réponses aux questions de validité 2, 3, 6 et 7 n'indiquent pas que l'étude est exceptionnellement robuste, le papier devrait être désigné par un symbole neutre (∅) sur la grille d'analyse.</i>
<b>PLUS/POSITIF (+)</b> <i>Si la majorité des réponses aux questions de validité ci-dessus sont « Oui » (inclus les critères 2,3,6 et 7 ainsi qu'au moins une réponse « Oui » à une autre question), le papier devrait être désigné d'un symbole plus(+) sur la grille d'analyse.</i>