



HAL
open science

Les déterminants extrinsèques et intrinsèques de la variabilité glycémique au cours d'un Tour cycliste de 9 jours chez 9 patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline

Olivia Bocoock

► To cite this version:

Olivia Bocoock. Les déterminants extrinsèques et intrinsèques de la variabilité glycémique au cours d'un Tour cycliste de 9 jours chez 9 patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01655288

HAL Id: dumas-01655288

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655288>

Submitted on 4 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Les déterminants extrinsèques et intrinsèques de la
variabilité glycémique au cours d'un Tour cycliste de 9
jours chez 9 patients diabétiques de type 1 traités par
pompe à insuline**

Olivia Bocoock

► **To cite this version:**

Olivia Bocoock. Les déterminants extrinsèques et intrinsèques de la variabilité glycémique au cours d'un Tour cycliste de 9 jours chez 9 patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline . Médecine humaine et pathologie. 2017. <dumas-01655288>

HAL Id: dumas-01655288

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01655288>

Submitted on 4 Dec 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Année 2017

Thèse n°3132

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Les déterminants extrinsèques et intrinsèques de la variabilité
glycémique au cours d'un Tour cycliste de 9 jours chez 9
patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline

Présentée et soutenue publiquement le 3 Octobre 2017 par

Olivia BOCOCK née le 13 avril 1989

Sous la direction de Madame le Professeur Martine DUCLOS

Membres du jury

Mr Pascal BARAT, Professeur, Université de Bordeaux

Mr Hervé DOUARD, Professeur, Université de Bordeaux

Mme Françoise ARCHAMBEAUD, Professeur, Université de Limoges

Mme Laurence BAILLET-BLANCO, Docteur, Université de Bordeaux

Mme Martine DUCLOS, Professeur, Université de Clermont-Ferrand

Président

Rapporteur

Jury

Jury.

Directrice de thèse

REMERCIEMENTS

A mon Président de Thèse, Monsieur le Professeur Barat,

Je suis très honorée que vous ayez accepté de présider mon jury de Thèse. Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A ma Directrice de Thèse, Madame le Professeur Duclos,

Je vous remercie grandement de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir permis de me former dans le domaine de la Médecine du Sport, et de m'avoir proposé ce travail.

Ce travail, qui correspond parfaitement au sujet qui me passionne.

Je vous remercie d'avoir pris tout ce temps pour moi, de m'avoir accompagnée semaine après semaine, malgré les débuts difficiles. Vous avez toujours été patiente et très pédagogue. Je vous en suis très reconnaissante.

Votre expertise fait de vous un modèle pour moi et pour tant d'autres dans le domaine de la Physiologie du Sport. En espérant que cette rencontre et ce travail soient les prémices d'une collaboration malgré la distance. Sportivement.

A Madame le Professeur Archambeaud,

Vous me faites l'honneur de juger mon travail, veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse reconnaissance pour votre évaluation et votre expertise.

A Madame le Docteur Baillet-Blanco,

Laurence, je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Je connais ton implication dans le domaine de la diabétologie et du sport, je suis très honorée que tu aies accepté de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Douard,

The last but not the least,

Je vous remercie grandement pour la confiance que vous m'avez accordé très tôt dans mon internat. Vous m'avez permis de mener à bien mon projet controversé par d'autres, et je vous en serai éternellement reconnaissante.

Merci pour votre humilité et votre franchise qui m'ont aidé dans mes choix. Et pour finir je vous remercie de me faire l'honneur de juger mon travail. Sportivement.

A Monsieur le Docteur Guillermo,

Alain, ta passion pour la médecine et les patients est un exemple pour moi. La dévotion dans ton travail ne peut être que respectée. Je n'oublierai jamais cette rencontre. Je te remercie pour ces discussions variées, ces débats et pour ta culture générale. Et encore merci pour la crème de marron !

A Madame le Docteur Maury,

Elisa, ma première chef. La médecine telle que tu la pratiques et telle que tu me l'as enseignée restera ancrée en moi. J'ai beaucoup apprécié travailler avec toi et je te remercie de ta franchise et de ton équité.

A Monsieur le Docteur Pospiech,

Thomas, merci pour ton approche de la médecine, pour la confiance que tu m'as accordée, pour ces jeux de mots. A Arielle, PNL.

A Messieurs les Professeurs Tabarin, Coste, Richard et Catargi, merci pour votre enseignement.

A Monsieur Bruno Pereira, pour ton aide pour les statistiques, pour ta patience et ta réactivité.

A ma famille,

A mes grands-parents, qui m'ont toujours soutenu et sans qui je serais restée en deuxième année de médecine.

To Grany and Grandad.

A mes parents, qui m'ont appris à rester moi-même. Merci de m'avoir inculqué vos valeurs. Merci d'être entiers, sains et sportifs. Vous m'avez fait confiance pendant ces années, je vous remercie de ne jamais m'avoir mis de pression.

A mon frère, pour son soutien. Merci d'être comme tu es, manuel et terre à terre ;).

A So et à mon plus beau cadeau de 2016 (en espérant qu'il jouera lui aussi aux coups de pied).

Merci à tous pour votre aide et votre amour.

A ma belle-famille, merci pour votre accueil et votre générosité auvergnate.

A mes raquettes et à mon vélo.

A mes amis,

A ma Carole, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, pour tes cartes et pour ta généreuse gourmandise.

A mes plus chers amis, Marguerite, Lucie, Elise, Seb et Paul no, merci à vous tous de me faire l'honneur d'être votre amie.

Aux « Laennec », aux « B. Heroes » et aux P7 : Astrid, Laurence, Lucie, Lucile, Manon, Matthieu, David, Chloé...

A la Troupe de Bordeaux, je vous remercie de m'avoir accueillie au sein de votre super groupe : Lili, Pupuce, Clémence, Céline, Laure, Lucia, Marion, Christo, Manu, Es, Esko, Flo, Jojo, Francois et Charlotte, Kevin, Lolo, Max, Léo et Agnès, Rémi et forcément j'en oublie...

Aux Cottard, aux Deprost en particulier à ma marraine, et à la Pentecôte.

A Helene et Arabelle, rayonnantes et emplies d'humilité, merci d'être mes amies.

A mes co internes et chefs, de m'avoir tant apporté au fil des semestres : Quentin, Jean, Diane, Camille, Laure, Fred, Amandine et Marie-Laure, Helene, Yaël, Manu, Elisabeth, Carole, Thibault et Matthieu.

A mes externes de qualité : Manon, Margaux, Camille et Jeanne, Marion, Jules, Jean et Arthur.

Aux soignants : Armelle, Coco, Karine, Marine, les Valéries, Emilie, Christine, Mélanie, Marylène, Marie-Claire, Marion, Domi, Jess, Lucile et Charlotte.

A mes colocs Clermontois, merci pour votre accueil et pour votre sympathie, c'était un super semestre avec vous : Eric, Francois, Maéva et Maxime.

A mon cher co-interne et co-pilier, Benjamin, «c'est pas évident » mais « reste humble ». Aux Clermontois, Andréa, Maxime et Geoffrey.

A mes colocs Bordelais, Greg et Nico, les bons vivants, pour la « gougoutte » !

A Mélina, ma chère amie, pour nos réunions de travail et pour ce que tu es.

A Mimi, pour tout ce que tu représentes pour moi. Merci pour tout ce que tu m'apportes.

Merci à tous de me faire vivre une belle vie.

Table des figures et des tableaux	8
I. INTRODUCTION	9
A. Le diabète de type 1	9
1. Epidémiologie	9
2. La physiopathologie	10
3. La sécrétion endogène d'insuline	14
4. Les actions de l'insuline	17
5. L'insulinothérapie du diabète de type 1	19
6. Le mode de vie	24
7. La surveillance	27
8. Les objectifs glycémiques	30
9. Le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV)	32
B. Définitions : activité et inactivité physiques, sédentarité	34
1. Activité physique (AP)	34
2. Les différents types d'AP(55)	34
3. Inactivité physique et comportement sédentaire	36
C. Réponses aux différents types d'exercices et d'entraînement	36
1. La Réponse cardio-ventilatoire aux différents types d'exercice	36
2. La réponse métabolique et hormonale aux différents types d'exercice	38
3. Effets de l'entraînement	40
D. Particularités du DT1 au cours de l'exercice musculaire	42
1. Particularités métaboliques	42
2. Particularités cardiorespiratoires et musculaires	43
3. Conséquences sur les performances	45
E. Les bénéfices de l'AP	46
1. Les bénéfices de l'AP dans la population générale	46
2. Les bénéfices de l'AP chez le diabétique	48
F. Les freins à la pratique d'une AP chez les DT1	51
G. L'adaptation thérapeutique	52
1. La nutrition	52
2. L'insulinothérapie	52
3. Autres mesures	53
H. La variabilité glycémique VGI	54

1.	Définitions	54
2.	Les méthodes d'évaluation de la VGI	54
3.	Valeurs normales	59
4.	Complications	60
I.	La problématique	62
II.	METHODES	63
A.	Les patients	63
1.	Mode de recrutement	63
2.	Critères d'inclusion	63
3.	Critères d'exclusion	63
B.	Intervention	64
1.	L'équipement	64
2.	Détails du Parcours	64
3.	Le déroulement des journées	65
C.	Analyse statistique	68
1.	Les index de variabilité glycémique	68
2.	Calcul du temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie	68
3.	Effet du dénivelé et du nombre de kilomètre parcourus par jour sur la variabilité glycémique	68
4.	Effet de l'entraînement sur la variabilité glycémique	68
5.	Considérations statistiques	69
III.	RESULTATS	71
IV.	DISCUSSION	80
V.	Conclusion	87
VI.	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	88
VII.	ANNEXES	97

Table des figures et des tableaux

Figure 1 : Carte de la prévalence du diabète de type 1 en Europe, EURODIAB.

Figure 2 : Cascade physiopathologique : de la susceptibilité génétique au diabète clinique.

Figure 3 : Actions physiologiques du GLP1.

Figure 4 : Troisième phase de la sécrétion insulinaire : glucose dépendante directe.

Figure 5 : Courbe de l'insulinémie et de la glycémie au cours de la journée.

Figure 6 : Schéma basal bolus : concentration en insuline au cours du temps.

Figure 7 : Schéma insulinaire par pompe à insuline : débit de base et bolus.

Figure 8 : Recommandations personnalisées pour l'objectif d'HbA1c.

Figure 9 : Programme quotidien du recueil des données réalisé par les coureurs.

Figure 10 : Evolution de la moyenne glycémique diurne au cours du Tour.

Figure 11 : Evolution des temps passés en hypo-normo et hyperglycémie diurnes au cours du Tour.

Figure 12 : Evolution des scores de variabilité CONGA 1 et 2 diurnes au cours du Tour.

Figure 13 : Evolution des scores de variabilité Mv100 et Mv120.

Figure 14 : Evolution des doses d'insuline basale et bolus des 24 heures au cours du Tour.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents types d'insuline

Tableau 2 : Les différents types de capteurs de glucose

Tableau 3 : Dates, villes de départ et d'arrivée, cumul des kilomètres effectués, cumul du dénivelé positif effectué, kilomètres et dénivelé de chaque étape.

Tableau 4 : Caractéristiques des sujets (moyenne \pm écart-type [minimum-maximum])

Tableau 5 : Tableau récapitulatif des résultats diurnes des paramètres glycémiques analysés

Tableau 6 : Tableau récapitulatif des résultats des doses d'insuline des 24 heures.

I. INTRODUCTION

A. Le diabète de type 1

1. Epidémiologie

Le diabète de type 1 (DT1) représente 10 % des cas de diabètes dans le monde.

Selon *l'International Diabetes Foundation*, le nombre estimé de cas de diabètes de type 1 dans le monde en 2011 est d'environ 22 millions, dont 490 000 enfants de moins de 15 ans sur 1,9 milliards enfants (projet DIAMOND (1)) et 50% des nouveaux cas sont diagnostiqués avant l'âge de 20 ans.

Dans le monde le taux d'incidence peut varier de 0,1/100 000/an en Chine à 50/100 000/an en Finlande.

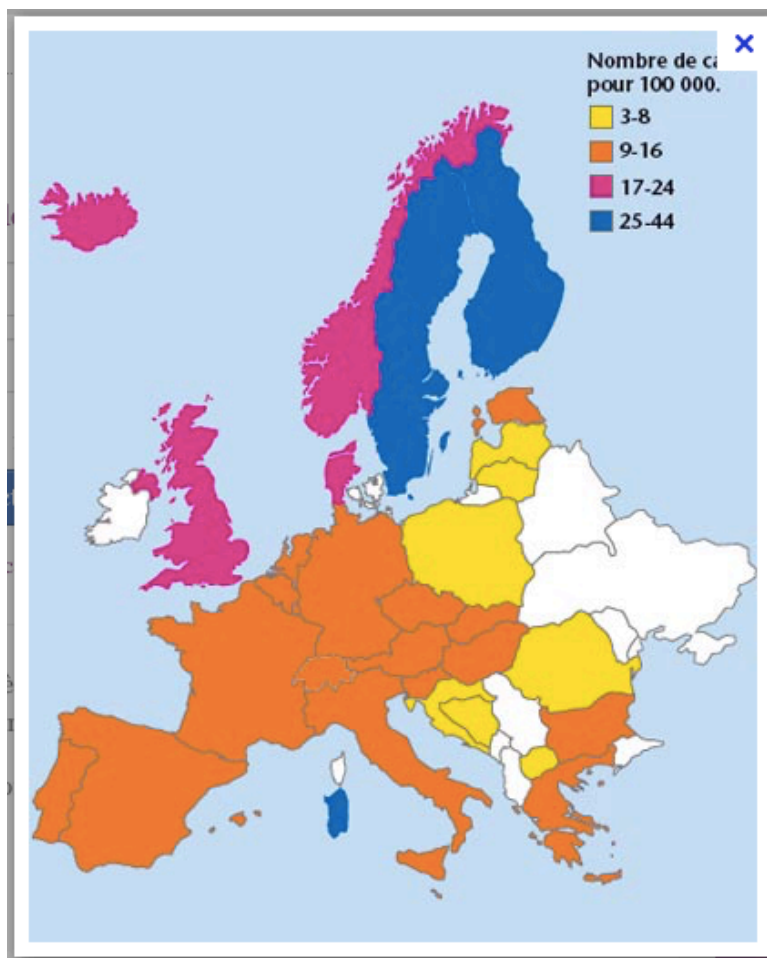
Il existe une croissance de l'incidence du DT1 de 3% par an dans le monde.

En Europe, le registre EURODIAB (2) retrouve une croissance de l'incidence du DT1 de 3,9% par an, depuis 20 ans.

On retrouve un gradient Nord-Ouest /Sud-Est : selon les données de 1999 à 2003, l'incidence en Finlande est retrouvée à 52,6/100 000/an, alors qu'en Slovénie l'incidence est de 11,1/100 000/an. (Figure 1)

Les résultats d'EURODIAB retrouvent également un décalage vers un plus jeune âge de début de la maladie.

Figure 1 : Carte de la prévalence du diabète de type 1 en Europe, EURODIAB



En France, on estime le nombre de patients atteints de DT1 à 200 000. La prévalence est de 13,5 cas pour 100 000 enfants de moins de 15 ans. Le DT1 représente 90% des diabètes de l'enfant et 10% des cas de diabètes adultes et enfants confondus. Le sexe ratio est de 1 et l'âge moyen des patients atteints de DT1 est de 37 ans. (3)

2. La physiopathologie

a) Maladie auto-immune

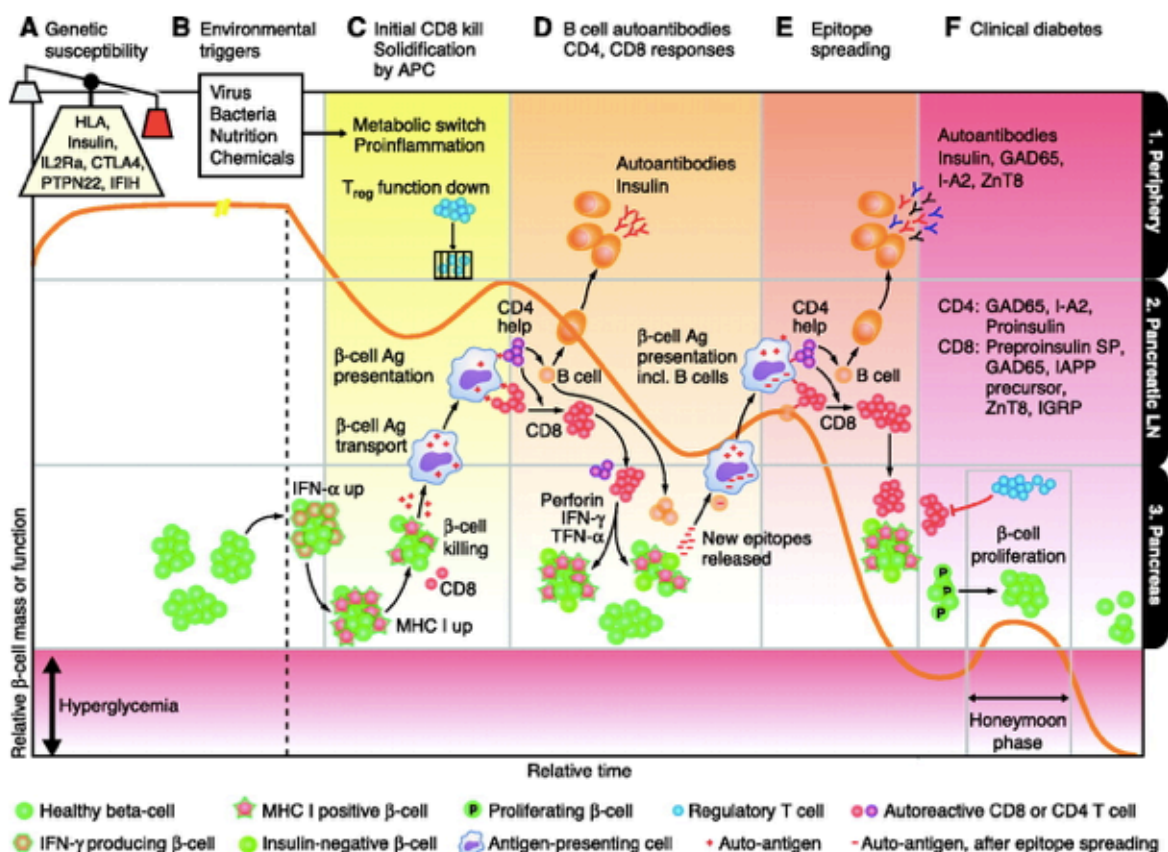
Le DT1 est une maladie auto-immune liée à la présence d'auto-anticorps dirigés contre les auto antigènes : l'insuline, la décarboxylase de l'acide glutamique (GAD), le transporteur de zinc (ZnT8) et la tyrosine phosphatase membranaire.

Les anticorps anti-insuline (anti IAA), anti-cellule des îlots (anti ICA), anti-tyrosine phosphatase membranaire (anti IA2), anti-décarboxylase de l'acide glutamique (anti

GAD) et le transporteur de Zinc 8 (ZnT8) (4) provoquent la destruction progressive des cellules bêta des îlots de Langerhans (5).

Les étapes de la maladie vont de la susceptibilité génétique au développement d'une auto immunité sans symptômes jusqu'à l'apparition d'un diabète clinique (6)(7). (Figure 2).

Figure 2 : Cascade physiopathologique : de la susceptibilité génétique au diabète clinique.



Tom L. Van Belle et al. *Physiol Rev* 2011;91:79-118

Légende :

La ligne orange représente la masse de cellules bêta pancréatiques. Les colonnes A, B, C, D, E représentent les différents mécanismes mis en jeu dans le développement du DT1. A : susceptibilité génétique ; B : facteurs environnementaux ; C : initiation de la cascade inflammatoire CD8 ; D : amplification de la réponse immunitaire CD4 et CD8 et sécrétion des premiers anticorps ; E : formation de nouveaux épitopes ; F : diabète clinique. Les lignes 1, 2, 3 représentent les différents sites anatomiques. Ligne 1 : périphérie ; 2 : ganglions lymphatiques ; 3 : pancréas. (7)

b) La susceptibilité génétique

Il est bien établi que le DT1 comporte des facteurs génétiques favorisants. Les principaux facteurs génétiques sont situés dans la région de la classe 2 du système HLA sur le chromosome 6 (8). Les haplotypes HLA DR3-DQ2 et DR4-DQ8 sont fortement associés au développement d'un DT1 (9). Environnementalement 50% des enfants qui développent un DT1 avant l'âge de 5 ans ont ces 2 haplotypes à haut risque (10). Aux Etats-Unis, 35% des patients atteints de DT1 sont hétérozygotes pour les haplotypes DR3 et DR4, alors que le chiffre dans la population générale est de 2,4% (11).

Les autres facteurs génétiques de prédisposition retrouvés sont :

- Une répétition de tandem VNTR (variable number of tandem repeats) dans la région du promoteur du gène de l'insuline. Le VNTR régule l'expression de l'insuline dans le Thymus, sa perte de transcription conduit à une moindre production d'insuline conduisant à une diminution de la tolérance immunitaire à l'insuline
- Les mutations du gène AIRE, gène contrôlant l'expression thymique d'auto antigènes périphériques, dont l'insuline et la glutamate décarboxylase.
- Le PTPN22 codant pour la protéine tyrosine phosphatase lymphoïde (LYP) (12).
- La variation allélique de la chaîne alpha du récepteur de l'interleukine 2 (13).
- La mutation du gène encodant pour CTLA-4 (14).

Colonne A de la Figure 2.

c) Les facteurs environnementaux

Facteurs infectieux :

L'exposition à certains virus a été évoquée. En effet, la similitude moléculaire des peptides viraux et des antigènes situés sur les cellules bêta peut activer la réaction immunitaire médiée par les lymphocytes T. Les principaux virus évoqués sont : les entérovirus (coxsackie B et échovirus) et le virus responsable de la rubéole.(15).

L'exposition à *Bacteroidetes*, bactéries intestinales a été corrélée au développement du DT1. (16)

Il a également été retrouvé que l'amélioration de l'hygiène est corrélée à l'augmentation de prévalence des allergies ainsi que du DT1. La théorie hygiéniste est fondée sur la diminution de la stimulation du système immunitaire par la diminution des infections intercurrentes (17).

Facteurs alimentaires :

L'exposition précoce au lait de vache et aux céréales sont des facteurs favorisants (18).

D'autres facteurs alimentaires ont été évoqués : les carences d'apport en vitamine D, en acide ascorbique, en vitamine E (19) et en acides gras omega 3 (20). La faible concentration en ZINC dans l'eau a également été évoquée par Haglund (21).

A noter que l'allaitement maternel est un facteur protecteur (18).

Facteur psychologique :

Le stress psychologique est également retrouvé comme facteur augmentant le risque de DT1 (22).

Ces facteurs favorisants ont été évoqués avec de faibles niveaux de preuve. Une étude est en cours afin d'obtenir un niveau de preuve scientifique pour chacun des facteurs. (TEDDY, The Environmental Determinants of Diabetes in the Young).

La seconde étape de la cascade physiopathologique vers le DT1 est l'exposition à ces évènements précipitants environnementaux comme l'illustre la colonne B de la figure 2.

d) L'initiation de la réponse immunitaire

Les macrophages s'accumulent au niveau des ilots de Langherans et sécrètent des cytokines pro inflammatoires : signaux à destination des Lymphocytes T.

Ces lymphocytes T effecteurs recrutent les lymphocytes B, les cellules dendritiques et les Lymphocytes T CD8.

Les cellules dendritiques, cellules immunitaires intra tissulaires, reconnaissent les fragments apoptotiques des cellules au sein des ilots de Langherans. Les signaux d'apoptose sont transmis aux lymphocytes circulants via le système de reconnaissance du soi.

Les lymphocytes T CD8 s'accumulent au niveau des ganglions pancréatiques.

La colonne C lignes 1 et 2 de la figure 2 illustre l'initiation de l'inflammation et de la réponse immunitaire

L'activation du système immunitaire au sein du pancréas avec production de cytokines pro inflammatoire provoquent l'activation de lymphocytes T auto réactif dont le mécanisme reste peu connu. Colonne C ligne 3 de la figure 2.

La faible expression intra thymique de certains antigènes du soi permet aux lymphocytes T auto réactifs d'être sélectionnés.

La présence d'un état inflammatoire, permet la présentation des antigènes de la cellule beta pancréatique par les cellules dendritiques, les macrophages et les lymphocytes B et la reconnaissance de ces antigènes par le Lymphocyte T CD8 (23).

La production des cytokines interleukine 1beta, TNF en synergie avec l'interféron Gamma entraine une destruction de la cellule beta (24).

Les lymphocytes B activés développent les premiers auto anticorps. D'après *Diabète de type 1 : vers de nouveaux biomarqueurs*, R. Mallone et Boitard. Boitard, 2017, *From biomarkers to its prevention*.

Ces étapes sont illustrées par la colonne D, lignes 3, 2 puis 1 de la figure 2.

Les premiers auto anticorps détectés sont les anti IAA. Dans les suites, le phénomène auto-immun s'amplifie avec l'apparition de nouveaux épitopes : le patient développe des anticorps anti GAD, puis anti IA2 (25). Colonne E de la figure 2.

Il a été démontré que l'évolution vers le DT1 est dépendant de l'âge d'apparition des premiers auto anticorps spécifiques du DT1. La progression vers le DT1 est d'autant plus rapide que le développement des premiers anticorps survient dans la première année de vie (26). De plus, l'intensité de la réponse humorale est corrélée à la progression vers le DT1 (27).

Les symptômes apparaissent lorsque plus de 80% des cellules Beta ont été détruites. Colonne F de la figure 2.

3. La sécrétion endogène d'insuline

Le gène codant pour l'insuline est situé sur le chromosome 11. La transcription du gène de l'insuline conduit à la formation de l'ARN messenger de l'insuline. Sa traduction produit un précurseur de l'insuline : la pré pro insuline, donnant la pro insuline par l'action de la signal peptidase dans le réticulum endoplasmique.

La pro insuline, sous l'action de l'enzyme pro protéine convertase 1, va libérer le peptide C et l'insuline au niveau de l'appareil de Golgi. L'insuline va ensuite être excrétée au cours de l'exocytose des vésicules.

Sa sécrétion comporte 3 étapes : la première est glucose indépendante, la deuxième est glucose-dépendante indirecte et la dernière est glucose-dépendante directe.

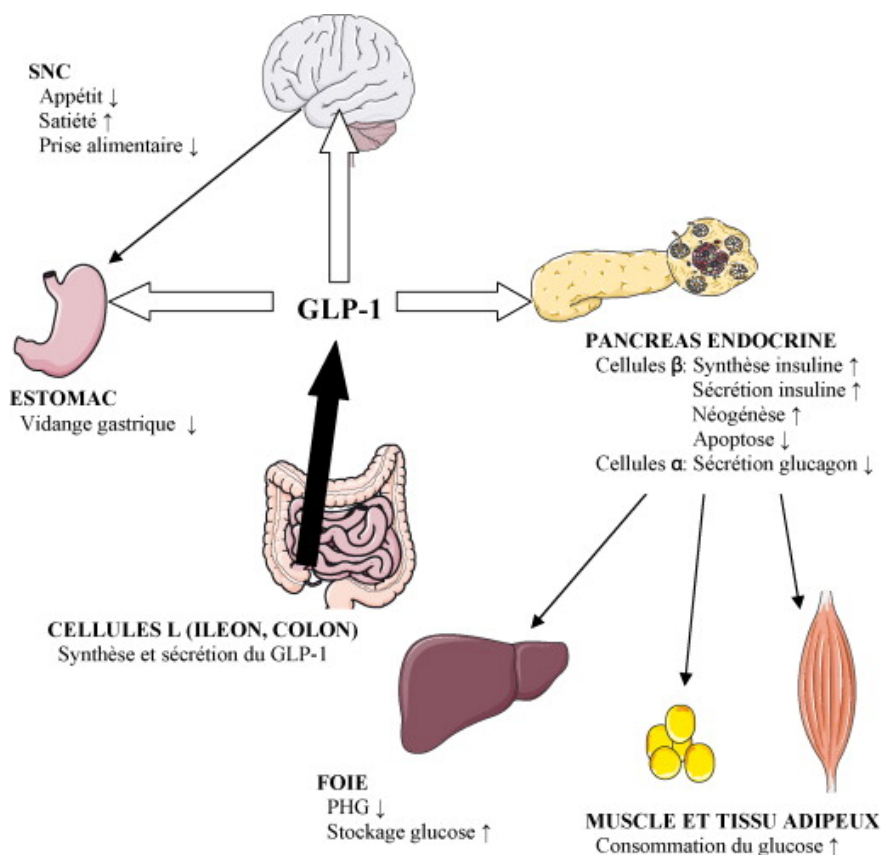
La première étape de la sécrétion insulinaire est glucose-indépendante et correspond à la phase céphalique. Il a été montré que la sécrétion insulinaire débute avant même le début de l'ingestion des aliments par une sécrétion réflexe dépendante de la palatilité des aliments. Le point de départ de cette phase réflexe est oropharyngée, véhiculée par les fibres des nerfs V, VII, IX et X crâniens, le centre relai étant l'hypothalamus latéral et les voies efférentes essentiellement vagales (28).

La deuxième étape est glucose dépendante indirecte par le système des incrélines. Les peptides glucose-dépendant insulino-tropique peptide (GIP) et le Glucagon-like-peptide-1 (GLP1) sont sécrétés respectivement par les cellules K du duodénum et les cellules L de l'iléon et du colon proximal en réponse au repas.

Le principal stimulus de la sécrétion de GLP1 est le glucose par voie orale, dont l'administration chez l'Homme entraîne une augmentation d'environ 6 à 8 fois de la concentration de GLP1. Il est par la suite très rapidement dégradé par une enzyme, la dipeptidyl-peptidase IV (DPP-IV). L'action du GLP1 est médiée par sa fixation à son récepteur, exprimé au niveau du tractus gastro intestinal, du pancréas endocrine, des poumons, des reins, du cœur et de plusieurs régions cérébrales incluant l'hypothalamus. Sa fixation à son récepteur est responsable de l'activation de l'adénylate cyclase avec comme conséquence une augmentation intracellulaire de l'AMP cyclique. Il s'ensuit une activation de la protéine kinase A. Le GLP1 induit aussi une dépolarisation cellulaire, entraînant une augmentation de la concentration cytosolique de calcium qui, dans le cas de la cellule beta, stimule l'exocytose des granules de sécrétion d'insuline. Cet effet est strictement dépendant du glucose, c'est-à-dire qu'il disparaît pour des concentrations plasmatiques de glucose normales (aux alentours de 80mg/dl). A côté de ces effets sur l'insulino-sécrétion, il a été clairement montré que le GLP1 active la transcription du gène de l'insuline et toutes les étapes de la biosynthèse de l'insuline, augmentant ainsi sa disponibilité. Le GLP1

inhibe la sécrétion de glucagon, améliore la sensibilité à l'insuline, possède un effet inhibiteur sur la motilité gastro intestinale et en particulier sur la vidange gastrique. L'administration de GLP1 chez l'homme diminue la prise alimentaire et induit une perte de poids. Le GLP1 abolit l'augmentation post prandiale des triglycérides et réduit les concentrations des acides gras libres (29).

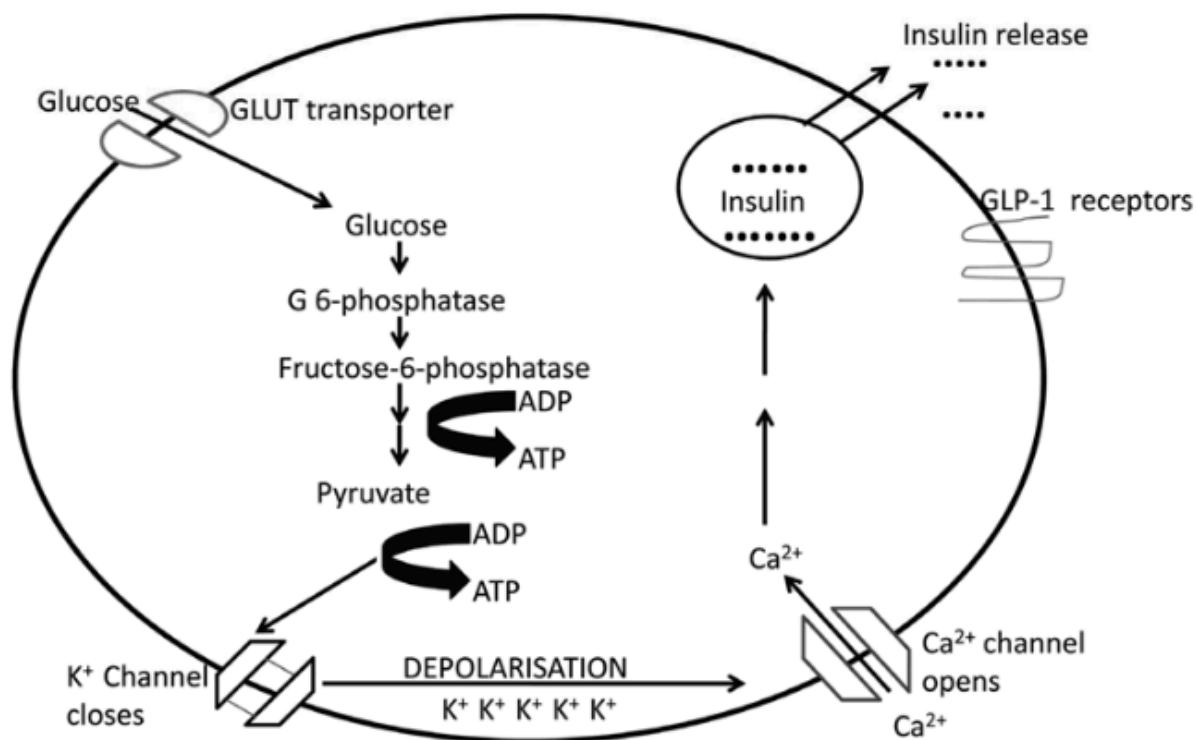
Figure 3 : Actions physiologiques du GLP1, d'après Les Incrétines, JF Gautier et SP Choukem, 2008. (29)



L'action de GIP est médiée par sa fixation à son récepteur couplé à une protéine G, exprimé à la surface des cellules pancréatiques, du tissu adipeux, de l'intestin, de la corticale surrénale, des poumons, de l'hypophyse, du cœur, des testicules, des os et du cerveau. GIP induit une prolifération, une différenciation et une stimulation de la croissance des cellules bêta. Le GIP a des actions hypoglycémiantes extra pancréatiques telles que l'inhibition de la production hépatique de glucose, l'augmentation de l'utilisation musculaire du glucose, l'augmentation de la synthèse des acides gras, la stimulation de l'activité de la lipoprotéine lipase. Des effets ont été démontrés sur la résorption osseuse, la prolifération de cellules précurseurs hippocampiques, sur l'activité physique et sur la sécrétion des glucocorticoïdes (30).

La troisième étape est glucose-dépendante directe : le glucose sanguin pénètre dans la cellule Beta pancréatique par le transporteur GLUT2 selon un gradient de concentration : équilibrant les concentrations en glucose de part et d'autre de la membrane cellulaire. Le glucose est ensuite métabolisé par la glycolyse induisant une augmentation de la disponibilité de l'ATP, ce qui ferme le canal K^+ /ATP dépendant, dépolarise la membrane et ouvre les canaux calciques. Le calcium entre dans la cellule ce qui va induire l'exocytose des vésicules contenant l'insuline. (Figure 4) (31).

Figure 4 : Troisième phase de la sécrétion insulinaire : glucose dépendante directe, d'après Jenny Gunton et al. 2012.



4. Les actions de l'insuline

L'insuline est libérée par le pancréas dans la veine porte. Le premier organe exposé à l'insuline est le foie. (32)

- Au niveau hépatique :

L'insuline active la glucokinase : permettant d'abaisser rapidement la concentration en glucose intracellulaire, ce qui va permettre l'entrée du glucose dans l'hépatocyte par gradient de concentration via le transporteur membranaire GLUT2.

L'insuline bloque la production hépatique de glucose en inhibant la glycogénolyse rapidement, alors qu'elle inhibe la néoglucogénèse en plusieurs heures.

Les autres organes sont exposés à une concentration insulinique plus faible, du fait de la dégradation de l'insuline par le premier passage hépatique.

- Au niveau musculaire :

Elle favorise l'entrée du glucose dans les cellules en permettant l'exocytose des vésicules contenant le transporteur de glucose membranaire : GLUT4 via la voie de signalisation de la PI3kinase. Le glucose cellulaire est soit métabolisé dans la glycolyse et oxydé en CO₂ dans le cycle de Krebs, soit stocké sous forme de glycogène par la voie de la glycogénogénèse.

L'insuline inhibe la protéolyse en présence d'un excès d'acides aminés. Cette inhibition est possible à plus grande concentration insulinique et est en lien avec : la diminution de l'autophagie au niveau lysosomal, la diminution de l'activité des protéases (activées par les ions calcium) et par la réduction de l'activité de la voie du protéasome (dépendante de l'ATP et de l'ubiquitine). L'insuline stimule également la synthèse protéique en augmentant le transport des acides aminés et en stimulant la traduction.

- Au niveau du tissu adipeux

L'insuline inhibe la lipolyse et active la lipogénèse, permettant le stockage des acides gras sous forme de triglycérides.

L'inhibition de la protéolyse au niveau musculaire et de la lipolyse au niveau du tissu adipeux prive le foie des substrats (acides gras et acides aminés) de la néoglucogénèse : ceci participe également au blocage de la néoglucogénèse et donc de la production hépatique de glucose.

5. L'insulinothérapie du diabète de type 1

a) Les différents types d'insuline

Actuellement plusieurs types d'insuline sont disponibles, classés en fonction de leur biodisponibilité, leur durée d'action et leur pic de concentration.

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des caractéristiques des différents types d'insuline

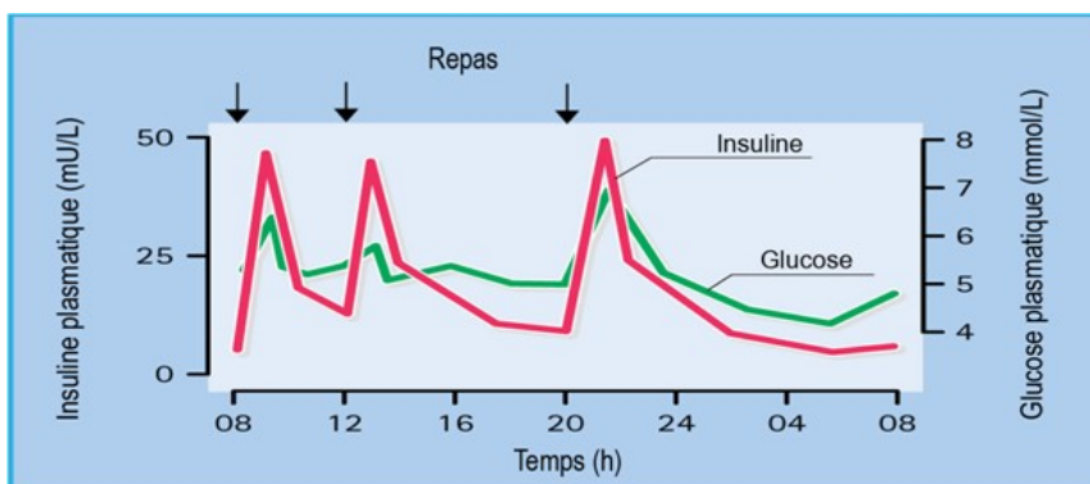
Type d'insuline	Composition	Délai d'action	Durée d'action	Administration	Noms commerciaux (DCI)	Objectifs thérapeutiques
Ultra rapide	Analogues de l'insuline	10 à 20 minutes	3 à 5 heures	Avant le repas Injection sous-cutanée (SC) Pompes externes Intra veineuse (IV)	Novorapid (aspart) Humalog (lispro) Apidra (glulisine)	Couvre les besoins insuliniques post prandiaux
Rapide	Insuline humaine	30 minutes	7 à 9 heures	15-20 minutes avant repas Injections sc et IV Pompes externes Pompes implantables	Insuman rapid Insuman Infusat Actrapid HM Umuline rapide (Insuline humaine)	Couvre les besoins insuliniques post prandiaux précoces et tardifs
Mixte	Insuline solubilisée + Insuline intermédiaire	30 à 60 minutes	12 à 19 heures	30 à 45 minutes avant repas Injections Sc	Insuman Comb 25	Couvre les besoins insuliniques post prandiaux précoces et tardifs ainsi que la phase de jeûne suivante
	Analogue insuline ultra rapide + insuline intermédiaire	10 à 20 minutes	24 heures	Avant le repas Injection sc	Novomix 30	
		15 à 45 minutes	8 à 24 heures	Avant le repas Injection sc	Humalog mix 25	
		15 à 30 minutes	7 à 16 heures	Avant le repas Injection sc	Humalog mix 50	

Intermédiaire	Protamine + zinc	1h à 1h30	14 à 24 heures	Injection sc	Insulatard HM (insuline humaine isophane) Umuline NPH Insuman basal	Couvre les besoins insuliniques à jeun sur la moitié du nycthémère
Lente	Analogue de l'insuline	1 à 2 heures	24 heures	1 injection par jour à heure fixe Injections sc	Lantus (glargine) Abasaglar (biosimilaire de la glargine)	Couvre les besoins insuliniques à jeun sur tout le nycthémère
			24 à 30 heures		Toujeo (glargine)	
			20 à 24 h	1 ou 2 injections par jour 12h d'intervalle si 2 injections Injections sc	Levemir (détémir)	

b) Les différents schémas insuliniques

Le but de ces différentes formes d'insuline est de se rapprocher le plus possible de la sécrétion endogène d'insuline.

Figure 5 : Courbe de l'insulinémie et de la glycémie au cours de la journée. D'après Watkins et al. 2004.



(i) L'insulinothérapie basale bolus

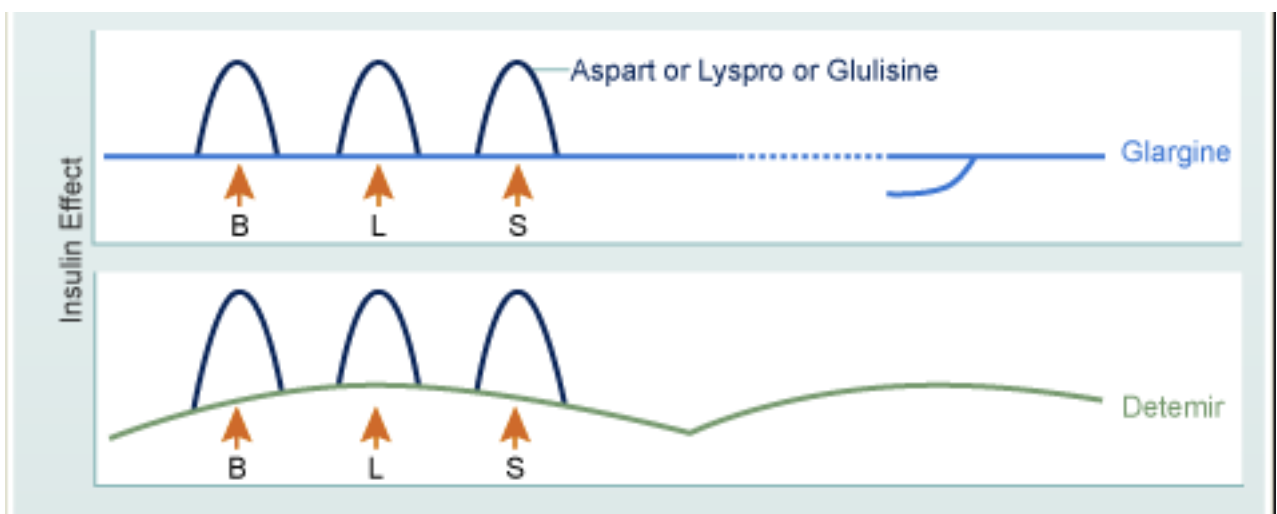
Le patient diabétique de type 1 réalise une injection sous cutanée d'insuline lente voire très lente à heures fixes. Cette injection se réalise généralement le soir et est adaptée en fonction de la glycémie à jeun le matin au réveil. Si l'injection d'insuline lente est réalisée le matin, elle sera adaptée en fonction des glycémies pré prandiales du déjeuner et du dîner.

A cette injection est ajoutée une injection d'insuline ultra rapide lors de chaque repas contenant des glucides. La dose d'insuline est choisie en fonction des glucides consommés, de la glycémie pré prandiale et d'une éventuelle activité physique prévue après le repas. La dose sera également adaptée en fonction de la glycémie deux heures après le repas correspondant, ceci permettant un ajustement de la dose du repas correspondant le lendemain.

Les avantages de l'insulinothérapie basale bolus sont liés au moindre risque d'acidocétose en comparaison à la pompe à insuline car l'insuline lente est injectée à l'aide d'un stylo une fois et est active pendant 24 heures, ce qui permet d'éviter une carence insulinique.

Les inconvénients sont liés à l'absence de modification possible de la quantité d'insuline lente délivrée au cours de la journée et à la réalisation de plusieurs injections sous cutanées d'insuline par jour (Figure 6)(33).

Figure 6 : Schéma basal bolus : concentration en insuline au cours du temps. Les pics de concentration correspondent à B = petit déjeuner, L = déjeuner, S = dîner.



(ii) L'insulinothérapie en continue : la pompe à insuline

A partir des années 1970, l'idée d'un pancréas artificiel implanté émerge : J-S. Soeldner évoque un appareil qui pourrait mesurer en continu le taux de glucose, un système informatique de traitement de l'information, une micro pompe et un réservoir d'insuline.

En 1974, est créée une pompe à insuline permettant une infusion continue intra veineuse d'insuline avec des débits variables, puis à délivrance sous cutanée (34).

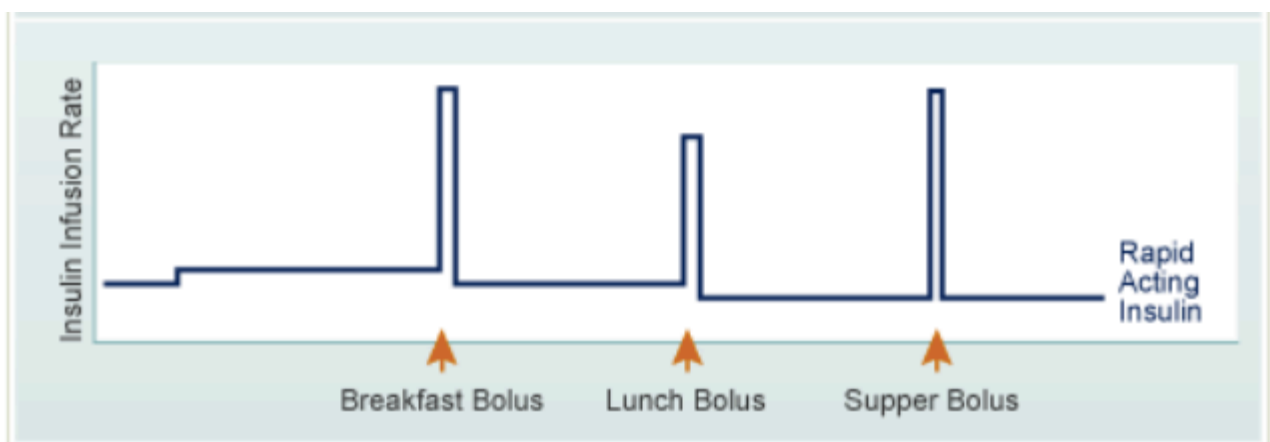
De nos jours, les pompes se sont miniaturisées. Leur emploi est de plus en plus simple.

Les différentes marques et différents modèles permettent de se plier aux exigences et au confort du patient.

Il s'agit d'un système comprenant : un réservoir d'insuline contenant un analogue de l'insuline rapide et un système informatique permettant de programmer les schémas insuliniques.

Le patient atteint de DT1 porteur d'une pompe à insuline programme un débit de base (en unité d'insuline par heure), assuré par la présence d'un piston instillant l'insuline en continu. Le débit de base reproduit la sécrétion d'insuline basale et assure les besoins insuliniques à jeun. Ce débit peut varier d'une heure à une autre et peut être modifié par le patient tout au long de la journée à l'aide des débits temporaires (figure 7).

Figure 7 : Schéma insulinique par pompe à insuline : débit de base et bolus



Lors des repas, le patient décide de la dose d'insuline et la rentre dans la pompe. Le patient peut également être aidé par la pompe si un programme d'assistant bolus est enregistré : la dose d'insuline est proposée au patient en fonction du résultat de la glycémie capillaire réalisée par le patient et de la quantité de glucide calculée par le patient.

Les avantages sont liés à la possibilité de varier les débits d'insuline de base sur le nyctémère et de modifier de manière temporaire ce débit, face à une hypoglycémie, une hyperglycémie ou à une activité physique. La possibilité de réaliser des bolus sans piqûre supplémentaire est un autre avantage facilitant la correction d'hyperglycémie.

Les inconvénients sont liés au risque de panne de pompe avec un arrêt de la délivrance d'insuline. Il existe différents types de panne de pompe : panne véritable de la pompe, la présence de bulles d'air dans la tubulure ou une anomalie au niveau du cathéter. Dans le cadre d'une insulinothérapie en continu, il ne s'agit que d'insuline rapide. Si une panne de pompe survient, en deux heures le patient se retrouve en carence insulinique totale et risque une acido-cétose. Il est nécessaire d'obtenir une compliance concernant les auto-surveillances glycémiques afin de contrôler le bon fonctionnement de la pompe.

De plus, il a été démontré par la méta-analyse de Yeh et al.(2012)(35) que l'insulinothérapie continue donnait des résultats similaires à l'insulinothérapie basale bolus tant sur l'équilibre glycémique que sur le nombre d'hypoglycémies sévères ou non.

(iii) L'insulinothérapie fonctionnelle

Il s'agit du traitement du DT1 se rapprochant le plus de la sécrétion physiologique d'insuline.

Le principe de l'insulinothérapie fonctionnelle est de distinguer les différents types d'insulines.

L'insuline remplit plusieurs fonctions :

- Assurer une imprégnation minimale constante pour couvrir les besoins métaboliques de base, il s'agit de l'insuline lente ou du débit de base de la pompe.

Les besoins de base sont déterminés grâce au jeûne glycémique total sur 24 heures, les glycémies capillaires sont mesurées toutes les deux heures ou bien à l'aide d'un capteur de glucose interstitiel.

- Permettre l'assimilation des macronutriments et leur utilisation : glucides, lipides et protides grâce aux analogues rapides.

Les besoins insuliniques prandiaux sont évalués au moment des repas et adaptés individuellement en unité pour 10 grammes de glucides. L'efficacité de l'insuline rapide injectée au repas est évaluée 3 à 4 heures après celui-ci.

L'insulinothérapie fonctionnelle permet de varier les apports en aliments glucidiques.

Les aliments riches en lipides devront bénéficier d'un supplément d'insuline. (36).

Lors d'une hypoglycémie, un resucrage calibré sur la sensibilité au glucose de chaque patient permet d'éviter une grande variabilité glycémique. L'équivalent de 15 à 20 g de glucides augmente en moyenne la glycémie de 0,5 g/l. Masseboeuf et al. 2005 et 2007.

- Respecter les objectifs glycémiques afin de limiter les complications aiguës ou chroniques du diabète, pour cela le patient peut effectuer des correctifs thérapeutiques d'analogue rapide de l'insuline.

Les avantages sont liés à l'approche physiologique de l'insulinothérapie. Le patient est plus libre dans ses apports alimentaires et l'équilibre glycémique sur le long terme n'est pas modifié.

Les inconvénients sont liés à la nécessité d'un apprentissage intensif en nutrition, non adapté à tous.

6. Le mode de vie

a) La nutrition

Les recommandations nutritionnelles générales d'un patient atteint de DT1 rejoignent celles de la population générale.

Une alimentation normo-calorique est préconisée en cas de poids normal (indice de masse corporel [IMC] entre 18 et 25kg/m²) avec une répartition de 50% de glucides, 20% de protides et 30% de lipides, riche en fibres.

Une alimentation hypocalorique sera proposée en cas de surpoids ($IMC > 25\text{kg/m}^2$) et d'obésité ($IMC > 30\text{kg/m}^2$). A l'inverse une alimentation hypercalorique sera proposée aux patients atteints de DT1 ayant un $IMC < 18\text{kg/m}^2$

Les recommandations françaises de la Haute autorité de Santé (HAS) concernant le DT1 datent de 2007 et conseillent une planification alimentaire.

Selon l'ADA 2016, certaines recommandations sont propres aux patients atteints de DT1 :

- La régularité des apports glucidiques au cours d'un repas : une quantité fixée de glucides permet d'avoir une dose d'insuline fixe pour le repas correspondant.
- Limitation des glucides d'absorption rapide : glucides simples, afin de limiter les pics hyper-glycémiques. La consommation d'édulcorants permet de limiter la consommation de ces glucides simples
- La consommation de féculents à index glycémique faible : légumes secs, pain complet, céréales complètes.
- La prise de 3 repas et à horaires réguliers facilite la prise en charge mais n'est pas indispensable.

b) L'activité physique (AP)

(i) Les recommandations en population générale

Les recommandations d'AP pour la population générale, en prévention primaire, ont été actualisées en 2016 (ANSES 2016). L'objectif est de lutter contre la sédentarité et de promouvoir l'AP.

Ainsi, après une revue de la littérature démontrant les effets bénéfiques de l'AP à tous les âges, l'ANSES recommande :

- de favoriser la pratique d'activités physiques, de types différents (cardio-respiratoire, renforcement musculaire, souplesse) et en identifiant toutes les occasions de pratique à tout moment de la journée, étant entendu que l'activité ne doit pas se limiter à la pratique sportive : se déplacer, porter une charge, monter ou descendre les escaliers, être actif à son domicile sont des pratiques d'AP.

L'objectif est de réaliser au moins 30 minutes d'AP d'intensité modérée à élevée par jour pour les adultes (au minimum 5 fois par semaine), et 60 min tous les jours pour les enfants et adolescents ;

- d'encourager la réduction des comportements sédentaires, en réduisant la durée totale passée quotidiennement assis et en interrompant les temps prolongés de sédentarité par des pauses actives. C'est la concomitance de l'augmentation de l'AP et la réduction des temps cumulés et continus de sédentarité qui produira les effets les plus marqués sur la santé ;
- de promouvoir la pratique de l'AP et la réduction de la sédentarité en offrant des environnements favorables à leur bonne pratique : milieu de travail, temps scolaire, transports et déplacements, etc.

(D'après l'actualisation des repères du PNNS – Révision des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité, Février 2016, ANSES).

(ii) Les recommandations d'AP chez les DT1

Les dernières recommandations françaises de l'HAS concernant la pratique d'une AP chez le DT1 datent de 2007 et conseillent « la lutte active contre la sédentarité ». Depuis 2007 il n'y a pas eu d'actualisation sur ce point, ce qui apparaîtrait nécessaire car depuis les termes de « sédentarité » et « inactivité physique » (ANSES 2016 ; Tremblay 2010). Les définitions de l'AP, d'inactivité physique et de la sédentarité sont détaillées dans le chapitre B. Les recommandations de la Société Francophone de Diabétologie (SFD) spécifiques pour les personnes ayant un DT1 sont en cours de rédaction.

Les récentes recommandations de l'ADA concernant l'AP chez les DT1 se rapprochent des recommandations pour la population générale précédemment citées (37). Cependant, il existe quelques spécificités liées à la variabilité de la réponse glycémique dépendant de nombreux facteurs (cf paragraphe D) et nécessitent des adaptations thérapeutiques (cf paragraphe G) (38).

7. La surveillance

a) Hémogluco-test : lecteur de glycémie capillaire

L'HAS recommande de réaliser une auto surveillance glycémique au moins 4 fois par jour. En pratique, il est recommandé aux patients de réaliser 6 contrôles par jour : une mesure pré et post prandiale à chaque repas.

Les recommandations de l'ADA 2017, pour les patients diabétiques sous insulinothérapie intensive, sont de réaliser une auto surveillance glycémique avant chaque repas, au coucher, en post prandial, avant un exercice physique, lors de symptômes hypoglycémiques, après un resucrage et avant de conduire.

b) Les capteurs de glycémie interstitielle : mesure en continu du glucose (tableau 2)

Il s'agit d'un dispositif permettant de mesurer en continu la concentration de glucose dans le secteur interstitiel, comparable à la glycémie capillaire avec un retard de 15 minutes environ. On parle de mesure continue du glucose lorsque le dispositif donne une glycémie au minimum toutes les 5 minutes.

Ce dispositif comporte un capteur de glucose interstitiel inséré en sous cutanée. Ce capteur est relié directement à un transmetteur. Le transmetteur émet les données au récepteur. Le récepteur peut prendre plusieurs formes : soit un récepteur propre, soit une pompe à insuline.

Il a été démontré que l'utilisation de ces dispositifs peut apporter une amélioration du contrôle glycémique : réduction jusqu'à 1 % d'HbA1c sans majoration du nombre d'hypoglycémies. Ces résultats sont valables pour des patients de plus de 25 ans (35).

Tamborlane et al.(2008)(39) ont retrouvé un intérêt du port d'un capteur de glucose interstitiel en continu chez les patients DT1 de plus de 25 ans : les auteurs retrouvent une amélioration de l'HbA1c de 0,53% dans le groupe portant un capteur en continu en comparaison au groupe contrôle. De plus, une hbA1C inférieure à 7% sans augmentation du nombre d'hypoglycémies est constatée chez 30% des sujets portant un capteur en continu versus 7% des sujets dans le groupe contrôle.

Les recommandations de la SFD (40) proposées en 2012 pour les patients atteints de DT1 indiquent qu'un patient sous insulinothérapie intensive basale bolus ou

pompe, ayant reçu une éducation thérapeutique adaptée, réalisant une auto surveillance glycémique capillaire suffisante, présentant :

- Une HbA1c au-dessus des objectifs de l'HAS
- Et/ou des hypoglycémies non sévères fréquentes ou non ressenties, particulièrement la nuit
- Et/ou des hypoglycémies sévères fréquentes
- Un désir de grossesse ou une grossesse avec objectifs glycémiques de grossesse non atteints.

est éligible au port d'un capteur de glucose en continu.

Concernant les enfants ou adolescents, les recommandations sont similaires.

Il est recommandé par l'ADA, 2017, de mettre en place un capteur de glycémie interstitielle en continu lors d'insulinothérapie intensive chez les patients diabétiques de type 1 de plus de 25 ans (41).

Tableau 2 : Les différents types de capteurs de glucose (42)

						
	Dexcom G4®	FreeStyle Navigator® Abbott	Guardian Connect Medtronic	Animas® Vibe® Animas	MiniMed® 640G® Medtronic	FreeStyle Libre® Abbott
Type de dispositif	Capteur Émetteur Récepteur	Capteur Émetteur Récepteur	Capteur Émetteur Récepteur = smartphone/ iPod Apple	Capteur Émetteur Pompe	Capteur Émetteur Pompe	Capteur/Émetteur Récepteur = Lecteur FreeStyle Libre/ smartphone android (LibreLink App)
Mode d'affichage	Transmission continue	Transmission continue	Transmission continue	Transmission continue	Transmission continue	« Flash » (il faut scanner l'émetteur)
Capteur	Dexcom®	FreeStyle Navigator®	Enlite®	Dexcom®	Enlite®	FreeStyle Libre®
Jauge du capteur	26G	26G	27G	26G	27G	26G
Longueur du capteur	13 mm	5 mm	8,75 mm	13 mm	8,75 mm	5 mm
Angle d'insertion	45°	90°	90°	45°	90°	90°
Âge minimum	2 ans	6 ans		2 ans		4 ans
Poids	11,3 g	14 g	10 g	11,3 g	10 g	5 g
Dimensions du transmetteur	3,8 x 2,3 x 1,3 cm	3,2 x 3,1 x 1,1 cm	3,5 x 3 x 0,9 cm	3,8 x 2,3 x 1,3 cm	3,5 x 3 x 0,9 cm	3,5 x 0,5 cm
Poids	68 g			105 g	96 g	65 g
Dimensions du récepteur	10,1 x 4,6 x 1,3 cm	6,1 x 9,6 x 1,6 cm		8,3 x 5,1 x 2,2 cm	5,3 x 8,5 x 2,4 cm	9,5 x 6 x 1,6 cm
Portée du transmetteur/ récepteur	6 m	30 m	1,8 m			
Durée de vie du capteur	7 jours	5 jours	6 jours	7 jours	6 jours	14 jours
Durée de garantie du transmetteur	6 mois	2 ans	12 mois	6 mois	12 mois	
Résistance à l'eau (durée à la profondeur maximale)	24 heures à 3,6 m	45 minutes à 1 m	24 heures à 3,6 m	24 heures à 3,6 m	24 heures à 3,6 m	30 minutes à 1 m
Intervalle d'affichage	40-400 mg/dL	20-500 mg/dL	40-400 mg/dL	40-400 mg/dL	40-400 mg/dL	40-500 mg/dL

Calibrations minimales	2/j	1, 2, 10, 24 et 72 heures après insertion	2/j	2/j	2/j	Pas de calibration (réalisée en usine)
Affichage d'une nouvelle valeur	Toutes les 5 minutes	Toutes les minutes	Toutes les 5 minutes	Toutes les 5 minutes	Toutes les 5 minutes	Toutes les minutes
Données affichées sur le récepteur	Valeur Flèches de tendance Périodes 1, 3, 6, 12 ou 24 heures	Valeur Flèches de tendance Périodes de 2, 4, 6, 12 et 24 heures	Valeur Flèches de tendance Périodes de 3, 6, 12 et 24 heures	Valeur Flèches de tendance Périodes 1, 3, 6, 12 ou 24 heures	Valeur Flèches de tendance Périodes de 3, 6, 12 et 24 heures	Valeur Flèches de tendance 8 dernières heures
Alarmes	Seuils Tendances	Seuils Prédictives	Seuils Tendances Prédictives	Seuils Tendances	Seuils Tendances Prédictives	NON
Plages des alarmes Hyper (mg/dL) Hypo (mg/dL)	120-400 60-100 (obligatoire à 55)	120-300 60-120	100-400 50-90		100-400 50-90	
Partage instantané des données	Dexcom Share (G5)	NON	OUI	NON	NON	LibreLink Up
Fonction d'interruption automatique de débit basal	Non applicable	Non applicable	Non applicable	NON	Arrêt hypo Arrêt avant hypo	Non applicable
Mémoire du récepteur	30 jours	60 jours	90 jours	120 jours	90 jours	90 jours

Les avantages du port d'un capteur de glucose sont :

- Prévenir les hypoglycémies pendant et après une AP par anticipation de la variation glycémique avant l'AP permettant un correctif préventif, par détection plus précoce des hypoglycémies pendant l'AP permettant un correctif adapté.
- Prévenir les hypoglycémies nocturnes après une AP grâce à un algorithme (43).
- Meilleure correction et gestion plus précoce des hyperglycémies par analyse de la cinétique

Le but des alarmes est de prévenir le patient de l'imminence d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie afin qu'il puisse la gérer le plus précocement et efficacement possible.

L'analyse rétrospective des courbes permet de mettre en place pour une prochaine AP

- un protocole d'adaptation des doses d'insulines avant, pendant et après l'AP,
- un protocole d'alimentation avant, pendant et après l'AP,
- un protocole de resucrage

La principale limite à l'utilisation d'un capteur lors d'une AP est le délai de 10 minutes entre le taux de glucose mesuré en interstitiel et celui en capillaire.

Les inconvénients sont l'encombrement et l'absence de prise en charge financière.

(D'après les recommandations de la SFD) (42).

8. Les objectifs glycémiques

Les objectifs de la prise en charge du DT1 sont la prévention des complications aiguës ou chroniques.

La méta-analyse de Fullerton et al.(2014)(44) a repris l'ensemble des études comparant le traitement standard à un traitement intensif chez des DT1. L'instauration d'un traitement intensif visant une HbA1c < 7% conduit à une diminution du risque de rétinopathie de 73%, de néphropathie de 44% et de neuropathie de 65%. Les chiffres de l'étude DCCT (Diabetes Complications Clinical Trial) (45) vont dans le même sens. Le suivi de la cohorte de l'étude DCCT avec l'étude EDIC (46) (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) retrouve une persistance de l'amélioration des complications micro-vasculaires à plus de 9 ans de suivi, alors que les chiffres glycémiques étaient similaires au groupe contrôle.

L'étude UKPDS retrouve également l'amélioration des complications micro-vasculaires de 25% dans le groupe traitement intensif au bout de 10 ans de suivi chez des patients diabétiques de type 2(47).

L'étude ACCORD retrouve à la fin des 3,7 années de suivi une HbA1c moyenne à 6,4% dans le groupe traitement intensif versus 7,5% dans le groupe contrôle. L'arrêt prématuré de l'étude était en lien avec une augmentation de la mortalité dans le groupe insulinothérapie intensive, les hypoglycémies majorées ont été évoquées comme cause à cette augmentation de mortalité (48).

A la fin de l'étude ADVANCE, l'HbA1c moyenne était de 6,3% dans le groupe traitement intensif versus 7% dans le groupe contrôle, avec une diminution significative de 10% de la survenue d'évènements micro-vasculaires en particulier en lien avec la diminution de la micro-albuminurie dans le groupe traitement intensif (49).

Concernant les complications macro-vasculaires, la cohorte EDIC (46) retrouve une diminution du risque d'infarctus du myocarde non mortels, d'accidents vasculaires cérébraux ou de mortalité cardiovasculaire de 57% dans le groupe traitement intensif, à distance du suivi : à plus de 9 ans de l'étude DCCT (45).

L'étude VADT a obtenu une différence plus importante d'HbA1c entre les deux groupes que les deux autres études : le groupe traitement intensif avait une HbA1C à

6,9% et le groupe contrôle : 8,5%. Le critère principal (critère composite de complications cardiovasculaires) n'a pas été atteint. Il a été noté une tendance à l'augmentation des décès cardiovasculaires dans le groupe traitement intensif (50).

La prévention des complications chroniques est basée sur l'obtention d'un équilibre glycémique se rapprochant le plus possible de la normale. La prise en charge doit cependant permettre le maintien d'une vie sociale, professionnelle et familiale.

a) La glycémie capillaire

Ainsi, les recommandations établies après la publication de l'étude Diabetes Control and Complications Trial (DCCT(45)) renaient les valeurs de glycémies capillaires suivantes :

- Avant les repas : 70 à 120 mg/dl
- En post prandial : 2 heures après le repas : < 180 mg/dl.

Mais ces chiffres ne permettant pas d'assurer une vie sociale, professionnelle ou familiale normale du fait du nombre d'hypoglycémies augmenté, ont dû être modifiés.

Dans les études ACCORD et ADVANCE, on retrouve une association entre les hypoglycémies et l'augmentation de la mortalité (48)(49).

Les recommandations de l'HAS et de la SFD concernant les objectifs glycémiques chez les patients DT1 ne sont pas détaillées contrairement à celles chez les patients DT2, et se rapprochent des recommandations de l'ADA.

L'ADA a modifié ces recommandations en 2015 puis plus récemment en 2017 afin de limiter les hypoglycémies et retient, pour les adultes (à l'exception des femmes enceintes) :

- Glycémie capillaire avant les repas : 80-130 mg/dl
- Glycémie capillaire après les repas : < 180 mg/dl

b) L'hémoglobine glycosylée (HbA1c)

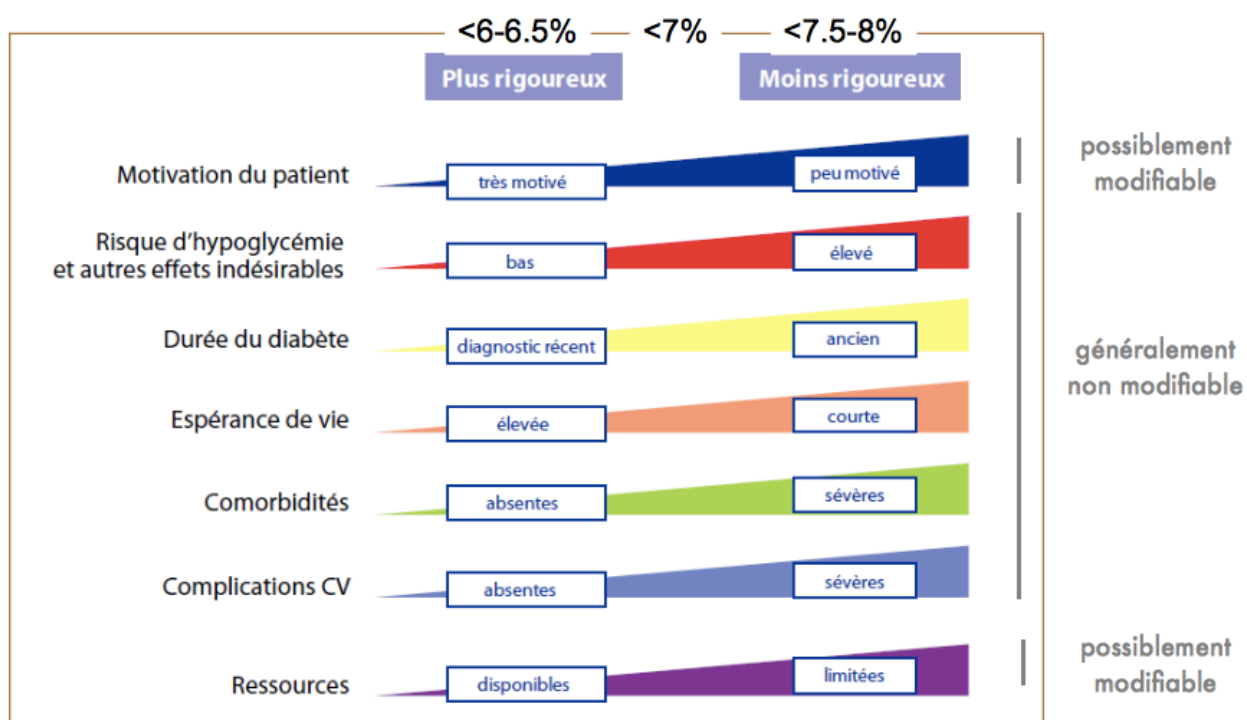
L'hémoglobine glycosylée est un dosage réalisé afin d'évaluer l'équilibre glycémique sur les 3 derniers mois.

En effet, il s'agit d'une mesure de la glycosylation d'une protéine accessible qui permet d'extrapoler la glycémie moyenne sur les 3 derniers mois, les globules rouges ayant une durée de vie de 90 jours (51).

Les recommandations de l'HAS et de l'ADA sont l'obtention d'une HbA1c < 7% sans hypoglycémie (52). Si des variations glycémiques sont trop importantes, les recommandations élargissent l'objectif à 7,5%.

Ces objectifs doivent être personnalisés et être obtenus en l'absence de complications liées au traitement telles que les hypoglycémies.

Figure 8 : Recommandations personnalisées pour l'objectif d'HbA1c, SFD, 2015.



L'HAS recommande de réaliser une HbA1c tous les 6 mois si l'objectif est atteint et 4 fois par an si le diabète est déséquilibré, HAS 2014(53).

9. Le contrôle des autres facteurs de risque cardiovasculaire (FDRCV)

a) Contrôle du bilan lipidique

L'HAS recommande l'introduction d'une statine en prévention secondaire ou chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, avec un objectif thérapeutique de LDL cholestérol (LDLc) <1g/l. Un risque cardiovasculaire élevé est défini par une atteinte rénale et/ou au moins deux des facteurs de risque suivants : âge (homme > 50 ans

et femme > 60 ans), antécédents familiaux de maladie coronarienne précoce, tabagisme actif, hypertension artérielle, HDL cholestérol <0,4g/l, albuminurie.

Chez les patients à risque cardiovasculaire faible ou modéré : la cible est définie selon le nombre de FDRCV. D'après l'actualisation de la prise en charge du diabète de type 1 de l'HAS en 2014(53).

b) Contrôle de la pression artérielle

La prise en charge initiale anti hypertensive doit être basée sur les règles hygiéno-diététiques.

Mais lorsque la pression artérielle reste > 140/90mmHg au cabinet médical et retrouvée également lors d'une mesure ambulatoire de la pression artérielle (MAPA), un traitement antihypertenseur doit être initié. La cible thérapeutique à atteindre est 140/85mmHg.

En cas d'atteinte rénale, une cible de pression artérielle systolique < 130mmHg est recommandée.

Les médicaments à privilégier sont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion et les antagonistes du récepteur de l'angiotensine 2, en évitant le double blocage du système rénine angiotensine aldostérone. D'après l'actualisation des recommandations de l'HAS en mars 2014 (53).

c) Le sevrage tabagique

Les recommandations de sevrage tabagique qui s'appliquent aux patients DT1 sont similaires à celles de la population générale (53).

d) La prévention du risque thrombotique

L'introduction d'un traitement par ASPIRINE 75 ou 160mg ne doit être effectuée qu'en prévention secondaire (53).

B. Définitions : activité et inactivité physiques, sédentarité

1. Activité physique (AP)

L'AP est définie comme tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques entraînant une augmentation de la dépense énergétique par rapport à la dépense énergétique de repos (54). L'AP regroupe l'ensemble des activités qui peuvent être pratiquées dans différents contextes avec quatre principaux domaines de pratique : le travail, les déplacements, les activités domestiques et les loisirs. Ces derniers incluent l'exercice, le sport et l'AP de loisirs non structurée (55)

L'AP est le plus souvent quantifiée en termes de MET (Metabolic Equivalent Task) c'est-à-dire d'équivalent métabolique, sachant qu'un MET correspond à la dépense énergétique d'un sujet au repos assis (= 3,5 ml d'oxygène/kg/min ou environ 1 kcal/kg/h).

Différentes intensités d'AP sont ainsi définies :

1,6 MET \leq activités de faible intensité < 3 METs

3 METs \leq activités d'intensité modérée < 6 METs

6 METs \leq activités d'intensité élevée < 9 METs

Activités d'intensité très élevée \geq 9 METs.

2. Les différents types d'AP(55)

a) Activités développant l'aptitude cardio-respiratoire (endurance)

La capacité cardio-respiratoire, également appelée endurance aérobie, se traduit par l'aptitude à maintenir des exercices prolongés, continus ou intermittents.

L'efficacité des activités développant l'endurance est jugée sur l'évolution de variables physiologiques (consommation maximale d'oxygène : VO_2max) mesurées au cours d'épreuves fonctionnelles : des AP d'endurance peuvent augmenter la VO_2max de 10 à 30 %(56)

Les exercices qui développent l'endurance sont des activités qui mobilisent une masse musculaire importante et qui doivent être maintenus sur de longues durées : marche rapide, course à pied, marche nordique, cyclisme, natation, etc. Ces activités seront proposées en définissant pour chacune d'entre elles la durée, la fréquence et l'intensité de pratique.

Des études récentes ont également montré que ces exercices physiques réalisés à haute intensité, sur de courtes durées, entrecoupés de périodes de récupération, et répétés (High Intensity Intermittent Training, HIIT), avaient des effets aussi marqués sur l'amélioration des capacités cardio-respiratoires que des exercices d'intensité moindre et maintenus beaucoup plus longtemps. Cette modalité de pratique est associée à une réduction du temps consacré à l'AP (57)(58).

b) Activités développant les fonctions musculaires : force et puissance musculaire

La force musculaire est définie comme la capacité à développer une tension contre une résistance et la puissance musculaire résulte d'une interaction entre la force développée et la vitesse de contraction.

Les fonctions musculaires (force, puissance) sont sollicitées, voire développées, par le travail musculaire lors des activités de la vie quotidienne (montées et descentes d'escaliers, levers de chaise, ports de charges, etc.) ou lors de séances dédiées (utilisation du poids du corps ou de bracelets lestés, de bandes élastiques, d'appareils spécifiques, etc.).

L'aptitude à développer de la force avec l'entraînement spécifique dépend de l'état initial des fonctions musculaires, du type d'exercices réalisés, de leur fréquence, durée, intensité et de l'âge des sujets. Elle augmente de 25-30 % sur une période de 6 mois de pratique d'un entraînement dédié (59).

c) Activités d'équilibre

L'équilibre permet d'assurer le maintien de postures contre la gravité, en dynamique ou en statique. Son importance est fondamentale pour la réalisation de tous les mouvements de la vie quotidienne. Chez les sujets avançant en âge, le maintien de l'équilibre contribue fortement à la prévention des chutes et au maintien de l'autonomie.

3. Inactivité physique et comportement sédentaire

Le terme « inactif » (inactivité physique) caractérise un niveau insuffisant d'AP d'intensité modérée à élevée, c'est-à-dire inférieur au seuil d'AP recommandé pour la santé (60).

La sédentarité (ou comportement sédentaire) est définie comme une situation d'éveil caractérisée par une dépense énergétique proche de la dépense énergétique de repos en position assise ou allongée (60).

C. Réponses aux différents types d'exercices et d'entraînement

1. La Réponse cardio-ventilatoire aux différents types d'exercice

a) L'AP en endurance

La capacité aérobie se mesure le plus souvent par la consommation maximale d'oxygène. La méthode de référence permettant d'évaluer la capacité aérobie est la réalisation d'une épreuve d'effort incrémentale avec enregistrements cardiaque et ventilatoire des échanges gazeux. Ceci permet l'évaluation de la consommation d'oxygène tout au long de l'exercice et lorsque celui-ci est maximal.

La consommation d'oxygène (VO_2 , en litre par minute) est dépendante de plusieurs facteurs selon la relation suivante :

$$VO_2 = Qc \times D(a-v)_{O_2}$$

Avec : Qc : le débit cardiaque en litre / minute et $D(a-v)_{O_2}$: différence artérioveineuse en oxygène.

Le débit cardiaque est dépendant de la fréquence cardiaque (FC) en nombre de contractions myocardiques par minute et du volume d'éjection systolique du ventricule gauche (VES, en millilitre) selon la formule : $Qc = VES \times FC$

La différence artérioveineuse en oxygène est définie selon la formule suivante :

$$D(a-v)_{O_2} = CaO_2 - CvO_2$$

Avec : CaO_2 : contenu artériel en oxygène = $1,34 \cdot Hb \cdot SaO_2 + 0,003 \cdot PaO_2$

Et CvO_2 : contenu veineux en oxygène = $1,34.Hb.SvO_2 + 0,003.PvO_2$

Avec Hb : hémoglobine en g/dl ; SaO_2 : saturation artérielle en oxygène % ; PaO_2 : pression artérielle en oxygène en mmHg ; SvO_2 : saturation veineuse en oxygène % ; PvO_2 : pression veineuse en oxygène en mmHg.

La pression artérielle en oxygène et la saturation en oxygène dépendent de la fonction ventilatoire et des échanges gazeux alvéolo-capillaires.

La capacité d'extraction de l'oxygène au niveau musculaire dépend de la compétitivité d'affinité entre l'hémoglobine et la myoglobine. Elle dépend également de la quantité de mitochondries intra cellulaires musculaires et de leur fonction.

L'entraînement en endurance induit des adaptations des différents facteurs de la capacité aérobie :

- 1) L'amélioration de la fonction cardiaque : par une augmentation de 13% du volume d'éjection systolique et par l'augmentation de l'amplitude de la fréquence cardiaque à l'exercice (conséquence d'une fréquence cardiaque de repos diminuée par l'entraînement). (61). La méta analyse de Lundby et Montero (2015), a recherché le facteur responsable de l'augmentation de la VO_2 max après entraînement : il existe une corrélation entre l'augmentation du débit cardiaque et l'augmentation de la VO_2 max, alors que la majoration de la différence artério veineuse après entraînement n'est pas corrélée à l'augmentation de la VO_2 max (62).
- 2) L'amélioration de la fonction pulmonaire est controversée : Certaines études rapportent une augmentation de la capacité vitale forcée (CVF), du volume expiratoire maximal de la première seconde (VEMS), du débit expiratoire de pointe, mais sans modification du rapport de Tiffenau : $VEMS / CVF$. Varsha Akhade et al. (2014) (63). A l'inverse d'autres études ne retrouvent pas de corrélation entre l'entraînement et l'amélioration des paramètres ventilatoires. Ces différences s'expliquent en partie par l'hétérogénéité des populations étudiées et des caractéristiques de l'entraînement (64).

b) L'AP à haute intensité intermittente (High Intensity Intermittent Training : HIIE)

La pratique d'un entraînement avec des exercices physiques réalisés à haute intensité, sur de courtes durées, entrecoupés de périodes de récupération, et répétés (High Intensity Intermittent Training, HIIT), augmente plus la VO_2 max qu'un exercice d'intensité modérée. L'étude de Gormley et al., (2008), retrouve une majoration de la VO_2 max après 6 semaines d'entraînement à différentes intensités en comparaison au groupe contrôle (65). Lorsque l'intensité de l'exercice était proche de la VO_2 max initiale, on retrouve une amélioration de la VO_2 max finale de 7,2mL/min/kg en comparaison au groupe contrôle, 4,8mL/min/kg pour une intensité élevée et 3,4ml/min/kg pour une intensité modérée (66).

Gibala et al.(2012) retrouvent une augmentation de la biogénèse mitochondriale au cours d'un entraînement fractionné à haute intensité, entraînant une majoration de la capacité oxydative des cellules musculaires (67). Cette augmentation de la biogénèse mitochondriale est liée à l'activation de PGC 1 alpha (peroxysome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha), principal régulateur de la biogénèse mitochondriale musculaire.

2. La réponse métabolique et hormonale aux différents types d'exercice

a) Exercice de faible à moyenne intensité

Lors d'un exercice de faible à moyenne intensité, il existe une augmentation de la consommation musculaire de glucose en lien avec :

- L'augmentation de l'apport d'insuline aux cellules musculaires par augmentation du débit sanguin local, ceci induisant la translocation des transporteurs GLUT4 insulino-dépendants et le transfert de glucose vers le secteur intra cellulaire musculaire,
- L'augmentation de la sensibilité du récepteur musculaire à l'insuline,
- Et aussi une augmentation de la translocation des transporteurs GLUT4 insulino-indépendants (vésicules de GLUT4 sensibles à l'AMPK) par ces mécanismes : la consommation intra cellulaire de l'ATP (et la diminution du ratio ATP/AMP qui active l'AMPkinase), la production de NO, l'augmentation du calcium

intracellulaire, l'étirement des fibres musculaires dans le cas d'une contraction excentrique.

Chez un sujet non diabétique, la glycémie est maintenue au cours d'un exercice par l'augmentation de la production hépatique de glucose, favorisée par la diminution de l'insulinémie (via l'action inhibitrice du système nerveux sympathique sur les cellules du pancréas) (60) d'une part, et par l'activation des hormones de la contre-régulation (Duclos IJSM 2008(68)) :

- Les catécholamines sont sécrétées dès de faibles intensités d'exercice (40% de VO_2 max) et augmentent de façon exponentielle avec l'intensité de l'exercice. Cette sécrétion peut être initiée avant le début de l'exercice et sa sécrétion majorée en cas d'exercice entraînant une appréhension, une peur ou une pression psychologique. A faible intensité d'exercice, l'adrénaline a un effet lipolytique, elle inhibe la sécrétion insulinaire et active la sécrétion de glucagon. La noradrénaline stimule la production hépatique de glucose.
- Le glucagon, augmente rapidement sous l'effet de la stimulation adrénergique, de la diminution de la concentration en insuline et de la baisse de la glycémie.
- La sécrétion de l'hormone de croissance (GH) débute dès 10 minutes d'exercice et dès une intensité très faible (20% de la VO_2 max) et augmente de façon proportionnelle avec l'intensité de l'exercice, le mécanisme impliqué est l'inhibition du tonus somatostatinergique hypothalamique (mécanisme saturable : qui atteint son maximum à 80% de VO_2 max) (68). La sécrétion de GH est stimulée par l'augmentation de la température corporelle, la déshydratation, la chute de la glycémie, l'augmentation de la concentration plasmatique en lactate (activation de la néoglucogenèse), la stimulation catécholaminergique et la libération de beta endorphines. La sécrétion de GH permet de maintenir la néoglucogenèse hépatique et la lipolyse sur le long terme (68).
- Le seuil d'activation de la sécrétion de cortisol est une intensité de 60% de la VO_2 max, et ne débute qu'à partir d'une heure d'exercice. Cette stimulation a lieu en réponse à la baisse de la glycémie, aux variations de volume et osmolarité plasmatiques, à la variation de la pression artérielle, à la diminution des réserves énergétiques et à l'activation catécholaminergique (68).

-

b) Exercice de forte intensité

Lorsqu'un exercice est effectué à haute intensité, la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes est majorée, induisant une augmentation de la glycémie.

- La sécrétion d'adrénaline débute dès 40% de VO_2 max puis augmente proportionnellement à la durée et à l'intensité de l'exercice. Au cours d'un exercice bref et intense la concentration plasmatique d'adrénaline peut augmenter d'un facteur 2 à 4 et celle de noradrénaline d'un facteur 5 à 10. Dans ces conditions, la forte libération de glucose par le foie excède les capacités de consommation du glucose par le muscle, d'où l'effet hyperglycémiant - transitoire et relatif - des exercices brefs et intenses. L'adrénaline stimule la glycogénolyse musculaire et hépatique (68).
- Les sécrétions de GH et cortisol sont aussi stimulées.

Chez les sujets ayant une tolérance au glucose normale, la glycémie revient à la normale dans les minutes qui suivent l'arrêt de l'exercice (68).

c) En post exercice

Période post exercice : chez le sujet sain comme chez le DT2, après l'exercice la captation musculaire de glucose reste augmentée par des mécanismes qui ne dépendent pas de l'insuline (pendant 2h en moyenne) et par des mécanismes insulino-dépendants (persistant jusqu'à 48h après la fin de l'exercice) (68).

Si l'exercice est de durée prolongée, ceci est lié au besoin de reconstituer les réserves musculaires en glycogène (augmentation de l'activité de la glycogène synthétase).

Il existe une augmentation de la sensibilité musculaire à l'insuline qui peut durer 24h pour les exercices de durée courte (20 minutes) d'intensité élevée ou proche de l'intensité maximale (c'est le cas des exercices à haute intensité intermittents) (69).

Mais même des exercices aérobies de faible intensité et de durée ≥ 60 minutes augmentent la sensibilité à l'insuline chez les sujets obèses, insulino-résistants.

3. Effets de l'entraînement

L'entraînement en endurance augmente la sensibilité à l'insuline chez le sujet sain ou insulino-résistant, normo glycémique ou DT2. Ces données ont été obtenues aussi bien dans les études transversales (comparant des sujets inactifs à des sujets

entraînés en endurance) que dans les études d'intervention (où des sujets peu actifs ont été soumis à un entraînement). Cette augmentation de la sensibilité à l'insuline (qui se traduit par une consommation de glucose majorée de 30% à 40%) peut se prolonger jusqu'à 48 à 72h après la dernière session d'exercice, ce qui permet d'exclure un effet aigu du dernier exercice réalisé.

L'entraînement en endurance augmente la sensibilité musculaire à l'insuline chez les sujets pré-diabétiques et DT2 en proportion avec la charge totale d'AP hebdomadaire, quelle que soit l'intensité à laquelle l'exercice est réalisé (70). Même une faible charge hebdomadaire (15 minutes d'AP d'intensité modérée 5 fois par semaine) augmente la sensibilité à l'insuline chez l'adulte initialement physiquement inactif (70). Ce sont ceux qui ont au départ l'insulino-résistance la plus importante qui présentent les plus grandes améliorations avec un effet dose-réponse entre la quantité d'exercice et l'augmentation de la sensibilité à l'insuline (70).

Les effets de l'entraînement sur le métabolisme du glucose sont multiples :

- Augmentation de la signalisation post récepteur de l'insuline,
- Augmentation du transport du glucose,
- Augmentation de la capacité oxydative du muscle,
- Augmentation de la densité capillaire et de la vasodilatation NO-dépendante,
- Diminution de la production hépatique de glucose,
- Modification de la composition musculaire (augmentation de la proportion de fibres oxydatives de type I),
- Et, pour l'entraînement de type renforcement musculaire (RM), augmentation de la masse musculaire et donc de la capacité totale à utiliser le glucose.

Tous les types d'entraînement augmentent la sensibilité à l'insuline et de façon équivalente en termes d'efficacité : RM, entraînement en endurance, HIIT. Combiner endurance et des exercices de RM apporte les plus fortes améliorations sur la sensibilité à l'insuline (57).

Enfin, ces effets sont obtenus même sans perte de poids mais sont réversibles avec le désentraînement.

D. Particularités du DT1 au cours de l'exercice musculaire

1. Particularités métaboliques

a) Risque hypoglycémique

Chez le sujet DT1 comme chez le sujet non diabétique, l'exercice musculaire augmente la captation du glucose par les GLUT-4 du muscle squelettique via les trois mécanismes physiologiques décrits au paragraphe C.2.a. (le débit sanguin local, la sensibilité du récepteur à l'insuline et la contraction musculaire). Ces 3 mécanismes permettent donc une augmentation de l'entrée de glucose du sang vers le muscle, où il est utilisé comme source d'énergie pour la contraction à l'exercice.

Si l'insulinémie du sujet non diabétique diminue de façon physiologique dès le début de l'exercice (55), ce qui limite la diminution de la glycémie, dans le cas d'un DT1, l'insuline est d'origine exogène (injection ou pompe) et ne s'adapte pas de façon physiologique une fois administrée(56). Si le DT1 réalise un exercice important (intense – long) au moment où son insuline (souvent celle à action rapide) présente son pic d'action, la présence de concentrations élevées d'insuline dans le sang stimule l'entrée de glucose dans les muscles par les GLUT-4 et inhibe la production hépatique de glucose (néoglucogenèse et glycolyse), induisant un risque d'hypoglycémie. Le risque hypoglycémique à l'exercice est accentué chez les patients sujets à des épisodes hypoglycémiques antérieurs répétés. Ces derniers bloqueraient les réponses neuroendocrines (augmentation des catécholamines et du glucagon), l'activité du système nerveux sympathique au niveau musculaire, et la réponse métabolique (lipolyse et cinétique du glucose) à l'exercice (58).

Le risque hypoglycémique peut perdurer en post-exercice en raison de (paragraphe C.2.c):

- L'amélioration de la sensibilité des récepteurs musculaires à l'insuline induite par la contraction, qui peut continuer jusque 24h après l'exercice, surtout s'il était intense et de durée prolongée,
- La déplétion des réserves de glycogène hépatiques (surtout après des exercices longs et intenses type 1h à 75% de la consommation maximale d'O₂) (59)

- Une moindre capacité du patient à repérer la diminution glycémique car la réponse adrénérgique à l'hypoglycémie peut être atténuée après un exercice (69)(71).

b) Risque hyperglycémique

L'hyperglycémie pré exercice est souvent associée à une insulïnémie trop faible pour les besoins du moment. Il semble néanmoins qu'il faille une imprégnation suffisante en insuline pour que les trois mécanismes stimulant la translocation des GLUT-4 se déclenchent efficacement à l'exercice. Brun et al.(2012) ont montré que la glycémie diminuait à l'exercice d'intensité modérée (30 minutes à 50% de la puissance maximale aérobie théorique) et que cette diminution était d'autant plus importante que la glycémie de départ était élevée, mais ceci uniquement à condition que l'insulïnémie de départ ne soit pas trop faible ($>25 \mu\text{U/mL}$)(72).

A côté de cela, l'exercice, surtout lorsqu'il est intense, ou stressant (comme en compétition), augmente la sécrétion d'hormones hyperglycémiantes (catécholamines pour les exercices brefs et intenses, puis glucagon, cortisol et GH si l'exercice se prolonge) (73).

Au total, la carence relative en insuline ainsi que la sécrétion des hormones hyperglycémiantes peuvent conduire à l'aggravation de l'hyperglycémie pour les exercices intenses ou intermittents (72). S'il existe une hyperglycémie préexistante (le plus souvent dans un contexte de déséquilibre du diabète), les hormones hyperglycémiantes contre-régulatrices produites à l'exercice physique (surtout s'il est intense ou stressant), peuvent favoriser l'apparition ou l'aggravation d'une cétose (70). Ces hormones s'ajoutent à l'insulïnémie faible pour stimuler la lipolyse. Les acides gras arrivant en excès au foie sont transformés en acétylcoenzyme A. Ce dernier, alors en excès, ne sera pas suffisamment pris en charge par le cycle de Krebs : en effet la production du précurseur de ce cycle, l'oxalo-acétate, est ralentie par l'inhibition de la glycolyse hépatique.

2. Particularités cardiorespiratoires et musculaires

Lors de l'exercice physique les systèmes cardiorespiratoire et vasculaire doivent s'adapter pour assurer l'apport en O_2 et en substrats énergétiques au muscle squelettique actif. Plusieurs étapes de l'apport en O_2 au muscle squelettique pourraient être affectées par le DT1, en particulier par l'intermédiaire de l'hyperglycémie chronique.

a) La fonction cardiaque

Le principal mécanisme des cardiopathies non ischémiques retrouvées chez les patients diabétiques est la dysfonction ventriculaire gauche diastolique avec diminution de la réserve contractile (74).

De plus, la neuropathie cardiaque autonome par dénervation parasympathique provoque des hypotensions orthostatiques et une tachycardie (75)(76).

Ces altérations myocardiques n'ont pas de lien avec la durée d'évolution du diabète ni l'équilibre (77) et sont en partie responsables d'une altération de la capacité fonctionnelle à l'effort (78)(79).

b) La fonction pulmonaire

A cause de leur vaste réseau vasculaire et de leur richesse en collagène et élastine, les poumons sont susceptibles d'être exposés aux perturbations liées à la glycation non enzymatique (64). Ces perturbations peuvent se traduire par une moindre élasticité du tissu pulmonaire, une augmentation des distances de diffusion alvéolo-capillaire (par exemple par augmentation de l'épaisseur des membranes et de la perméabilité endothéliale) et une diminution du volume capillaire pulmonaire. Ainsi, quelques travaux rapportent une diminution des volumes pulmonaires ou des anomalies de la diffusion alvéolo-capillaire du monoxyde de carbone et/ou d'azote au repos ou après un exercice maximal (80)(81), d'autant plus chez les patients mal équilibrés (82). Néanmoins, la présence possible de ces anomalies chez les patients mal équilibrés ne semblent pas se répercuter sur la saturation artérielle en O₂ et le contenu artériel en O₂, donc le transfert alvéolo-capillaire de l'O₂, même à l'exercice maximal, probablement en raison d'une certaine compensation par la plus forte affinité de l'hémoglobine pour l'O₂ lorsqu'elle est glyquée.

c) La fonction musculaire

Au niveau du muscle actif, quelques études suggèrent un apport sanguin compromis au cours de l'exercice musculaire, notamment en cas de mauvais équilibre du diabète (HbA1c >8%)(83). L'hyperglycémie chronique pourrait altérer la fonction endothéliale de manière précoce, c'est-à-dire avant les signes cliniques de micro-angiopathie, compromettant alors l'augmentation de la perfusion musculaire locale et/ou de la répartition du flux sanguin musculaire entre zones nutritives et non nutritives à l'exercice (83).

Il se peut également que l'insulino-résistance périphérique joue un rôle dans ces problèmes de vasodilatation puisque l'action vasodilatatrice (NO-dépendante) (84) de l'insuline est cruciale pour augmenter le débit sanguin musculaire local, à l'effort(85). La déficience en C-peptide ou en L-Arginine (substrat pour la synthèse du NO) pourrait également être impliquée dans ces troubles de la vasodilatation (86).

Enfin l'extraction de l'O₂ par le muscle actif est réduite à l'exercice intense en cas de niveau d'HbA1c élevé (83). Ceci pourrait s'expliquer en partie par une capacité de dissociation de l'oxyhémoglobine réduite lorsque l'hémoglobine est glyquée. D'autre part, une altération de la capacité d'utilisation de l'O₂ par les mitochondries pourrait aussi jouer un rôle : l'hyperglycémie, induite en seulement 8h d'arrêt de traitement à l'insuline chez des patients DT1, diminue la transcription de gènes codant pour diverses enzymes impliquées dans l'oxydation mitochondriale des substrats, probablement via l'induction d'un stress oxydant (87). De plus, la typologie musculaire du DT1 pourrait s'orienter préférentiellement vers une activité glycolytique, en comparaison des sujets sains de même niveau d'aptitude aérobie, en cas de mauvais contrôle glycémique (88).

3. Conséquences sur les performances

Les résultats des travaux ayant mesuré la VO₂max lors d'un test incrémental exhaustif et dans lesquels les témoins non diabétiques sont appariés aux sujets DT1 sur le niveau d'AP (ou au moins, le niveau d'AP est précisé et est *a posteriori* comparable entre les 2 groupes comparés) montrent le plus souvent une diminution de la consommation maximale en oxygène chez les DT1. Dans l'étude de Brazeau et al.(2012)(89), il est mis en évidence que pour un même niveau d'AP, évaluée par le port d'un ArmBand, les DT1 ont une VO₂ peak plus faible que les sujets non diabétiques : 33,2ml/kg/min versus 37,4ml/kg/min respectivement, chez les hommes ; 24,8 ml/kg/min versus 29,6ml/kg/min chez les femmes. Ils retrouvent également que les patients diabétiques de type 1 ayant des complications liées au DT1 ont une VO₂ peak plus faible que les diabétiques sans complications.

E. Les bénéfices de l'AP

1. Les bénéfices de l'AP dans la population générale

a) Les bénéfices de l'AP sur la mortalité

La pratique régulière d'une AP diminue la mortalité toute cause chez les sujets sains, de 30% en moyenne par rapport aux sujets physiquement inactifs (en analyse multivariée, indépendamment de tous les facteurs de risque) (90)

La méta analyse de Samitz et al.(2011)(91) a étudié le bénéfice de la pratique d'une AP à différentes intensités dans la population générale. Les résultats sont en faveur d'une diminution du risque de mortalité pour la pratique d'une AP d'intensité modérée à élevée de 150 min par semaine de 7 à 14% et de 26% pour une pratique de 300 minutes par semaine.

La quantité minimale d'AP d'intensité modérée pour obtenir cet effet est de 15 minutes de marche d'intensité modérée tous les jours (diminution la mortalité précoce de 14%), chaque tranche de 15 minutes rajoutée jusqu'à 100 minutes par jour générant une diminution supplémentaire du risque de mortalité toute cause de 4%, chez les sujets en bonne santé comme chez ceux présentant déjà une pathologie chronique (diabète, obésité, hypertension) (92). Et si on tient compte de l'indice de masse corporelle (IMC), 20 minutes d'AP d'intensité modérée quotidiennement permettent de diminuer la mortalité de 16 à 30 % : -30% chez les sujets d'IMC normal et -16% chez les sujets obèses (93).

Les bénéfices retrouvés dans la population générale sont retrouvés également chez les personnes plus âgées. En effet, récemment, après un suivi de 13 ans d'une population de plus de 65 ans, Llamas-Velasco et al. (2016) retrouvent une diminution du risque de mortalité toute cause de 36% pour une AP de faible intensité, 39% pour une activité modérée et 52% pour une AP d'intensité élevée(94).

Enfin, ces bénéfices sur la mortalité sont retrouvés chez les patients atteints de pathologies chroniques.

Dans le cadre des pathologies cardiovasculaires, chez les patients en post infarctus du myocarde, la pratique d'une AP régulière diminue la mortalité cardiovasculaire. En effet, la méta-analyse de Heran et al.(2011) retrouve une diminution du risque de mortalité cardiovasculaire après 12 mois de suivi par réadaptation cardiaque

(pratique d'une AP et amélioration des habitudes de vie) de 26% en comparaison aux patients inactifs(95). Dans les suites d'un accident vasculaire cérébral, Naci et al.(2015) ont réalisé une méta-analyse qui retrouve que la prise en charge par AP réduit la mortalité de 91% en comparaison à la prise en charge par anticoagulants, et de 90% en comparaison aux antiagrégants plaquettaires(96).

Plusieurs travaux ont démontré que l'AP démarrée après le diagnostic de cancer diminue significativement la mortalité globale, la mortalité par cancer et le nombre de récurrences du cancer du sein, du colon ou de la prostate. Les données récemment publiées portant sur l'impact de l'AP dans sept cohortes prospectives de femmes porteuses d'un cancer du sein non métastasé(97)(98), six cohortes de patients ayant un cancer colique non métastasé (99) et trois cohortes de patients ayant un cancer de la prostate non métastasé (100) suivis plusieurs années après la fin du/des traitement(s) retrouvent une association entre l'AP démarrée après le diagnostic du cancer et une diminution du risque relatif de décès par ce cancer mais aussi lié à d'autres causes. Ce gain de survie en cas de pratique de l'AP au décours des soins pour cancer existe en analyse multivariée intégrant les facteurs pronostiques classiques du cancer considéré.

b) Les bénéfices de l'AP sur la morbidité

En prévention primaire, la pratique d'une AP régulière diminue le risque de développer la plupart des pathologies chroniques, incluant celles dont la prévalence ne cesse d'augmenter car principalement liées à notre mode de vie (« maladies chroniques non transmissibles » : obésité, DT2, maladies cardiovasculaires, certains cancers).

L'expertise récente de l'ANSES (Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité) a fait la synthèse bibliographique des effets de l'AP en prévention primaire. Pour cette raison, nous limiterons ce paragraphe aux effets de l'AP sur la prévention du DT2.

En effet, chez des sujets à risques métaboliques élevés de développer un DT2 (intolérants au glucose), la méta-analyse de Smith et al.(2016) retrouve une diminution du risque de diabète de type 2 de 26%, lors de la pratique d'une AP régulière de plus de 150 minutes par semaine, en comparaison aux patients physiquement inactifs(101).

En prévention secondaire et tertiaire, l'AP fait partie de la prise en charge de la plupart des pathologies chroniques (102). Compte-tenu de la thématique de cette thèse, nous nous limiterons aux maladies cardio-vasculaires (car le diabète s'accompagne d'un sur-risque cardio-vasculaire) et au diabète (paragraphe suivant).

La méta-analyse de D.Darden et al.(2013)(103) a étudié les dernières publications concernant la pratique d'une AP en prévention secondaire des pathologies cardiovasculaires. Que ce soit dans un contexte de pathologie coronarienne, d'insuffisance cardiaque, d'AVC ou d'AOMI, la pratique d'une AP régulière diminue la mortalité et les complications associées à ces pathologies. Parmi les patients atteints de coronaropathie, il a été prouvé que l'AP diminue la progression de la pathologie et se trouve être la pierre angulaire de la réadaptation cardiaque. Une méta analyse de 34 essais randomisés recherchant l'efficacité d'une réadaptation cardiaque basée sur la pratique d'une AP dans les suites d'un infarctus du myocarde retrouve une diminution du risque de récurrence d'infarctus, une diminution de la mortalité cardiaque et de la mortalité toute cause chez les patients pratiquant une AP en comparaison aux patients inactifs. Ces bénéfices sont probablement en lien avec la modulation des voies de signalisation impliquées dans le remodelage cardiaque ainsi que les effets de l'AP sur les facteurs de risque cardiovasculaires. Chez les patients insuffisants cardiaques, la pratique d'une AP régulière est associée à une amélioration des capacités fonctionnelles et participe à la réduction du nombre d'hospitalisations et de la mortalité toute cause. (104)

2. Les bénéfices de l'AP chez le diabétique

a) Les bénéfices de l'AP chez le diabétique de type 2

(i) Sur l'équilibre glycémique

La pratique d'une AP améliore l'équilibre glycémique. Umpierre et al. (2011) ont réalisé une méta-analyse afin de rechercher les effets de la pratique d'une AP encadrée, de type endurance ou renforcement musculaire sur l'équilibre glycémique. Les résultats montrent que la pratique d'une AP encadrée induit une diminution de l'HbA1c de 0,67% chez les diabétiques de type 2. La pratique d'une AP, quel que soit le type, pendant plus de 150 minutes par semaines induit une diminution de l'HbA1c de 0,89%. Ceci en comparaison aux patients inactifs (105).

La méta-analyse réalisée par Snowling et al.(2006) montre que la pratique d'une AP en endurance ou en résistance améliore le contrôle glycémique aigu : glycémie à jeun, glycémies post prandiales, sensibilité à l'insuline et l'insulinémie à jeun(106).

(ii) Sur les facteurs de risque cardiovasculaires

Chez les patients diabétiques de type 2, la pratique d'une AP améliore les autres facteurs de risque cardiovasculaires. Dans l'étude précédemment citée de Snowling et al.(2006), ils retrouvent une amélioration des chiffres de pression artérielle lors de la pratique d'une AP en endurance ou combinée (endurance + résistance) (106).

L'AP en endurance associée à pratique en résistance améliore le HDL cholestérol. L'endurance améliore la triglycéridémie. Ces résultats restent controversés selon les études.

(iii) Sur la condition physique

Les effets de la pratique d'une AP régulière sur la condition physique des diabétiques de type 2 ont été démontrés par la méta-analyse de Zanuso et al., 2009, la VO_2 max est amélioré chez les diabétiques de type 2 pratiquant une AP en endurance (107). La méta-analyse réalisée par Boulé et al., 2001, retrouve également une amélioration de la VO_2 max de 11,8% dans les groupes pratiquant une AP (sessions de 49 minutes en moyenne, 3,4 sessions par semaine, entre 50 et 75% de VO_2 max), alors qu'une diminution de 1% de la VO_2 max était constatée chez les patients contrôles (108).

(iv) Sur les complications du diabète

Chez les diabétiques de type 2, le respect des recommandations de 150 minutes d'AP par semaine, diminue les complications liées au diabète.

Concernant les complications macro-vasculaires : la pratique d'une AP diminue la mortalité cardiovasculaire de 44%, le risque d'accident vasculaire cérébral de 36% et d'amputation du membre inférieur de 69% (109).

Concernant les complications micro-vasculaires : la pratique d'une AP chez le diabétique de type 2 diminue le risque de neuropathie distale de 29%, mais augmente le risque de rétinopathie diabétique proliférative de 65%(109). Ces résultats sont expliqués par l'étude de Praidou et al. (2016), qui ont recherché une

corrélation entre la quantité d'AP pratiquée et le degré de sévérité de la rétinopathie chez des patients diabétiques de type 2. L'AP est diminuée chez les patients atteints de rétinopathie diabétique (RD) sévère et proliférative en comparaison aux patients atteints de RD minime ou contrôles (110).

Une séance d'AP peut augmenter l'excrétion urinaire d'albumine momentanément. Mais n'affecte pas la fonction rénale sur le long terme. L'AP a montré des effets bénéfiques sur la progression de la néphropathie diabétique chez le rat diabétique. Ghosh et al (2009) et Tufescu et al.(2008)(111)(112).

Blomster et al.(2013) a démontré pour la première fois les mêmes effets chez les Hommes(113). Aussi, Chen et al., (2015) ont démontré la diminution du risque d'insuffisance rénale de 29% lors d'une pratique d'AP régulière sans notion de perte de poids (109).

b) Les bénéfices de l'AP chez le diabétique de type 1

(i) Effets aigus

L'AP en aérobie chez le sujet DT1 entraîne une baisse de la glycémie lorsqu'il est débuté en normoglycémie. Et ce d'autant plus si l'AP est prolongée. Alors que lorsqu'elle est débutée en hyperglycémie, l'AP aérobie est hyperglycémisante.

Les études cherchant à éviter les hypoglycémies liées à l'AP en aérobie, en endurance et prolongée, ont réussi à montrer que l'alternance d'AP en endurance avec une AP brève et intense diminuait le risque hypoglycémique pendant et l'heure qui suivait l'AP.(114)(115) (116)(117)(118)

Les hypothèses évoquées sont la sécrétion d'hormone de contre régulation noradrénaline et adrénaline stimulant la sécrétion hépatique de glucose ; l'augmentation de la concentration de lactate sanguin, inhibant l'action de l'insuline sur le captage musculaire du glucose et servant de substrat pour la néoglucogénèse hépatique ; l'augmentation de GH à la récupération précoce stimulant la glycogénolyse hépatique et inhibant le captage du glucose.

(ii) Effets chroniques

Il a été démontré que l'AP et l'entraînement ont un effet bénéfique sur le contrôle glycémique à moyen et long terme s'expliquant par la répétition d'AP ayant un effet aigu hypoglycémiant et par l'augmentation de la sensibilité à l'insuline. En effet,

l'augmentation de la masse musculaire, de sa capacité oxydative et de sa capillarisation et la diminution de la masse grasse concourent à la diminution de l'insulino-résistance. (119)

Ces effets bénéfiques sont controversés car l'amélioration du contrôle glycémique attendue dépend également de la capacité des patients à gérer les variations glycémiques et les modifications des doses d'insuline en regard (120).

Ainsi la méta-analyse de Tonoli et al. (2012) montre que l'entraînement aérobie diminue légèrement mais significativement l'HbA1c, en particulier lorsque l'entraînement dure plus de 3 mois et lorsque des recommandations alimentaire ou insuliniqes y sont associées (en cas de déséquilibre initial HbA1c >8%) (121).

F. Les freins à la pratique d'une AP chez les DT1

Brazeau et al.(2009) ont évalué quelles étaient les barrières à la pratique d'une AP chez les patients diabétiques de type 1. Pour cela ils ont créé un questionnaire comprenant 12 items, en réponse à la question : « qu'est-ce qui vous empêche de pratiquer une AP régulière » : (questionnaire BAPAD1 (Barriers to physical activity in DT1)). Les 12 items étaient : la perte de contrôle de leur diabète, la peur de l'hypoglycémie, la peur d'être fatigué, la peur d'une blessure, la peur de faire un infarctus du myocarde, la sensation d'avoir une mauvaise condition physique, le fait d'être diabétique, la peur de l'hyperglycémie, un problème de santé autre que le diabète, les conditions climatiques, la localisation du lieu d'entraînement, leur emploi du temps.

Leurs résultats révèlent que le premier frein à la pratique d'une AP est la peur de l'hypoglycémie. Les freins suivants sont : les difficultés en lien avec leur emploi du temps, la peur de la perte du contrôle de leur diabète et la perception d'une faible condition physique. Par contre, le fait d'avoir un accompagnant et d'avoir eu une éducation sur la pathologie et son traitement diminuaient ces freins(89).

Ces freins diffèrent de ceux retrouvés dans la population générale qui sont liés au manque de temps, à la difficulté d'accès à leur lieu d'entraînement, au coût et au manque de motivation.

G. L'adaptation thérapeutique

Les recommandations américaines concernant la conduite à tenir autour d'une AP chez le patient DT1 ont été revues en 2016 par l'American Diabetes Association (ADA) (Colberg et al., 2016) (37).

Un exercice doit autant que possible être anticipé et la glycémie doit être contrôlée par un hémoglucotest avant son début. Un objectif de glycémie de 90- 250mg/dl avant l'exercice est recommandé.

Les adaptations peuvent porter sur deux points : l'insulinothérapie et/ou la nutrition.

1. La nutrition

Pour une AP en endurance d'intensité modérée, si le patient est à jeun ou à distance d'un repas, il pourra réaliser un resucrage préventif (10-15g de glucides) afin de limiter le risque hypoglycémique pendant l'exercice.

Lorsque ces AP sont réalisées rapidement après une injection d'insuline rapide, un resucrage préventif plus important (50-60 grammes de glucides) pourra être effectué (37).

2. L'insulinothérapie

a) Chez le patient DT1 utilisant une pompe à insuline.

- Si l'exercice peut être anticipé, une réduction du bolus d'insuline rapide du repas précédent doit être envisagée.
- Si l'exercice n'est pas anticipé, un resucrage ainsi qu'une réduction du débit d'insuline basale peuvent être effectués dès le début de AP.

Pendant l'exercice un contrôle régulier de la glycémie capillaire permet d'ajuster le débit d'insuline basale administrée : une diminution jusqu'à l'arrêt complet de la pompe peut être nécessaire afin de limiter le risque hypoglycémique tout au long de l'AP.

La diminution et l'ajustement du débit de base en période de récupération peut être nécessaire (37).

b) Chez un patient utilisant un schéma insulinique par multi injections en stylo.

Les modifications de l'insuline lente sont plus difficiles à prévoir.

- Si l'exercice est anticipé, de même, le patient pourra diminuer la dose d'insuline rapide injectée au repas précédent.
- Si l'exercice n'est pas anticipé, un contrôle régulier des glycémies capillaires permettra tout au long de l'AP d'ajuster l'apport en glucides.

La dose d'insuline lente injectée dans les suites d'un exercice devra être adaptée. La diminution de la dose d'insuline lente permettra de diminuer le risque hypoglycémique nocturne(37).

3. Autres mesures

Le patient DT1 veillera à ne pas injecter l'insuline dans les zones musculaires actives lors de l'AP : la libération sous cutanée de l'insuline peut être modifiée. En effet, une augmentation de l'absorption peut être observée si l'insuline est injectée proche des muscles squelettiques en activité lors de l'exercice.

Le risque hypoglycémique d'un patient diabétique de type au cours d'une AP en endurance d'intensité modérée peut être prévenu par la réalisation d'un court exercice d'intensité maximale avant l'effort et pendant l'effort.

Le port d'un capteur de glucose interstitiel : mesure du glucose interstitiel en continu peut aider à l'ajustement plus précis des doses (37).

H. La variabilité glycémique VGI

1. Définitions

Les complications liées au diabète sont directement en lien avec les mécanismes suivants : la glycation importante et accélérée des protéines, l'induction d'un stress oxydatif et la dysfonction endothéliale (122), qui sont activés par trois composantes majeures du déséquilibre glycémique : l'hyperglycémie chronique à jeun, post prandiale et les variations glycémiques rapides des nadirs aux pics.

2. Les méthodes d'évaluation de la VGI

a) La moyenne et la déviation standard

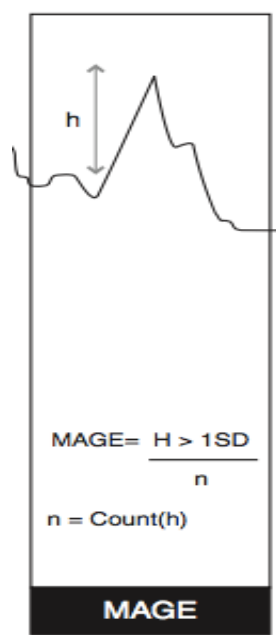
La déviation standard (SD) prend en compte l'ensemble des glycémies, et prend donc en compte l'ensemble des oscillations glycémiques qu'elles soient mineures ou majeures. La déviation standard décrit une dispersion des valeurs glycémiques plutôt que les excursions glycémiques.

Les valeurs de déviation standard sont de 30 à 50mg/dl pour les patients les mieux équilibrés et de 50 à 80 mg/dl pour les patients les plus instables. (123)

b) Le MAGE : Mean Amplitude of Glycemic Excursion

Il s'obtient en calculant la moyenne arithmétique des excursions glycémiques en hypoglycémie et en hyperglycémie. Les valeurs glycémiques inférieures à une déviation standard sont exclues du calcul. La valeur finale du MAGE est indépendante du niveau glycémique, puisque seul le différentiel est pris en compte.

Sa valeur normale chez un patient diabétique est comprise entre 20 et 60mg/dl. Plus la valeur est haute plus l'instabilité glycémique est grande. (123)

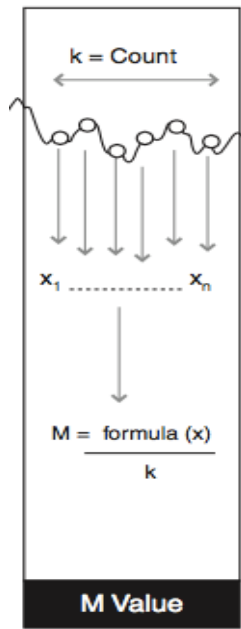


D'après Hill et al. 2009 (124)

c) L'indice M (M value ou Mv)

Il consiste en une transformation logarithmique de la glycémie à partir d'une valeur de référence idéale de glycémie. La transformation logarithmique est appliquée à toutes les valeurs de glycémies puis la moyenne est calculée.

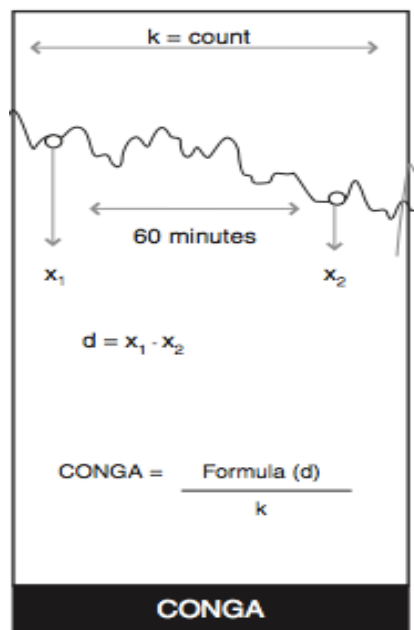
Une valeur de l'indice M entre 0 et 18 est représentative d'un bon contrôle glycémique, entre 18 et 31, d'un mauvais contrôle glycémique, alors qu'une valeur supérieure à 31 représente un déséquilibre du diabète. (123)



D'après Hill et al. 2009(124)

d) Le CONGA : Continuous overlapping net glycemic action

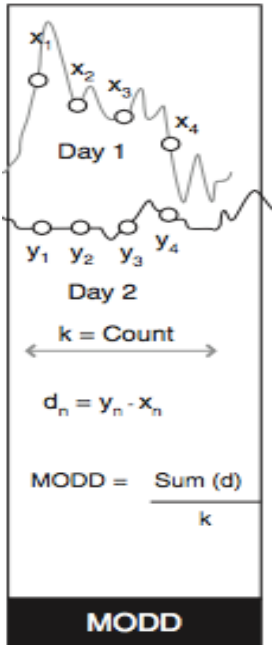
Il s'agit de la déviation standard des différences entre l'observation de la glycémie à un temps t et l'observation n heures avant. Par exemple le CONGA 1 et le CONGA 2 correspondent à la déviation standard de la différence de glycémie observée à un temps t et la glycémie observée au temps $t - 1$ heure et $t - 2$ heures respectivement. (123)



D'après Hill et al. 2009(124)

e) Le MODD (Mean Of Daily Differences)

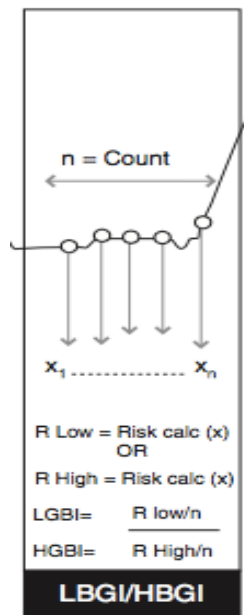
Il permet d'apprécier les variations inter journalières. Le calcul repose sur la différence absolue entre les deux valeurs de glycémie mesurées au même moment, à 24 heures d'intervalle. (123)



D'après Hill et al. 2009(124)

f) Le LBGI (Low Blood Glucose Index)

Il permet d'apprécier le risque de survenue d'hypoglycémies sévères. Il s'agit d'attribuer à chaque valeur de glycémie un niveau de risque glycémique où la valeur de 20mg/dl correspond au niveau maximum de risque : 100 et où la valeur de 110mg/dl correspond au risque glycémique minimum : 0. Le calcul du LBGI est obtenu par la moyenne des valeurs glycémiques transformées. Une valeur de LBGI < 2,5 témoigne d'un risque faible d'apparition d'épisodes hypoglycémiques sévères, > 5 témoigne d'un risque élevé et entre 2,5 et 5 intermédiaire. (123)



D'après Hill et al. 2009(124)

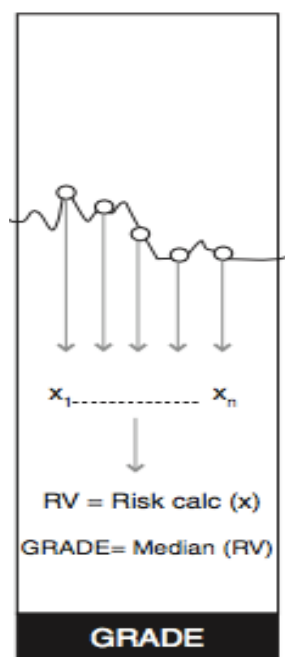
g) Le MIME (Mean Indices of Meal Excursions)

Il évalue les excursions glycémiques post prandiales. Le niveau de référence correspondant au début de la prise alimentaire et ensuite trois éléments de calcul sont utilisés :

- Délai d'obtention du pic glycémique post prandial ΔT . Valeur normale : 45 ± 5 min.
- Delta de la glycémie entre la valeur pré et post prandiale ΔG . Valeur normale : 39 ± 3 mg/dl.
- Retour au niveau de glycémie pré prandial : une heure après l'apparition du pic glycémique post prandial RB. Valeur normale : $90 \pm 15\%$.(123)

h) Le GRADE (Glycemic Risk Assessment Diabetes Equation)

Evalue le risque hyper ou hypoglycémique d'un profil glycémique. (123)



D'après Hill et al. 2009 (124)

3. Valeurs normales

Aucun de ces scores n'est considéré comme le Gold Standard pour évaluer en pratique clinique la VGI. Les experts internationaux ont conclu que la dérivation standard était la méthode la plus utilisée et la mieux comprise en pratique (125). L'étude multicentrique de Zhou et al. 2009 a permis de déterminer les valeurs normales de la VGI dans la population non diabétique (126).

Gude et al. 2016 ont étudié la répartition de la variabilité glycémique chez des sujets diabétiques et non diabétiques, et ont cherché les éventuels déterminants démographiques et d'habitudes de vie. Ils n'ont pas retrouvé de différences de la répartition de la VGI entre les hommes et les femmes. Les seules associations retrouvées étaient l'âge et la consommation d'alcool de plus de 140 g par semaine.

A noter que dans cette étude, réalisée dans une population comprenant 12% de diabétiques, aucun des scores étudiés (dérivation standard, MAGE, MODD et CONGA 1) n'était influencé par la pratique d'une activité physique (127).

4. Complications

L'hyperglycémie à jeun a été identifiée comme facteur de risque majeur de complications micro et macro angiopathiques (128). De la même façon, il a été retrouvé que l'hyperglycémie post prandiale était un puissant prédicteur de risque cardiovasculaire (Etudes DECODE et DIS)(129)(130), de rétinopathie, de neuropathie mais pas de néphropathie. (128) (129) (131)

Il a été démontré que les hypoglycémies provoquent une activation du système sympathique, ainsi la décharge adrénérgique provoque une poussée hypertensive et est potentiellement arythmogène. La pose d'holter glycémique et cardiaque chez des patients DT1 a révélé la survenue de troubles du rythme au décours d'hypoglycémies d'intensité modérée (132). Les hypoglycémies sont au même titre que les hyperglycémies responsables d'une augmentation des marqueurs de l'inflammation.

Brownlee and Hirsch (2006) ont évoqué que d'autres facteurs glycémiques que l'HbA1c contribuaient au développement des complications diabétiques. (133) En effet, le rôle de la variabilité glycémique dans l'induction d'un stress oxydatif a été étudié par Monnier et al.(2006), chez les DT2 : la VGI est directement corrélée à l'élimination urinaire de $\text{PGF2}\alpha$ ($r=0,86$ $p<0,001$), fort indicateur de l'activation d'un stress oxydatif systémique et ceci n'était pas en lien avec la moyenne glycémique.(134) Ceci n'a pas été confirmé chez les DT1.

En 2006, Kilpatrick et al. ne retrouvent pas de relation entre la VGI (évaluée par la dérivation standard de la glycémie sur 7 points) et la progression de la rétinopathie ou de la néphropathie chez les patients participants à l'étude DCCT (135). Service et O'brien n'ont pas non plus retrouvé d'association entre la variabilité glycémique (évaluée par la SD, MAGE et Mv) et la progression de la rétinopathie (en restreignant l'étude sur les patients dont l'enregistrement des 7 points glycémiques quotidien avait été poursuivi pendant plus de 4 ans).(136) Kilpatrick et al. (2008, 2009) n'ont pas retrouvé de relation entre la VGI (SD et MAGE) et la progression de la rétinopathie, de la neuropathie ou de la néphropathie (toujours dans DCCT) lorsque l'ajustement était fait sur la moyenne glycémique. (137)

Néanmoins, ils ont démontré que la variabilité glycémique était un facteur de risque d'hypoglycémie. (135)

Récemment, Lachin et al. 2017 ont repris les profils glycémiques sur 7 points des patients de l'étude DCCT et ont utilisé une méthode statistique afin d'estimer les glycémies manquantes majorant ainsi la puissance statistique ; et n'ont pas retrouvé de corrélation entre la VGI (SD, MAGE) et le développement des complications micro-vasculaires (sauf pour le Mvalue 90mg/dl et le développement d'une microalbuminurie) après ajustement sur la moyenne glycémique.(138) Néanmoins cette étude utilise les marqueurs de variabilité glycémique : SD, MAGE et Mvalue 90mg/dl. Or, les deux derniers ont été développés initialement avec des données de mesure continue du glucose interstitiel et ne donnent pas les mêmes résultats lorsqu'ils sont calculés avec des mesures ponctuelles. (139)

Pour finir, les études récentes ont largement démontré le rôle de la VGI dans le développement des lésions précoces de rétinopathie. (140)(141)

Ainsi, la VGI est en cause dans le développement de complications du diabète indépendamment de la moyenne glycémique et de l'HbA1c. Elle est également un facteur de risque d'hypoglycémie. Il s'agit donc d'un enjeu majeur dans la prise en charge d'un patient DT1. Son évaluation et la recherche de ses déterminants pourront aider à la prise en charge future des patients.

I. La problématique

Il est maintenant démontré que la pratique d'une activité physique comporte des bénéfices chez les patients DT1, mais dans les faits, elle est limitée par la variabilité glycémique et en particulier par la peur de l'hypoglycémie. Quelques études ont cherché à mettre en évidence cette variabilité glycémique au cours de l'activité physique. La plupart évaluaient la variabilité glycémique lors d'une session unique d'AP, trois seulement l'ont recherché au cours d'AP d'endurance répétées. (142)

Les déterminants de la VGI chez les non diabétiques sont l'âge et la consommation d'alcool. Alors que l'activité physique n'est pas associée à la VGI.

Les facteurs de risque de variabilité glycémique chez les patients diabétiques ne sont pas entièrement élucidés. Ceux évoqués actuellement sont principalement les hypoglycémies sévères dans les mois précédents. (135)

Ces études ne mettent en évidence que les facteurs de risque de variabilité glycémique intrinsèques, c'est-à-dire propres au patient. Après une revue de la littérature, aucune étude ne met en évidence de déterminants de la variabilité glycémique extrinsèques au cours d'une AP. De plus, certains DT1 sont sportifs intensifs et acquièrent une connaissance de leurs besoins glucidiques et insuliniques leur permettant de limiter la variabilité glycémique.

Nous avons donc cherché à mettre en évidence la variabilité glycémique et ses déterminants extrinsèques et intrinsèques au cours d'une activité physique d'intensité modérée à élevée, répétée plusieurs jours de suite. Pour cela, nous avons suivi les cyclistes participant au Grand Tour Orange (Tour Cycliste de 10 jours), qui concerne des DT1 entraînés.

L'objectif principal était de mesurer la variabilité glycémique lors de ce tour cycliste de 10 jours avec des étapes de durée prolongée(8h/jour) mais dont le kilométrage et le dénivelé variaient d'un jour à l'autre.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher les co-facteurs associés à cette variabilité glycémique.

II. METHODES

Etude observationnelle rétrospective à partir de données recueillies lors du suivi médical des participants d'un grand Tour cycliste de 10 jours ayant eu lieu du 3 au 12 septembre 2015 chez des patients DT1.

A. Les patients

1. Mode de recrutement

Le recrutement s'est fait sur la base du volontariat à la suite d'informations délivrées par les associations internationales de patients. Le site internet <http://www.mhealthtour.com/fr/2015> a été créé afin que les patients diabétiques souhaitant participer au Grand Tour puissent s'y inscrire.

2. Critères d'inclusion

Les sujets sont des adultes, âgés de plus de 18 ans, ayant un DT1 depuis au moins un an. Leur HbA1c devait être inférieure à 9% dans les 3 mois auparavant. Ils devaient être affiliés à un régime de sécurité sociale. Les patients ont donné leur accord pour participer à l'étude et ont signé un consentement éclairé.

3. Critères d'exclusion

- Patient ayant des antécédents d'hypoglycémies sévères dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude
- Patient ne percevant pas ses hypoglycémies
- Patient ayant une ou plusieurs complications macro-vasculaires : antécédent connu de cardiopathie ou d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou un antécédent d'accident vasculaire cérébral
- Les patients ayant une ou plusieurs complications micro-vasculaires évolutives : une rétinopathie proliférante évolutive, une insuffisance rénale, un mal perforant plantaire ou une neuropathie autonome
- Les patients ayant une hypertension artérielle mal contrôlée
- Les Femmes enceintes ou susceptibles de l'être

- Les patients présentant une contre-indication à la pratique d'une activité physique intense
- Les patients privés de liberté par décision judiciaire ou administrative, personnes faisant l'objet d'une mesure de protection légale.

B. Intervention

1. L'équipement

Les données ont été collectées par les appareils connectés utilisés par le patient pour le suivi de sa maladie (pompe à insuline, capteur de glycémie, capteur de fréquence cardiaque), pour d'autres, par le médecin responsable du suivi du patient pendant l'exercice au moyen d'un dossier patient électronique.

L'équipement fourni par le Tour était composé de :

- Un cardio-fréquencemètre : permettant le suivi en continu de la fréquence cardiaque.
- Un capteur de glucose en continu : permettant d'obtenir le profil glycémique des coureurs toute la journée et la nuit.
- Un téléphone portable : leur permettant d'entrer les données de leur alimentation, les évènements, les heures de départ et d'arrivée de chaque étape.

2. Détails du Parcours

Le parcours débutait à BRUXELLES, passait par PARIS et se terminait à GENEVE.

La longueur cumulée du parcours était de 1456 km avec 20656 m de dénivelé positif.

(Tableau 3)

Tableau 3 : dates, villes de départ et d'arrivée, cumul des kilomètres effectués, cumul du dénivelé positif effectué, kilomètres et dénivelé de chaque étape.

Jours	Ville de départ	Ville d'arrivée	Cumul km	Cumul dénivelé (m)	km	Dénivelé (m)
3-sept.	Brussels	Cambrai	157	1000	157	1000
4-sept.	Cambrai	Reims	320	2724	163	1724
5-sept.	Reims	Paris	487	4491	167	1767
6-sept.	Paris	Paris	487	4491	0	0
7-sept.	Paris	Troyes	674	6169	187	1678
8-sept.	Troyes	Langres	835	8045	161	1876
9-sept.	Langres	Belfort	1023	10284	188	2239
10-sept.	Belfort	Yverdon-les-bains	1190	13619	167	3335
11-sept.	Yverdon-les-bains	Morzine	1331	17074	141	3455
12-sept.	Morzine	Geneva	1456	20656	125	3582

Les participants ont reçu le détail du parcours sous forme de fiche quotidienne (annexes 1-9) et réalisaient le trajet à leur rythme.

Le 6 septembre, il s'agissait d'une journée de repos dans Paris. Ils étaient libres de se reposer ou de pratiquer une activité physique.

3. Le déroulement des journées

Les patients avaient plusieurs éléments à effectuer tout au long de la journée. (Figure 9).

Au lever : ils devaient réaliser une glycémie capillaire.

Juste avant le petit déjeuner : une prise de la pression artérielle, une mesure du tour de taille, une pesée avec estimation de la composition corporelle par bio impédancemétrie étaient effectuées.

Avant le début de l'étape, ils installaient le cardio-fréquencemètre et réalisaient une glycémie capillaire.

A la fin de l'étape, les coureurs remettaient à l'équipe les différents appareils de mesure : lecteur de glycémie, capteur, téléphone, cardio-fréquence-mètre, pompe à insuline : afin d'en extraire les données. Ils réalisaient une glycémie capillaire et se pesaient.

Avant et après le dîner, ils réalisaient une glycémie capillaire. Ainsi qu'au moment du coucher.

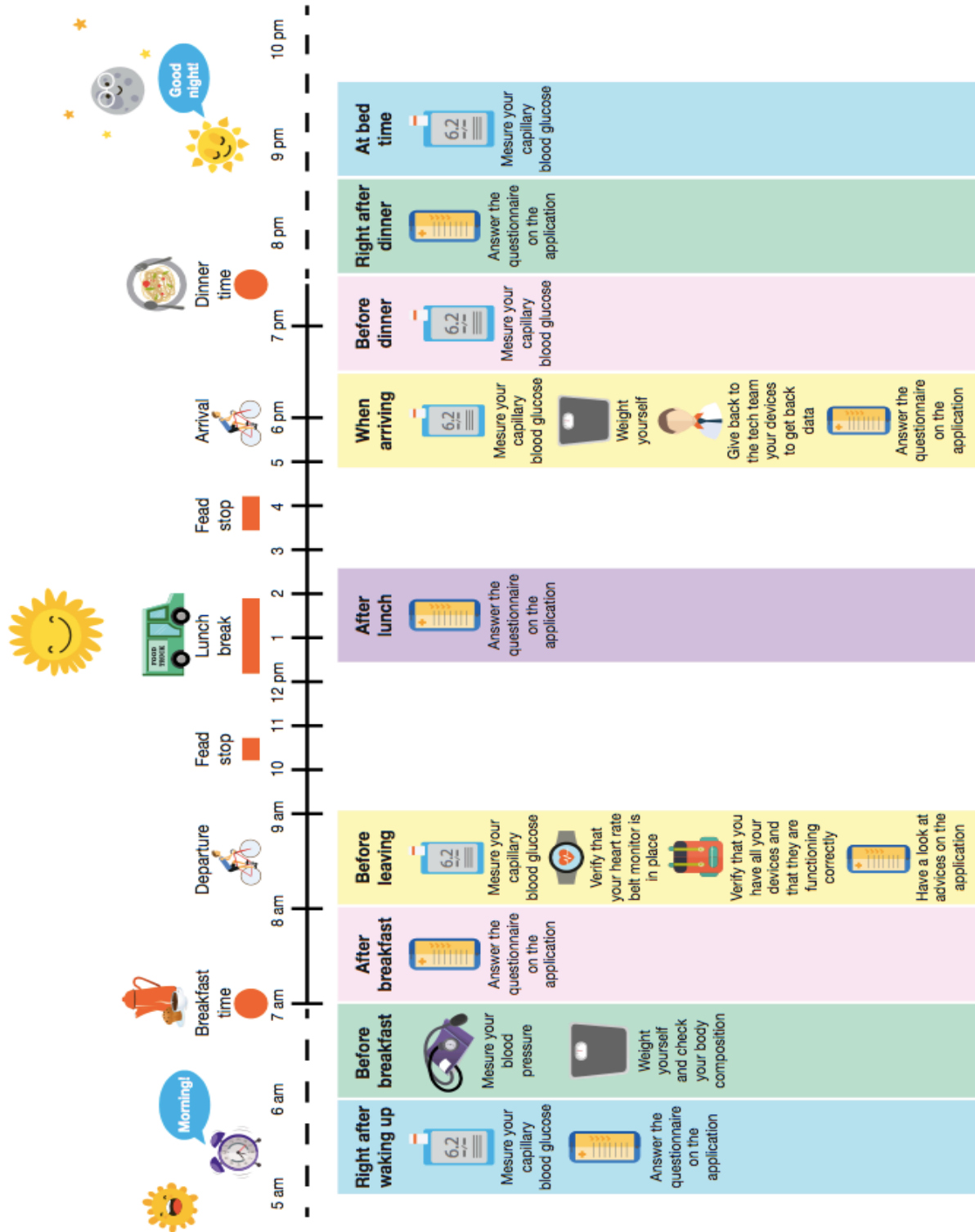
En dehors de ces moments fixes : les coureurs devaient remplir les événements dans le téléphone fourni tels que :

- Les problèmes en lien avec la pompe à insuline ou leurs injections d'insuline.
- Les hypoglycémies avec leur resucrage.
- Les hyperglycémies et leur correctif.
- Les horaires de début de l'étape, des pauses, de fin d'étape.
- Les blessures, les crampes ou autres.
- Événements dans la nuit : insomnies, réveils nocturnes, temps de sommeil, faim, sueurs et autres.

Pendant la journée, ils devaient remplir un tableau quotidien de recueil alimentaire pour chaque repas et chaque collation, soit six potentielles prises alimentaires : le petit-déjeuner, la collation du matin, le déjeuner, la collation de l'après-midi, le dîner, la collation de la soirée. Ils devaient préciser la quantité et le type de chaque aliment consommé : féculent, légume, protéines, matières grasses, laitage, fruit, pain, boisson, sucreries.

Figure 9 : Programme quotidien du recueil des données réalisé par les coureurs.

Daily planning



C. Analyse statistique

1. Les index de variabilité glycémique

Les données de glucose interstitiel obtenues toutes les 5 minutes grâce aux capteurs (Dexcom®) ont été analysées afin de déterminer la variabilité glycémique et le temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie. Ces données ont été analysées par tranches horaires : journées complètes, jours : de 8AM à 22PM et nuits : de 22PM à 8AM.

Nous avons décidé de ne pas tenir compte du premier jour dans nos analyses statistiques car à J1 n=4. Nous avons donc comparé les données de chaque jour avec le deuxième qui est notre valeur de référence

Nous avons utilisé les index suivants : la moyenne avec la déviation standard de la moyenne, le MAGE, l'indice M, le CONGA (cf Introduction, paragraphe H).

2. Calcul du temps passé en hypoglycémie et en hyperglycémie

Grâce aux capteurs de glucose interstitiel, nous avons une estimation de la glycémie toutes les 5 minutes.

Nous avons pris comme valeurs d'hypoglycémie, de normoglycémie et d'hyperglycémie respectivement : < 70mg/dl, entre 70 et 180 g/dl et >180mg/dl.

3. Effet du dénivelé et du nombre de kilomètre parcourus par jour sur la variabilité glycémique

Nous avons rapporté les résultats de variabilité glycémique à la distance en kilomètre réalisée quotidiennement et au dénivelé.

4. Effet de l'entraînement sur la variabilité glycémique

Nous avons demandé aux participants leur quantité hebdomadaire d'activité physique de faible intensité, d'intensité modérée et de forte intensité afin d'évaluer leur score IPAQ. Ils ont, pour la plupart d'entre eux, effectué un test d'effort avec mesure de la VO₂ max et de la puissance maximale sur ergocycle.

5. Considérations statistiques

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Stata (version 13, StataCorp, College Station US). Les variables quantitatives sont décrites par la moyenne \pm écart-type associé ou la médiane [intervalle interquartile] au regard de leur distribution statistique (normalité étudiée par le test de Shapiro-Wilk) et les paramètres de nature catégorielle par des effectifs et pourcentages associés. Concernant l'analyse de données répétées (dont poids, masse maigre, masse grasse, hydratation, VO_2 , score MAGE, insuline, glycémie, temps passé en HYPOGLYCEMIE, temps passé en NORMOGLYCEMIE, temps passé en HYPERGLYCEMIE, CONGA et M value), le recours à des tests usuels n'est pas approprié de par l'hypothèse d'indépendance des données non vérifiée. Aussi, il a été proposé d'utiliser des modèles mixtes permettant de prendre en compte la variabilité inter et intra sujet (sujet considéré comme effet aléatoire : '*intercept*' et '*slope*') tout en étudiant les effets fixes TEMPS (plus précisément jours), JOUR/NUIT et leurs interactions. La normalité des résidus issus de ces modèles a été étudiée comme décrit précédemment ; quand nécessaire, une transformation logarithmique de la variable dépendante à l'étude a été proposée. Dans un second temps, des analyses multivariées ajustées sur le dénivelé et le nombre de kilomètres ont été réalisées afin d'étudier l'impact de ces variables sur les variables dépendantes décrites précédemment. De plus, le score IPAQ et la VO_2 ont également été considérés comme covariables afin d'étudier la relation entre ces paramètres et les variables dépendantes à l'étude. Ces analyses ont été complétées par l'estimation du coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman, au regard de la distribution statistique. Enfin, au vu des résultats concernant l'interaction TEMPS x JOUR/NUIT, des analyses en sous-groupes pour les données JOUR puis pour celles mesurées au cours de la NUIT ont été réalisées.

Toutes les analyses ont été réalisées en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 0.05 (risque $\alpha=5\%$). S'agissant d'une étude exploratoire, la correction du risque d'erreur de 1^{ère} espèce n'a pas été apportée systématiquement. Comme discuté par Feise en 2002 (*Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? BMC Medical Research Methodology 2002, 2:8*), une attention particulière a été portée à

l'amplitude des différences et non uniquement aux résultats en termes de significativité statistique.

III. RESULTATS

Neuf sujets diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline ont participé au Grand Tour Orange (8 hommes et 1 femme), Européens (1 suédoise, 4 britanniques, 1 suisse, 1 croate, 1 français, 1 hollandais), HbA1c moyenne $7,40 \pm 1,00\%$ [6,00-9,00%]. Les caractéristiques morphologiques sont présentées dans le tableau 4. Leur âge moyen était de $40,50 \pm 9,60$ ans et leur diabète évoluait en moyenne depuis 26 ± 10 ans. Un seul sujet était atteint d'une complication macro-vasculaire (infarctus du myocarde), aucun n'avait de complication micro-vasculaire connue. Il s'agissait de sujets entraînés puisque la VO_2 max moyenne était de $54,5 \text{ ml/kg/min}$ et leur score IPAQ hebdomadaire moyen était de $13176 \text{ MET.min/sem}$.

Un seul sujet a présenté 2 hypoglycémies sévères dans les 6 mois précédant l'inclusion, mais tous ont présenté en moyenne 3 hypoglycémies modérées dans les 6 mois précédant l'inclusion.

Deux sujets prenaient d'autres traitements que l'insuline, l'un, une substitution hormonale thyroïdienne (thyroïdite de Hashimoto) et l'autre une thérapie cardio-protectrice dans les suites d'un infarctus du myocarde (nébivolol, amlodipine, atorvastatine, aliskiren, clopidogrel et un traitement antidépresseur : paroxétine). Ces molécules n'interfèrent pas avec les capteurs de glucose en continu.

Cinq sur neuf avaient un capteur personnel avant l'inclusion dans l'étude (dont 4 Dexcom et 1 d'une autre marque).

Tableau 4 : caractéristiques des sujets (moyenne \pm écart-type [minimum-maximum])

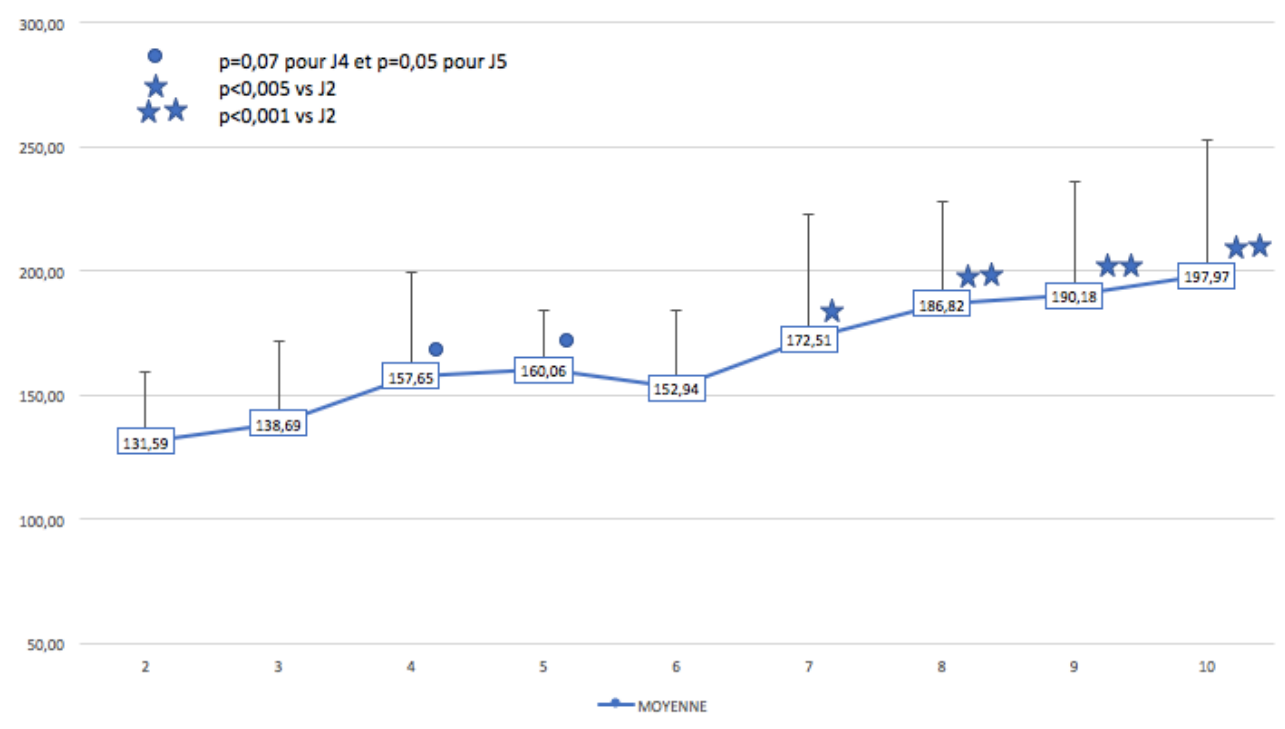
Nombre de sujets	9
H/F	8/1
Age moyen (années)	40,55 \pm 9,61 [26-56]
Durée d'évolution du DT1 (années)	26,00 \pm 10,17 [9-46]
HbA1C (%)	7,41 \pm 1,08 [6,20-9]
IMC (kg/m²)	24,00 \pm 0,97 [22,30-25,30]
Masse maigre à J1 (%)	42,59 [36,60-44,70]
Masse grasse à J1 (%)	17,00 [13,10-24,60]
Circonférence taille (cm)	86,10 \pm 3,20 [80,00-90,00]
Circonférence Hanche (cm)	99,50 \pm 5,31 [88,00-107,00]
VO₂max (ml/kg/min)	54,50 \pm 9,80 [40,00-67,40]
Nb hypoglycémies sévères dans les 6 derniers mois	1 seul sujet : 2
Nb hypoglycémies modérées dans les 6 derniers mois	2,83 \pm 2,12 [1,00-4,00]
Hypoglycémies ressenties	Oui = 8 / Non = 1
Complications stables	Oui = 1 IDM chez un patient
Score IPAQ (MET-min/sem)	13176 \pm 17353 [2187-55695]
Autres médicaments	Substitution thyroïdienne Ttt post IDM
Porteurs de capteur de glucose	Oui : 5 Dexcom : 4 Autre marque : 1

Un seul avait un surpoids modéré. Il n'y a pas eu de modification significative du poids des sujets au cours du Tour ($p=0,66$). L'analyse de la composition corporelle par bio-impédancemétrie montre l'absence de modification significative au cours du temps du poids, de la masse maigre, de la masse grasse et de l'état d'hydratation. Si la composition corporelle est rapportée à la VO_2 , l'analyse montre que plus les sujets sont entraînés et donc avec une VO_2 max élevée avant le Tour, plus ils gagnent en masse maigre ($p<0,001$) et perdent en masse grasse ($p<0,001$).

Par rapport à J2, la moyenne glycémique diurne augmente significativement à partir de J5 jusqu'à la fin du tour J4. (Figure 10).

Figure 10 : évolution de la moyenne glycémique diurne au cours du Tour

Axe horizontal : de J2 à J10



Lorsque l'analyse prend en compte la VO_2 max initiale, on observe une relation significative : plus la VO_2 max est élevée, plus la moyenne glycémique diurne diminue ($p=0,03$).

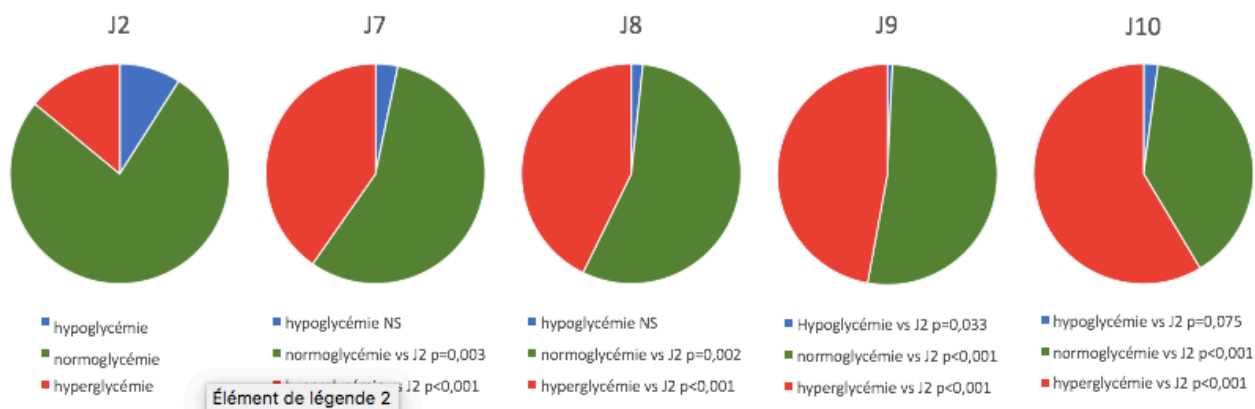
Il existe une relation significative entre la moyenne glycémique des 24h et le nombre de kilomètres parcourus à chaque étape : ainsi plus il y a de kilomètres parcourus lors d'une étape, plus la moyenne glycémique diminue ($p=0,008$).

Le temps passé en hyperglycémie diurne se majore au cours du Tour dès J4 et ce jusqu'à J10 et n'est pas modifié significativement pendant la nuit (Figure 11). Rapporté à la VO₂max initiale, il existe une relation inverse : plus la VO₂max est élevée, moins le temps passé en hyperglycémie diurne est important (p=0,03). De plus, plus le nombre de kilomètres parcourus est élevé, moins le temps passé en hyperglycémie est important (p=0,021).

Le temps passé en hypoglycémie n'est pas modifié significativement au cours du tour. Lorsque nous ajoutons VO₂max comme co-variable, le temps passé en hypoglycémie diurne au cours du temps diminue lorsque la VO₂max initiale est plus élevée. Il existe une tendance à la diminution à J4 et à J6 et des résultats significatifs les jours : J5 puis J7 à J10. Le dénivelé et le nombre de kilomètres parcourus ne jouent pas sur le temps passé en hypoglycémie, on constate néanmoins une tendance à une relation positive entre le temps passé en hypoglycémie et le nombre de kilomètres (p=0,058).

Au total, le temps passé en normoglycémie diurne chute significativement dès J4 et diminue progressivement jusqu'au dernier jour. Cette modification du temps passé en normoglycémie est en lien avec la VO₂max initiale, plus elle est élevée, plus le temps passé en normoglycémie augmente. Il n'y a pas de lien avec le dénivelé ou le nombre de kilomètres parcourus.

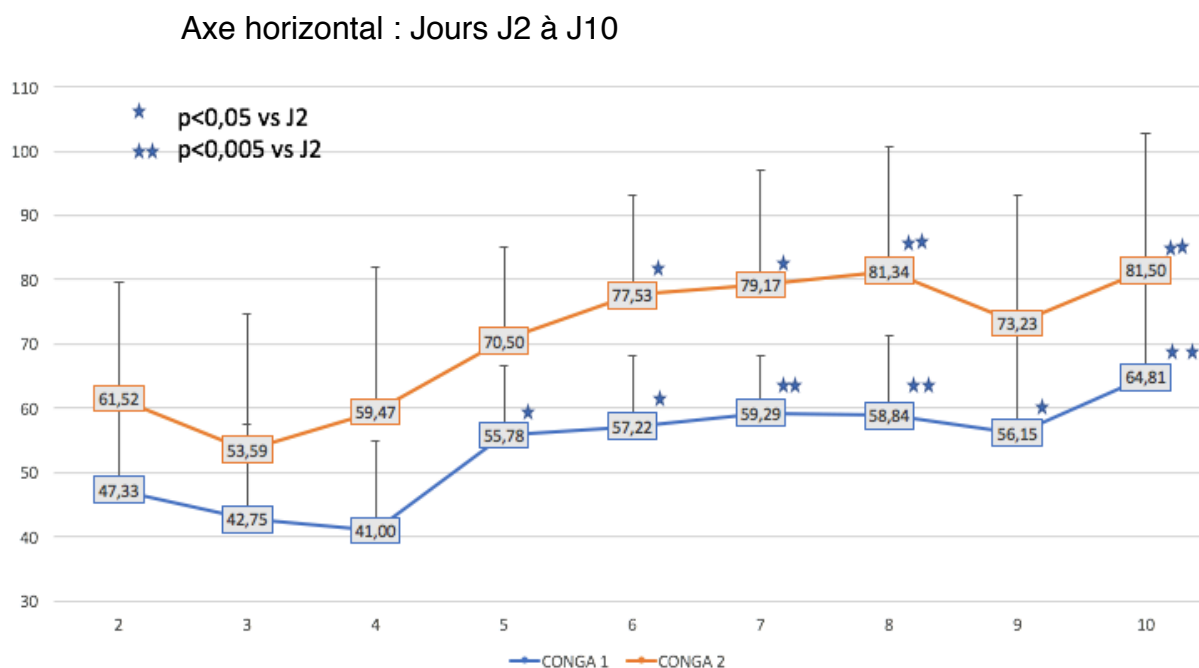
Figure 11 : Evolution des temps passés en hypo-normo et hyperglycémie diurnes au cours du Tour



Le score de variabilité glycémique CONGA 1 se majore significativement à partir de J5 jusqu'à la fin. Lorsque l'on regarde séparément les jours et les nuits, il existe une augmentation significative du CONGA 1 à partir du jour J6 jusqu'à J10 (Figure 12) et à partir de la nuit N6 jusqu'à N9. Quand l'évolution du CONGA 1 est analysée en tenant compte de la VO₂ max de départ, on ne retrouve plus cette augmentation du CONGA 1 au cours du temps, ce qui suggère que plus les sujets sont entraînés (avec une VO₂ max initiale élevée), plus le CONGA 1 des sujets est amélioré. Le dénivelé et le nombre de kilomètres parcourus n'ont pas d'influence sur la majoration du CONGA 1 au cours du Tour.

Le CONGA 2 diurne augmente de façon significative à partir de J6 (figure 12). On ne retrouve aucune modification du CONGA 2 les nuits.

Figure 12: Evolution des scores de variabilité CONGA 1 et 2 diurnes au cours du Tour.



Le score de variabilité MAGE n'est pas modifié au cours du Tour. On retrouve néanmoins une diminution significative du score MAGE plus le dénivelé est important ($p=0,031$).

Le Mv120 diurne est significativement augmenté à partir de J8 ($p=0,006$) (Figure 13) et plus la VO₂ max initiale est élevée, moins le Mv120 est élevé au cours du Tour ($p=0,002$).

Le dénivelé et le nombre de kilomètres parcourus n'ont pas d'effet significatif sur le Mv120.

Le Mv100 est significativement augmenté les journées à partir de J7 jusqu'à J10 (Figure 14). Il existe une relation négative entre la VO₂max antérieure au Tour et le Mv100 : plus la VO₂ max antérieure au tour est augmenté, plus le Mv100 est diminué au cours du Tour : Jour+Nuit ($p=0,026$) et jours ($p=0,004$). Plus le dénivelé est important plus le Mv100 de la journée augmente ($p=0,047$), alors que la relation est inverse pour le nombre de kilomètres parcourus ($p=0,024$).

Figure 13 : Evolution des scores de variabilité Mv100 et Mv120

Axe horizontal : J2 à J10

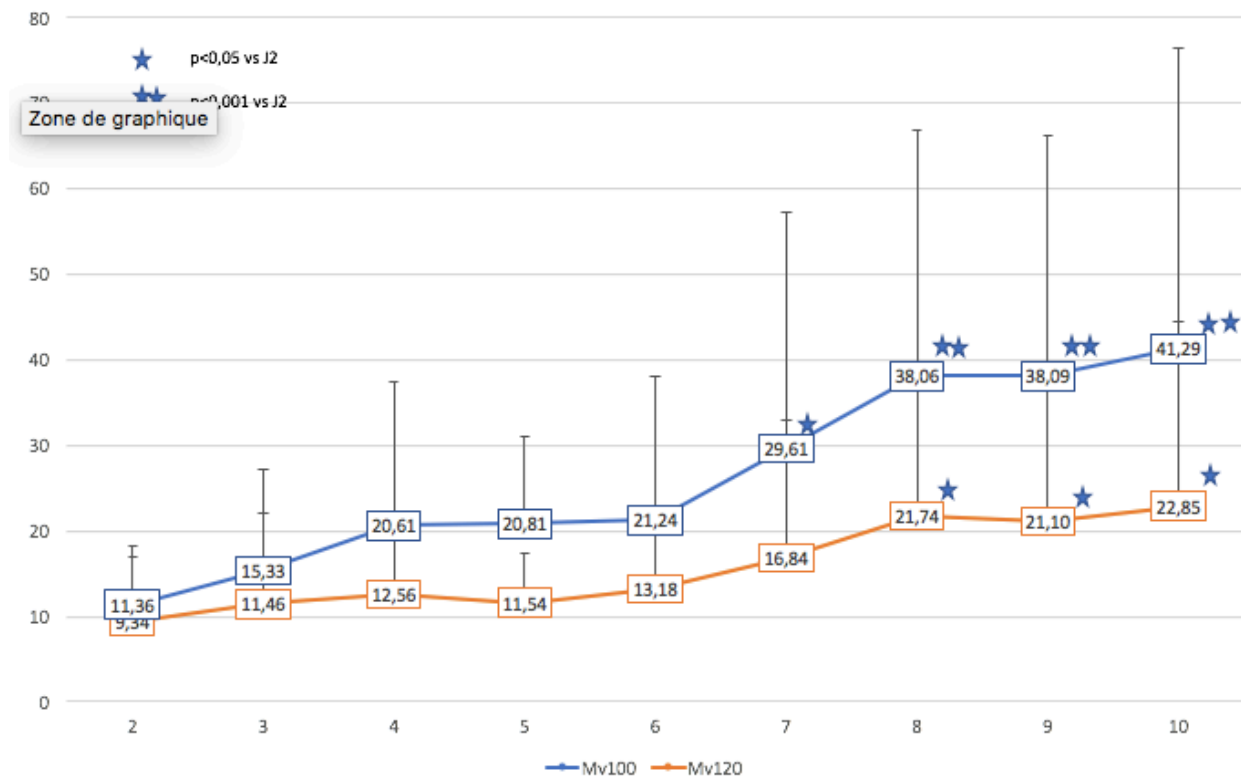
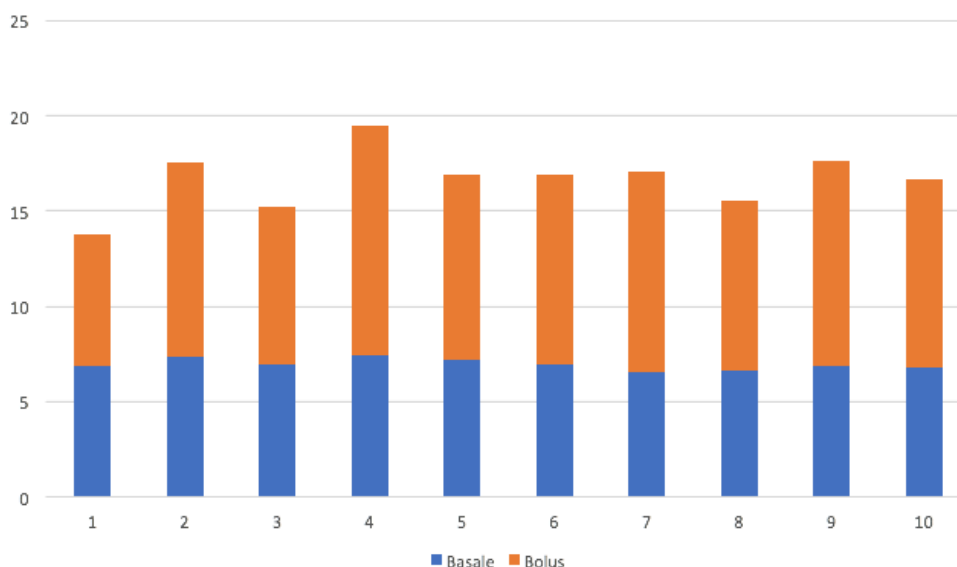


Tableau 5 : tableau récapitulatif des résultats diurnes des paramètres glycémiques analysés. Les Flèches représentent le sens de variation lorsque les résultats sont significatifs. NS= non significatif ; les résultats nocturnes ne sont pas représentés car non significatifs.

	Effet Temps	Covariable dénivélé	Covariable kilomètre	Covariable VO2	Covariable IPAQ
Moyenne glycémique	↑	NS	↓	↓	NS
Temps passé en HYPOGLYCEMIE	NS	NS	NS	↓	NS
Temps passé en NORMOGLYCEMIE	NS	NS	NS	↑	NS
Temps passé en HYPERGLYCEMIE	↑	NS	↓	↓	NS
CONGA 1	↑	NS	NS	NS	NS
CONGA 2	↑	NS	NS	NS	NS
MV100	↑	↑	↓	↓	NS
MV120	↑	NS	NS	↓	NS
MAGE	NS	↓	NS	NS	NS

Les sujets n'ont pas modifié significativement leur dose totale d'insuline au cours du Tour. (Figure 14).

Figure 14 : Evolution des doses d'insuline basale et bolus des 24 heures au cours du Tour.



On retrouve néanmoins une relation inverse entre la dose d'insuline totale injectée et la VO_2 max initiale $p < 0,001$ que ce soit pour les journées complètes, pour les jours et/ou pour les nuits.

Plus le dénivelé est important, plus les coureurs ont augmenté leur dose d'insuline totale $p < 0,001$, alors que lorsque le nombre de kilomètres parcourus dans la journée augmente, les coureurs ont diminué leur dose d'insuline totale $p < 0,001$. Cette modification de dose d'insuline totale n'est pas liée à la modification du débit de base.

Les coureurs augmentent leurs bolus significativement lorsque le dénivelé augmente $p = 0,001$, mais les diminuent lorsque le nombre de kilomètres parcourus augmente $p < 0,001$.

Il existe une relation inverse entre le score IPAQ (ce qui correspond au niveau d'AP total) et la dose d'insuline basale : plus l'IPAQ initial est élevé, plus les coureurs augmentent significativement leur quantité d'insuline basale diurne ($p = 0,003$). Alors que plus la VO_2 max initiale est élevée, plus les coureurs diminuent leur dose d'insuline-bolus ($p < 0,001$) que ce soit pour les journées complètes, pour les jours et/ou pour les nuits.

Tableau 6 : tableau récapitulatif des résultats des doses d'insuline des 24 heures.

Les Flèches représentent le sens de variation lorsque les résultats sont significatifs.

NS= non significatif.

	Effet Temps	Covariable dénivelé	Covariable kilomètre	Covariable VO2	Covariable IPAQ
Insuline TOTALE	NS	↑	↓	↓	NS
Insuline BASALE	NS	NS	NS	NS	↑
Insuline BOLUS	NS	↑	↓	↓	NS

IV. DISCUSSION

Le Grand Tour Orange comprenait 9 étapes de cyclisme (161 km/jour et 2295 m de dénivelé positif par jour en moyenne). La distance totale était de 1456 km et le dénivelé total de 20656 m. L'intensité peut être considérée comme modérée à intense (analyse des paramètres de fréquence cardiaque en cours).

Malgré la demande énergétique importante au cours de ce Tour, les sujets n'ont pas perdu de poids et leur état d'hydratation est resté stable, témoignant d'une adaptation adéquate des besoins aux contraintes nutritionnelles de ce type d'exercice prolongé et répété. Ceci est bien démontré chez les sujets entraînés non diabétiques mais à notre connaissance il n'existe pas d'étude chez les DT1(143). Cependant ces résultats sont modulés par le niveau d'entraînement ($VO_2\text{max}$) : en effet plus les sujets sont entraînés plus ils perdent en masse grasse sans diminuer leur masse maigre. Ceci pourrait s'expliquer par une plus forte capacité à oxyder les lipides (décalage de la valeur du cross-over point avec la capacité aérobie) ce qui permet de retarder l'utilisation du glycogène (144). Les doses plus faibles d'insuline utilisées chez les sujets les plus entraînés peuvent aussi jouer un rôle, favorisant la lipolyse et l'oxydation des acides gras ainsi libérés (145)(142).

Malgré la demande énergétique importante de ce Tour, nous n'avons observé aucune hypoglycémie sévère ni hyperglycémie majeure. Les excursions glycémiques en hyperglycémie n'ont pas provoqué d'épisodes d'acidocétose.

L'analyse du taux de glucose interstitiel en continu montre que le temps passé en hyperglycémie augmente au cours du Tour mais les moyennes glycémiques restent à des valeurs acceptables (moyenne totale= 153mg/dl), la moyenne diurne maximale était celle du 10^{ème} jour (198mg/dl). L'analyse de la dose totale d'insuline, des bolus et de la basale sur 24 heures, sur la période diurne et nocturne ne montre pas de variation significative de la quantité d'insuline injectée au cours du temps. L'explication la plus probable étant l'augmentation des quantités de glucides ingérés au cours du Tour, comme rapporté dans l'étude de Van Dijk et al. (142).

L'augmentation des scores de variabilité glycémique diurnes au cours du Tour est en lien avec une augmentation du temps passé en hyperglycémie diurne, sans modification nocturne et sans augmentation du temps passé en hypoglycémie.

Nous avons choisi d'utiliser différents scores car ils n'évaluent pas les mêmes variations glycémiques. Le score MAGE qui évalue les amplitudes de variations glycémiques dans la journée, n'est pas modifié significativement pendant la durée du Tour, ce qui suggère que l'augmentation de la variabilité glycémique n'est pas due à de grandes amplitudes mais plutôt à de petites variations répétées.

Les Mv 100 et 120 mg/dl, qui évaluent l'écart avec la valeur de référence pré définie (100 et 120 mg/dl respectivement) diminuent avec le degré d'entraînement, ce qui témoigne de l'effet de l'entraînement bénéfique sur la moyenne glycémique et du rapprochement des valeurs des glycémies vers les valeurs cibles 100 et 120 mg/dl.

La différence des résultats entre les scores de VGI utilisés montre la difficulté d'en choisir un comme score de référence. C'est probablement dans ce contexte que les experts Américains ont défini la dérivation standard comme score à préférer car il a comme avantage la facilité d'utilisation et d'interprétation (125).

Les résultats de notre étude sont différents de ceux rapportés dans les deux études effectuées chez des DT1 ayant réalisé des exercices prolongés sur plusieurs jours.

L'étude de Hill et al.(2016), a recherché l'impact du diabète de type 1 sur le contrôle glycémique lors d'un Tour cycliste de 17 jours avec 2 jours de repos chez 7 patients diabétiques de type 1 et 4 sujets contrôles à travers le suivi de la moyenne et la déviation standard de la glycémie, le temps passé en hypoglycémie et le score de risque d'hypoglycémie (LBGI). Ils ont observé une diminution de la glycémie entre les premiers jours du tour et les derniers jours chez les sujets contrôles et les diabétiques de type 1. Ils n'ont pas trouvé de différence significative concernant la déviation standard et le LBGI. (146)

Une autre étude (Van Dijk et al., 2016) dans laquelle la variabilité glycémique a été étudiée pendant 4 jours d'exercice d'intensité modérée : 40 à 50 km de marche par jour sur une durée de 8h chez 9 DT1. Les modifications insuliniques réalisées à l'initiative des patients ont conduit à l'absence de modification du temps passé en hypoglycémie, la glycémie moyenne sur 24h était stable et les glycémies étaient

dans la cible glycémique de la même manière que le jour contrôle. Ils ont utilisé les scores CONGA 1 et 2, qui ont été retrouvés augmentés significativement lors des jours de marche en comparaison avec le jour de repos. Ces résultats contradictoires avec notre étude peuvent s'expliquer par le fait que les sujets étaient en aveugle de leur taux de glucose interstitiel continu et, pour Hill et al., les scores de variabilité étaient a priori peu adaptés à ce type de mesure (142).

Notre étude est la première à évaluer les déterminants extrinsèques de la variabilité glycémique au cours d'un Tour Cycliste de 10 jours.

Nos résultats ne retrouvent pas d'impact du dénivelé sur la variabilité glycémique et les moyennes glycémiques.

Par contre, la diminution du MAGE lorsque le dénivelé augmente est un résultat intéressant. Les amplitudes des excursions dans les hypoglycémies et les hyperglycémies sont ainsi diminuées avec le dénivelé.

Dans l'étude de Van Dijk, il s'agissait d'activité physique modérée à intense : 3,5 METs (marche à 5km/h en moyenne pendant 40 à 50 km) mais nous n'avons pas de notion de l'impact de cette activité physique sur les scores de variabilité glycémique. Nous ne pouvons pas effectuer de comparaison entre les deux activités physiques, néanmoins, selon Ainsworth et al. (2000, 2011), la pratique du cyclisme équivaut à 7,5 METs et lorsque l'effort est réalisé en montagne, il équivaut à 14 METs. Dans notre étude, l'AP était a priori plus intense que dans celle de Van Dijk. Or, l'exercice intense étant généralement hyperglycémiant par la production de catécholamines. Bien que la quantité totale d'insuline n'ait pas varié, l'analyse de l'évolution des doses d'insuline en fonction du dénivelé révèle une augmentation des doses en privilégiant l'augmentation de la rapide lorsque le dénivelé augmente.

Au contraire lorsque le nombre de kilomètres parcourus est important, les sujets ont diminué leur quantité d'insuline totale en privilégiant la diminution des bolus. Il est bien démontré que les exercices en endurance de longue durée et d'intensité modérée induisent une baisse de la glycémie chez les DT1 avec un risque hypoglycémique per et post exercice(72).

Ces résultats révèlent une bonne connaissance de l'évolution des glycémies en fonction du terrain et de l'intensité, et sont en accord avec l'étude de Van Dijk et al.(2016), qui ont montré que les patients augmentaient leur apport en glucides, et diminuaient leur dose journalière d'insuline en privilégiant la diminution des bolus de 49% lors d'une activité physique de type marche en comparaison à la journée de repos.

Les doses d'insulines basales et surtout nocturnes n'ont pas été significativement diminuées au cours du Tour, ce qui est contradictoire avec les données de la littérature. En effet, dans l'étude de Campbell et al.(2013)(147), la modification de l'insuline rapide du repas suivant l'activité physique permettait de limiter le risque hypoglycémique précoce, 4 heures post exercice, mais sans effet sur les glycémies nocturnes. Ainsi, plus de 8 heures après l'activité physique, la diminution de la dose d'insuline rapide ne suffisait pas à prévenir le risque hypoglycémique nocturne. En 2015, les mêmes auteurs ont recherché l'effet de la diminution de la dose d'insuline lente sur les hypoglycémies nocturnes suivant une activité physique. La diminution de 20% de la dose d'insuline lente permet de limiter la survenue d'hypoglycémies plus de 8 heures après l'activité physique, sans pour autant induire d'hyperglycémie (148).

Comparer le comportement des cyclistes du Tour et les recommandations pour une session unique d'exercice permet de montrer que la conduite vis-à-vis de l'insulinothérapie n'est pas la même pour un exercice de 30 minutes ou 1 heure (sur lesquels les recommandations se basent) versus des exercices prolongés (environ 8 heures) et répétés comme l'AP au cours du Tour. La diminution anticipatoire des doses d'insuline avant et après une AP est recommandée (38)(37) contrairement à l'absence de diminution des doses d'insuline dans notre étude. Et surtout cette absence de diminution des doses ne conduit pas à des accidents glycémiques ni à une forte variabilité glycémique chez des sujets entraînés.

D'autres facteurs jouent un rôle probablement important dans ces résultats : les capteurs et le niveau d'entraînement. En effet, les participants du Tour avaient accès à leurs données de capteur de glycémie et ont pu adapter leurs doses d'insuline en temps réel, en comparaison aux autres études précédemment citées où les sujets n'avaient accès qu'à leurs données de lecteur de glycémie. Rappelons que la plupart de nos sujets portaient un capteur de glucose interstitiel personnel avant l'étude, ce

qui limite les changements importants dans l'adaptation des doses entre les activités physiques antérieures au tour et les jours du Tour. En effet, les études effectuées par Battelino et al. (2012), Tamborlane et al. (2008) et Bergenstal et al. (2010), ont montré l'amélioration du contrôle glycémique chez les patients utilisant un capteur de glucose en continu associé au traitement intensif par pompe à insuline, tout en réduisant le nombre d'hypoglycémies versus surveillance standard par lecteur de glycémie. Alors que les résultats de ces études avaient été controversés par le fait que l'amélioration constatée pouvait être en lien avec l'insulinothérapie intensive par pompe à insuline, les études récentes de Beck et al. 2017 et Lind et al. 2017 ont également retrouvé une amélioration de l'équilibre glycémique (évalué par l'HbA1c) chez les patients diabétiques de type 1 porteurs de capteur de glucose en continu traités par insulinothérapie basale bolus par multi-injections, respectivement de -0,6% et -0,43% en comparaison au groupe contrôle. Le temps passé en hypoglycémie était significativement inférieur chez les porteurs de capteurs (glycémie <70mg/dl : 65 min versus 72 min par jour p=0,002) en comparaison au groupe contrôle. (149)(150)

De plus, les participants du Tour étaient entraînés (VO_2 max moyen 54,5ml/kg/min et score IPAQ moyen 13176 MET-min/sem ce qui correspond à 30 h d'activité physique d'intensité modérée par semaine). Rappelons que la VO_2 max reflète la capacité aérobie qui est dépendante pour 60% de la génétique et pour 40% de l'entraînement (pouvant donc être améliorée par celui-ci). Alors que le score IPAQ évalue la quantité totale d'activité physique (loisir, déplacement, travail) en durée et en intensité, sans en évaluer la qualité et donc la performance. De plus ce score est une auto évaluation subjective, souvent surestimée par les sujets et peu reproductible (151).

Nos résultats révèlent un impact bénéfique de l'entraînement sur les scores de variabilité glycémique. Plus un sujet est entraîné (VO_2 max élevée), plus le temps passé en normo glycémie est important et les temps passés en hypoglycémie et en hyperglycémie diminués. Les marqueurs de variabilité glycémique CONGA 1, Mv120 et Mv100 sont également améliorés avec l'entraînement.

Ces résultats se rapprochent de ceux de Singhvi et al. (2014) : une association inverse existe entre la variabilité glycémique (évaluée par le MAGE sur 3 à 5 jours de port d'un capteur) et le VO_2 max mesurée au cours d'un test incrémental chez des adolescents de 14 à 19 ans. Mais cette étude n'évaluait pas l'évolution de la

variabilité glycémique au cours d'une activité physique et les jours de port des capteurs de glucose étaient des jours standard pour les patients (152).

L'amélioration de ces paramètres glycémiques est positivement associée à la modification des doses d'insuline rapide lorsque les sujets sont entraînés (VO_2 max élevée).

Il existe une augmentation des doses d'insuline basale au cours du Tour plus le score IPAQ est élevé. Ainsi plus les sujets ont un niveau d'activité important (il s'agit ici de la quantité de kilomètres parcourus par semaine) meilleure est la connaissance des besoins insuliniques et glucidiques, et donc de la gestion de l'activité physique et sportive permettant ainsi une adaptation des doses d'insuline et une amélioration des paramètres de variabilité glycémique.

Nous ne pouvons pas comparer nos résultats avec ceux des autres études car l'impact de l'entraînement n'a pas été inclus dans les analyses. En effet, dans l'étude de Van Dijk, seul le temps d'entraînement moyen est connu 7,2 h/semaine ce qui témoigne également d'un temps d'entraînement important, mais cette donnée n'a pas été incluse dans l'analyse de leurs résultats.

Les limites de ce travail reposent principalement sur le faible effectif de sujets diabétiques de type 1. Nous avons les données de variabilité glycémique de 23 patients au cours de ce tour mais leurs données d'insuline sont manquantes et nous avons choisi de ne pas les intégrer dans nos résultats. Néanmoins, le nombre de sujets est plus élevé que les études similaires récentes précédemment citées. Une autre limite est le manque de données concernant l'intensité de l'exercice. Un compteur de Watts aurait pu être utilisé afin de définir les variations glycémiques en fonction de l'intensité, mais nous avons pu définir les variations glycémiques en fonction du kilométrage quotidien et du dénivelé, ce qui rend ce travail original. Le manque de données nutritionnelles est également une limite à ce travail car nous constatons une augmentation des glycémies sans lien avec le dénivelé. L'explication la plus probable est l'augmentation de l'apport glucidique, leur permettant également de maintenir leur poids et leur pourcentage de masse maigre.

Les points forts de notre étude sont les caractéristiques des sujets, en effet, le faible nombre d'hypoglycémies sévères retrouvé chez nos sujets dans les six mois précédents l'étude limite une cause intrinsèque à la variabilité glycémique qu'est la

répétition d'hypoglycémies sévères. De plus, les caractéristiques du Tour sont des points forts à souligner. En effet, la durée de neuf jours d'activité physique prolongée est intéressante car il s'agit d'une AP d'endurance variable d'un jour à l'autre au niveau de l'intensité et de la durée. Les variations de kilométrage quotidien et de dénivelé nous ont permis d'analyser les données glycémiques en fonction des données kilométriques, ce qui est original. Enfin, la notion du niveau d'entraînement permet d'analyser les données glycémiques avec ce cofacteur supplémentaire.

V. Conclusion

Nous avons mis en évidence les déterminants de la variabilité glycémique de neuf DT1 au cours d'un Tour cycliste entre Bruxelles et Genève. Elle est dépendante du parcours effectué : kilométrage et dénivelé. Mais surtout, les résultats de notre étude nous permettent de conclure que le niveau d'entraînement des patients permet l'acquisition d'une expertise concernant leurs besoins insuliniques, glucidiques et de la gestion de l'activité physique. Il s'agissait de patients entraînés réalisant 30 heures d'activité physique par semaine de manière courante témoignant d'une limitation des freins à la pratique d'une activité physique chez des sujets entraînés.

Nous ne pouvons pas extrapoler ces résultats à l'ensemble de la population DT1, mais nous pouvons en conclure que la promotion de l'activité physique chez ces patients doit passer par une éducation thérapeutique et un apprentissage de la gestion et de leurs besoins dépendants de ces facteurs intrinsèques et extrinsèques.

VI. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. IDF diabetes atlas - Home [Internet]. [cited 2017 Feb 23]. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>
2. Variation and trends in incidence of childhood diabetes in Europe. EURODIAB ACE Study Group. *Lancet Lond Engl.* 2000 Mar 11;355(9207):873–6.
3. Dossou Y, Roudier C, Fagot-Campagna A, Druet C. Diabète de type 1 en France métropolitaine : caractéristiques, risque vasculaire, fréquence des complications et qualité des soins. *Entred 2001 et Entred 2007. Bull Epidémiol Hebd.* (37–8):477–84. ed. 2013;
4. Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007 Oct 23;104(43):17040–5.
5. Atkinson MA, Eisenbarth GS. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment. *Lancet Lond Engl.* 2001 Jul 21;358(9277):221–9.
6. Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med.* 1986 May 22;314(21):1360–8.
7. van Belle TL, Coppieters KT, von Herrath MG. Type 1 diabetes: etiology, immunology, and therapeutic strategies. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):79–118.
8. Redondo MJ, Eisenbarth GS. Genetic control of autoimmunity in Type I diabetes and associated disorders. *Diabetologia.* 2002 May;45(5):605–22.
9. Lambert AP, Gillespie KM, Thomson G, Cordell HJ, Todd JA, Gale EAM, et al. Absolute risk of childhood-onset type 1 diabetes defined by human leukocyte antigen class II genotype: a population-based study in the United Kingdom. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Aug;89(8):4037–43.
10. Rewers M. The fallacy of reduction. *Pediatr Diabetes.* 2012 Jun;13(4):340–3.
11. Ziegler AG, Rabl W, Albert E, Standl E. [Insulin autoantibodies and islet cell antibodies in recently appearing diabetes mellitus type I. Association with age of manifestation and HLA phenotype]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 1991 Nov 15;116(46):1737–41.
12. Bottini N, Vang T, Cucca F, Mustelin T. Role of PTPN22 in type 1 diabetes and other autoimmune diseases. *Semin Immunol.* 2006 Aug;18(4):207–13.
13. Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM, Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet.* 2007 Sep;39(9):1074–82.
14. Nisticò L, Buzzetti R, Pritchard LE, Van der Auwera B, Giovannini C, Bosi E, et al. The CTLA-4 gene region of chromosome 2q33 is linked to, and associated with, type 1 diabetes. *Belgian Diabetes Registry. Hum Mol Genet.* 1996 Jul;5(7):1075–80.
15. Menser MA, Forrest JM, Bransby RD. Rubella infection and diabetes mellitus. *Lancet Lond Engl.* 1978 Jan 14;1(8055):57–60.
16. Vaarala O. Gut microbiota and type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud RDS.* 2012;9(4):251–9.
17. Gale E a. M. A missing link in the hygiene hypothesis? *Diabetologia.* 2002 Apr;45(4):588–94.
18. Ziegler A-G, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes-associated autoantibodies. *JAMA.* 2003 Oct 1;290(13):1721–8.
19. Knekt P, Reunanen A, Marniemi J, Leino A, Aromaa A. Low vitamin E status is a potential risk factor for insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med.* 1999 Jan;245(1):99–102.
20. Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1

diabetes. *JAMA*. 2007 Sep 26;298(12):1420–8.

21. Haglund B, Ryckenberg K, Selinus O, Dahlquist G. Evidence of a relationship between childhood-onset type 1 diabetes and low groundwater concentration of zinc. *Diabetes Care*. 1996 Aug;19(8):873–5.
22. Danowski TS. Emotional stress as a cause of diabetes mellitus. *Diabetes*. 1963 Apr;12:183–4.
23. Willcox A, Richardson SJ, Bone AJ, Foulis AK, Morgan NG. Analysis of islet inflammation in human type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol*. 2009 Feb;155(2):173–81.
24. Wilcox NS, Rui J, Hebrok M, Herold KC. Life and death of β cells in Type 1 diabetes: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016 Jul;71:51–8.
25. Achenbach P, Fuchtenbusch M. Modulating the autoimmune response in type 1 diabetes: a report on the 64th scientific sessions of the ADA, June 2004, Orlando, FL, USA. *Rev Diabet Stud RDS*. 2004;1(3):137–40.
26. Hummel M, Bonifacio E, Schmid S, Walter M, Knopff A, Ziegler A-G. Brief communication: early appearance of islet autoantibodies predicts childhood type 1 diabetes in offspring of diabetic parents. *Ann Intern Med*. 2004 Jun 1;140(11):882–6.
27. Bonifacio E, Bingley PJ, Shattock M, Dean BM, Dunger D, Gale EA, et al. Quantification of islet-cell antibodies and prediction of insulin-dependent diabetes. *Lancet Lond Engl*. 1990 Jan 20;335(8682):147–9.
28. Louis-Sylvestre J. [The cephalic phase of insulin secretion]. *Diabete Metab*. 1987 Feb;13(1):63–73.
29. Gautier J-F, Choukem S-P, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2008 Feb;34 Suppl 2:S65–72.
30. Irwin N, Flatt PR. Therapeutic potential for GIP receptor agonists and antagonists. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009 Aug;23(4):499–512.
31. Seino S, Takahashi H, Fujimoto W, Shibasaki T. Roles of cAMP signalling in insulin granule exocytosis. *Diabetes Obes Metab*. 2009 Nov;11 Suppl 4:180–8.
32. Leahy JL, Cefalu WT. Insulin physiology and therapy. Preface. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012 Mar;41(1):xiii – xiv.
33. Lechleitner M, Hoppichler F. Insulin therapy. *Wien Med Wochenschr* 1946. 2011 Jun;161(11-12):300–4.
34. Pickup JC, Keen H, Parsons JA, Alberti KG. Continuous subcutaneous insulin infusion: an approach to achieving normoglycaemia. *Br Med J*. 1978 Jan 28;1(6107):204–7.
35. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Suh YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2012 Sep 4;157(5):336–47.
36. Wolever TMS. Nutrition and Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016 Aug;40(4):277.
37. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, Riddell MC, Dunstan DW, Dempsey PC, et al. Physical Activity/Exercise and Diabetes: A Position Statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016 Nov;39(11):2065–79.
38. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 May 1;5(5):377–90.
39. Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group, Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, Buckingham B, Chase HP, et al. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 Oct 2;359(14):1464–76.

40. Benhamou P-Y, Catargi B, Delenne B, Guerci B, Hanaire H, Jeandidier N, et al. Real-time continuous glucose monitoring (CGM) integrated into the treatment of type 1 diabetes: consensus of experts from SFD, EVADIAC and SFE. *Diabetes Metab.* 2012 Jul;38 Suppl 4:S67–83.
41. American Diabetes Association. 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39 Suppl 1:S39–46.
42. Hanaire. Practical implementation, education and interpretation guidelines for Continuous Glucose Monitoring: a French position statement. *Médecine des Maladies Métaboliques. Hors serie numero 1.* 2017 Juin;S1–37.
43. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit M-H, Randazzo C, Petit C, et al. Insulin-based strategies to prevent hypoglycaemia during and after exercise in adult patients with type 1 diabetes on pump therapy: the DIABRASPORT randomized study. *Diabetes Obes Metab.* 2015 Dec;17(12):1150–7.
44. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, Horvath K, Berghold A, Siebenhofer A. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Feb 14;(2):CD009122.
45. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 2000 Feb 10;342(6):381–9.
46. Scheen AJ. [Clinical study of the month. After DCCT, the EDIC study]. *Rev Med Liege.* 2000 Mar;55(3):187–9.
47. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *The Lancet.* 1998 Sep 12;352(9131):837–53.
48. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, Ismail-Beigi F, Buse JB, et al. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med.* 2011 Mar 3;364(9):818–28.
49. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008 Jun 12;358(24):2560–72.
50. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, Bahn GD, Reda DJ, Ge L, et al. Follow-up of glycemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015 Jun 4;372(23):2197–206.
51. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ, et al. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care.* 2008 Aug;31(8):1473–8.
52. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2016. *Diabetes Care.* 2016 Jan;39(supplement 1):S1–109.
53. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_554865/fr/ald-n-8-apald-diabete-de-type-1-et-2-actualisation-mars-2014.
54. Ito Y, Obara K, Ikeda R, Ishii M, Tanabe Y, Ishikawa T, et al. Passive stretching produces Akt- and MAPK-dependent augmentations of GLUT4 translocation and glucose uptake in skeletal muscles of mice. *Pflugers Arch.* 2006 Mar;451(6):803–13.
55. Broderick TL, Pinsard D, Tancrède G, Catellier C, Tremblay A, Nadeau A. Altered plasma free carnitine response to exercise in type 1 diabetic subjects. *Diabetes Res Edinb Scotl.* 1990 Apr;13(4):187–93.
56. Heyman E, Delamarche P, Berthon P, Meeusen R, Briard D, Vincent S, et al. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2007 Dec;33(6):422–9.
57. Ploug T, Galbo H, Ohkuwa T, Tranum-Jensen J, Vinten J. Kinetics of glucose transport in rat

- skeletal muscle membrane vesicles: effects of insulin and contractions. *Am J Physiol*. 1992 May;262(5 Pt 1):E700–11.
58. Briscoe VJ, Tate DB, Davis SN. Type 1 diabetes: exercise and hypoglycemia. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2007 Mar 1;32(3):576–82.
59. Ivy JL. Muscle Glycogen Synthesis Before and After Exercise. *Sports Med*. 2012 Oct 9;11(1):6–19.
60. Houwing H, Fränkel KM, Strubbe JH, van Suylichem PT, Steffens AB. Role of the sympathoadrenal system in exercise-induced inhibition of insulin secretion. Effects of islet transplantation. *Diabetes*. 1995 May;44(5):565–71.
61. ENTRAINEMENT DE TYPE AÉROBIE CHEZ DES SÉDENTAIRES [Internet]. Club des Cardiologues du Sport. [cited 2017 Aug 7]. Available from: http://www.clubcardiosport.com/document_detail.php?doc_id=403
62. Lundby C, Montero D. CrossTalk opposing view: Diffusion limitation of O₂ from microvessels into muscle does not contribute to the limitation of. *J Physiol*. 2015 Sep 1;593(Pt 17):3759–61.
63. Varsha Akhade, et al. The effect of Running Training on Pulmonary Function Tests. *National Journal of Physiology, Pharmacy & Pharmacology*. 2014;
64. van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest*. 2010 Aug;138(2):393–406.
65. Gormley SE, Swain DP, High R, Spina RJ, Dowling EA, Kotipalli US, et al. Effect of intensity of aerobic training on VO₂max. *Med Sci Sports Exerc*. 2008 Jul;40(7):1336–43.
66. Scribbans TD, Vecsey S, Hankinson PB, Foster WS, Gurd BJ. The Effect of Training Intensity on VO₂max in Young Healthy Adults: A Meta-Regression and Meta-Analysis. *Int J Exerc Sci*. 2016;9(2):230–47.
67. Gibala MJ, Little JP, Macdonald MJ, Hawley JA. Physiological adaptations to low-volume, high-intensity interval training in health and disease. *J Physiol*. 2012 Mar 1;590(5):1077–84.
68. Duclos M. Effets de l'entraînement physique sur les fonctions endocrines. /data/revues/00034266/00620001/19/ [Internet]. 2008 Feb 16 [cited 2017 Apr 25]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/75124>
69. McMahon SK, Ferreira LD, Ratnam N, Davey RJ, Youngs LM, Davis EA, et al. Glucose requirements to maintain euglycemia after moderate-intensity afternoon exercise in adolescents with type 1 diabetes are increased in a biphasic manner. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Mar;92(3):963–8.
70. Dorchy H. [Management of type 1 diabetes (insulin, diet, sport): “Dorchy’s recipes”]. *Rev Med Brux*. 2010;31(2 Suppl):S37–53.
71. Sandoval DA, Guy DLA, Richardson MA, Ertl AC, Davis SN. Effects of low and moderate antecedent exercise on counterregulatory responses to subsequent hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2004 Jul;53(7):1798–806.
72. Brun. La baisse de la glycémie à l'exercice en plateau chez le diabétique insuliné est déterminée par la glycémie de départ et l'insulinémie. *Sciences et Sport*. 2012;
73. Näveri H, Kuoppasalmi K, Härkönen M. Metabolic and hormonal changes in moderate and intense long-term running exercises. *Int J Sports Med*. 1985 Oct;6(5):276–81.
74. Karavanaki K, Kazianis G, Konstantopoulos I, Tsouvalas E, Karayianni C. Early signs of left ventricular dysfunction in adolescents with Type 1 diabetes mellitus: The importance of impaired circadian modulation of blood pressure and heart rate. *J Endocrinol Invest*. 2014 Mar 27;31(4):289–96.
75. pop-busui R. cardiac autonomic neuropathy in diabetes : a clinical perspective. *Diabetes Care* 2010 332 434-441.

76. pop-busui R. sympathetic dysfunction in type 1 diabetes: association with impaired myocardial blood flow reserve and diastolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2004.
77. Suys BE, Katier N, Rooman RPA, Matthys D, Beeck LOD, Caju MVLD, et al. Female Children and Adolescents With Type 1 Diabetes Have More Pronounced Early Echocardiographic Signs of Diabetic Cardiomyopathy. *Diabetes Care*. 2004 Aug 1;27(8):1947–53.
78. Brassard P, Poirier P. Left ventricular diastolic function and exercise capacity in diabetes. *Diabetologia*. 2009 May;52(5):990–1; author reply 992–3.
79. Zola B, Kahn JK, Juni JE, Vinik AI. Abnormal cardiac function in diabetic patients with autonomic neuropathy in the absence of ischemic heart disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Jul;63(1):208–14.
80. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K. Pulmonary Gas Exchange and Oxygen Uptake During Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet Med*. 1992 Apr 1;9(3):252–7.
81. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CCW. Glycemic Control and Cardiopulmonary Function in Patients With Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Am J Med*. 1997 Dec 1;103(6):504–13.
82. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. 2011 Mar;111(3):567–78.
83. Tagougui S, Leclair E, Fontaine P, Matran R, Marais G, Aucouturier J, et al. Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly controlled type 1 diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2015 Feb;47(2):231–9.
84. Nadeau KJ, Zeitler PS, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Draznin B, et al. Insulin Resistance in Adolescents with Type 2 Diabetes Is Associated with Impaired Exercise Capacity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 Oct;94(10):3687–95.
85. Clerk LH, Vincent MA, Lindner JR, Clark MG, Rattigan S, Barrett EJ. The vasodilatory actions of insulin on resistance and terminal arterioles and their impact on muscle glucose uptake. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004 Feb;20(1):3–12.
86. Fayh APT, Krause M, Rodrigues-Krause J, Ribeiro JL, Ribeiro JP, Friedman R, et al. Effects of L-arginine supplementation on blood flow, oxidative stress status and exercise responses in young adults with uncomplicated type I diabetes. *Eur J Nutr*. 2013 Apr;52(3):975–83.
87. Karakelides H, Asmann YW, Bigelow ML, Short KR, Dhatariya K, Coenen-Schimke J, et al. Effect of insulin deprivation on muscle mitochondrial ATP production and gene transcript levels in type 1 diabetic subjects. *Diabetes*. 2007 Nov;56(11):2683–9.
88. Fritzsche K, Blüher M, Schering S, Buchwalow IB, Kern M, Linke A, et al. Metabolic profile and nitric oxide synthase expression of skeletal muscle fibers are altered in patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc*. 2008 Nov;116(10):606–13.
89. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to Physical Activity Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Nov 1;31(11):2108–9.
90. ANSES. Actualisation des repères du PNNS - Révisions des repères relatifs à l'activité physique et à la sédentarité- avis de l'ANSES - Rapport de l'expertise collective. Edition Scientifique. 2016 Fev;
91. Samitz G, Egger M, Zwahlen M. Domains of physical activity and all-cause mortality: systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol*. 2011 Oct;40(5):1382–400.
92. Wen CP, Wai JPM, Tsai MK, Chen CH. Minimal amount of exercise to prolong life: to walk,

to run, or just mix it up? *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 5;64(5):482–4.

93. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *The Lancet*. 2016 Sep;388(10051):1302–10.
94. Llamas-Velasco S, Villarejo-Galende A, Contador I, Lora Pablos D, Hernández-Gallego J, Bermejo-Pareja F. Physical activity and long-term mortality risk in older adults: A prospective population based study (NEDICES). *Prev Med Rep*. 2016 Dec;4:546–50.
95. Heran BS, Chen JM, Ebrahim S, Moxham T, Oldridge N, Rees K, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7):CD001800.
96. Naci H, Ioannidis JPA. Comparative effectiveness of exercise and drug interventions on mortality outcomes: metaepidemiological study. *Br J Sports Med*. 2015 Nov;49(21):1414–22.
97. Ibrahim EM, Al-Homaidh A. Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2011 Sep;28(3):753–65.
98. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Jul;25(7):1293–311.
99. Des Guetz G, Uzzan B, Bouillet T, Nicolas P, Chouahnia K, Zelek L, et al. Impact of physical activity on cancer-specific and overall survival of patients with colorectal cancer. *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:340851.
100. Bonn SE, Sjölander A, Lagerros YT, Wiklund F, Stattin P, Holmberg E, et al. Physical activity and survival among men diagnosed with prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015 Jan;24(1):57–64.
101. Smith AD, Crippa A, Woodcock J, Brage S. Physical activity and incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetologia*. 2016 Dec;59(12):2527–45.
102. Pedersen BK, Saltin B. Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scand J Med Sci Sports*. 2015 Dec;25 Suppl 3:1–72.
103. Darden D, Richardson C, Jackson EA. Physical Activity and Exercise for Secondary Prevention among Patients with Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2013 Dec;7(6).
104. Sharma S, Merghani A, Mont L. Exercise and the heart: the good, the bad, and the ugly. *Eur Heart J*. 2015 Jun 14;36(23):1445–53.
105. Umpierre D, Ribeiro PAB, Kramer CK, Leitão CB, Zucatti ATN, Azevedo MJ, et al. Physical activity advice only or structured exercise training and association with HbA1c levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2011 May 4;305(17):1790–9.
106. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2006 Nov;29(11):2518–27.
107. Zanuso S, Balducci S, Jimenez A. Physical activity, a key factor to quality of life in type 2 diabetic patients. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Sep;25 Suppl 1:S24–8.
108. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA*. 2001 Sep 12;286(10):1218–27.
109. Chen Y, Sloan FA, Yashkin AP. Adherence to Diabetes Guidelines for Screening, Physical Activity and Medication and Onset of Complications and Death. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1228–33.

110. Praidou A, Harris M, Niakas D, Labiris G. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):456–61.
111. Tufescu A, Kanazawa M, Ishida A, Lu H, Sasaki Y, Ootaka T, et al. Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy. *J Hypertens*. 2008 Feb;26(2):312–21.
112. Ghosh S, Khazaei M, Moien-Afshari F, Ang LS, Granville DJ, Verchere CB, et al. Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2009 Apr;296(4):F700–8.
113. Blomster JI, Chow CK, Zoungas S, Woodward M, Patel A, Poulter NR, et al. The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2013 Nov;15(11):1008–12.
114. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. The decline in blood glucose levels is less with intermittent high-intensity compared with moderate exercise in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Jun;28(6):1289–94.
115. Guelfi KJ, Jones TW, Fournier PA. Intermittent high-intensity exercise does not increase the risk of early postexercise hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2005 Feb;28(2):416–8.
116. Davey RJ, Bussau VA, Paramalingam N, Ferreira LD, Lim EM, Davis EA, et al. A 10-s sprint performed after moderate-intensity exercise neither increases nor decreases the glucose requirement to prevent late-onset hypoglycemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4163–5.
117. Fahey AJ, Paramalingam N, Davey RJ, Davis EA, Jones TW, Fournier PA. The effect of a short sprint on postexercise whole-body glucose production and utilization rates in individuals with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Nov;97(11):4193–200.
118. Iscoe KE, Riddell MC. Continuous moderate-intensity exercise with or without intermittent high-intensity work: effects on acute and late glycaemia in athletes with Type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2011 Jul;28(7):824–32.
119. Yki-Järvinen H, DeFronzo RA, Koivisto VA. Normalization of insulin sensitivity in type I diabetic subjects by physical training during insulin pump therapy. *Diabetes Care*. 1984 Dec;7(6):520–7.
120. D’hooge R, Hellinckx T, Van Laethem C, Stegen S, De Schepper J, Van Aken S, et al. Influence of combined aerobic and resistance training on metabolic control, cardiovascular fitness and quality of life in adolescents with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2011 Apr;25(4):349–59.
121. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med Auckl NZ*. 2012 Dec 1;42(12):1059–80.
122. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Jul;34(1):146–54.
123. Service FJ. Glucose Variability. *Diabetes*. 2013 May 1;62(5):1398–404.
124. Hill NR, Oliver NS, Choudhary P, Levy JC, Hindmarsh P, Matthews DR. Normal reference range for mean tissue glucose and glycemic variability derived from continuous glucose monitoring for subjects without diabetes in different ethnic groups. *Diabetes Technol Ther*. 2011 Sep;13(9):921–8.
125. Bergenstal RM, Ahmann AJ, Bailey T, Beck RW, Bissen J, Buckingham B, et al. Recommendations for standardizing glucose reporting and analysis to optimize clinical decision making in diabetes: the ambulatory glucose profile. *J Diabetes Sci Technol*. 2013 Mar 1;7(2):562–78.

126. Zhou J, Li H, Ran X, Yang W, Li Q, Peng Y, et al. Reference Values for Continuous Glucose Monitoring in Chinese Subjects. *Diabetes Care*. 2009 Jul;32(7):1188–93.
127. Gude F, Díaz-Vidal P, Rúa-Pérez C, Alonso-Sampedro M, Fernández-Merino C, Rey-García J, et al. Glycemic Variability and Its Association With Demographics and Lifestyles in a General Adult Population. *J Diabetes Sci Technol*. 2016 Dec 1;1932296816682031.
128. Zaccardi F, Pitocco D, Ghirlanda G. Glycemic risk factors of diabetic vascular complications: the role of glycemic variability. *Diabetes Metab Res Rev*. 2009 Mar;25(3):199–207.
129. Cavalot F, Pagliarino A, Valle M, Di Martino L, Bonomo K, Massucco P, et al. Postprandial blood glucose predicts cardiovascular events and all-cause mortality in type 2 diabetes in a 14-year follow-up: lessons from the San Luigi Gonzaga Diabetes Study. *Diabetes Care*. 2011 Oct;34(10):2237–43.
130. Esposito K, Ciotola M, Carleo D, Schisano B, Sardelli L, Di Tommaso D, et al. Post-meal glucose peaks at home associate with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008 Apr;93(4):1345–50.
131. Hanefeld M, Fischer S, Julius U, Schulze J, Schwanebeck U, Schmechel H, et al. Risk factors for myocardial infarction and death in newly detected NIDDM: the Diabetes Intervention Study, 11-year follow-up. *Diabetologia*. 1996 Dec;39(12):1577–83.
132. Gill GV, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes--the “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009 Jan;52(1):42–5.
133. Brownlee M, Hirsch IB. Glycemic variability: a hemoglobin A1c-independent risk factor for diabetic complications. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1707–8.
134. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol J-P, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006 Apr 12;295(14):1681–7.
135. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Dec;50(12):2553–61.
136. Service FJ, O’Brien PC. The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial. *Diabetologia*. 2001 Oct;44(10):1215–20.
137. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009 Oct;32(10):1901–3.
138. Lachin JM, Bebu I, Bergenstal RM, Pop-Busui R, Service FJ, Zinman B, et al. Association of Glycemic Variability in Type 1 Diabetes With Progression of Microvascular Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 2017 Apr 12;
139. Baghurst PA, Rodbard D, Cameron FJ. The minimum frequency of glucose measurements from which glycemic variation can be consistently assessed. *J Diabetes Sci Technol*. 2010 Nov 1;4(6):1382–5.
140. Picconi F, Parravano M, Ylli D, Pasqualetti P, Coluzzi S, Giordani I, et al. Retinal neurodegeneration in patients with type 1 diabetes mellitus: the role of glycemic variability. *Acta Diabetol*. 2017;54(5):489–97.
141. Stem MS, Dunbar GE, Jackson GR, Farsiu S, Pop-Busui R, Gardner TW. Glucose variability and inner retinal sensory neuropathy in persons with type 1 diabetes mellitus. *Eye*. 2016 Jun;30(6):825–32.
142. van Dijk J-W, Eijsvogels TM, Nyakayiru J, Schreuder THA, Hopman MT, Thijssen DH, et al. Glycemic control during consecutive days with prolonged walking exercise in individuals with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2016 Jul;117:74–81.

143. Dennis SC, Noakes TD, Hawley JA. Nutritional strategies to minimize fatigue during prolonged exercise: fluid, electrolyte and energy replacement. *J Sports Sci.* 1997 Jun;15(3):305–13.
144. Mercier J, Vago P, Ramonatxo M, Bauer C, Prefaut C. Effect of aerobic training quantity on the VO₂ max of circumpubertal swimmers. *Int J Sports Med.* 1987 Feb;8(1):26–30.
145. Lafontan. Régulation neuro-humorale de la lipolyse : aspects physiologiques et physiopathologiques. médecine/sciences. 8th–9th ed. 1998 Sep;
146. Hill NE, Campbell C, Buchanan P, Knight M, Godsland IF, Oliver NS. Biochemical, Physiological and Psychological Changes During Endurance Exercise in People With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2016 Sep 30;
147. Campbell MD, Walker M, Trenell MI, Jakovljevic DG, Stevenson EJ, Bracken RM, et al. Large pre- and postexercise rapid-acting insulin reductions preserve glycemia and prevent early- but not late-onset hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013 Aug;36(8):2217–24.
148. Campbell MD, Walker M, Bracken RM, Turner D, Stevenson EJ, Gonzalez JT, et al. Insulin therapy and dietary adjustments to normalize glycemia and prevent nocturnal hypoglycemia after evening exercise in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2015;3(1):e000085.
149. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, Ahmann A, Bergenstal R, Haller S, et al. Effect of Continuous Glucose Monitoring on Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Using Insulin Injections: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 24;317(4):371–8.
150. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, Heise T, Bolinder J, Dahlqvist S, et al. Continuous Glucose Monitoring vs Conventional Therapy for Glycemic Control in Adults With Type 1 Diabetes Treated With Multiple Daily Insulin Injections: The GOLD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 24;317(4):379–87.
151. Tomioka K, Iwamoto J, Saeki K, Okamoto N. Reliability and validity of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in elderly adults: the Fujiwara-kyo Study. *J Epidemiol.* 2011;21(6):459–65.
152. Singhvi A, Tansey MJ, Janz K, Zimmerman MB, Tsalikian E. Aerobic fitness and glycemic variability in adolescents with type 1 diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2014 Jun;20(6):566–70.

VII. ANNEXES

Annexe 1: Day 1: 3rd of September 2015 / Brussels to Cambrai

The day summary

From Brussels we head south to Cambrai. There is something of a military theme to the day as we head to the 'Western Front' near Mons, the location of the last fighting of the first World War on 11th November 1918. The cycling will include some of the famous pavé of Northern France as we pick up some of the Paris Roubaix route into Cambrai. At 150 km it is a full day riding for the first day of the Tour!

Distance 156.7 km

Ascent 539m

Descent 544m

m/km 3.4

Max Elevation 100m

Min Elevation 14m

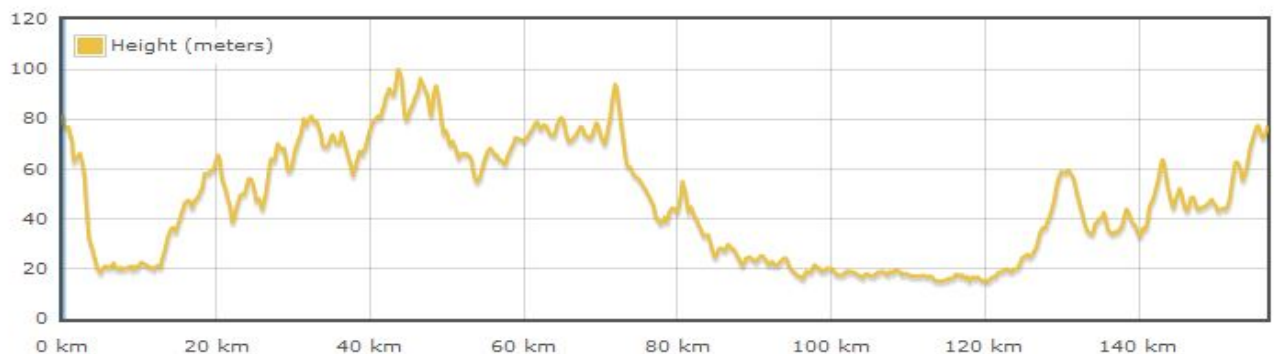
The day is relatively flat – no climbs of note – the main 'feature' is 3 pavé sections. Mainly open countryside with small villages. There are a few tricky junctions (watch for signs!).

Points of interest

- Brussels – Parc Cinquenaire was built for the Nation exhibition and to celebrate the 50th anniversary of Belgium independence
- Cambrai – Nice town – has a castle!

<p>Course notes</p> <p>Pavé sections</p> <ul style="list-style-type: none"> @ 111km – 1.5km, most 'severe' of the pavé @ 115km - 1.8km, 'reasonable' condition @ 120km - 3.5km in total (in a few sections) 'reasonable' condition <p>Climbs</p> <ul style="list-style-type: none"> @ none! <p>Planned stops (subject to change!)</p> <p>The stops may move subject to weather and space in the car parks:</p> <ul style="list-style-type: none"> @36 km: feed stop by farmhouse on right! @78 km: next to canal (on left) @115km afternoon stop – x-road at end pave Section 1 	<div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px;">⚠ CAUTION</div> <p>Approximate distances!</p> <ul style="list-style-type: none"> @5km – cycle path by canal @30km – busy main road @40km – Busy cross roads @80km – Busy road @111km –Pavé sections <p>Finishing Hotel</p> <p>Zenia Hotel Rue René Descartes 59267 Proville Ph: +33 3 27 78 36 67</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 2 : Day 2: 4th of September 2015 / Cambrai to Reims

The day summary

Day 2 takes us into Reims, the heart of the champagne region of France. There continues to be a military theme as we roughly follow the line of the Western Front past St Quentin and the River Aisne. The cycling is mainly on quite rural roads through the open 'rolling' countryside of northern France. The wind turbines highlight the potential risk of windy conditions but as we are heading east, hopefully the wind will be behind us as we head into the champagne vineyards around Reims!

Overall the day is rolling and potentially harder than it looks on paper – the wind is blowing from the South East.

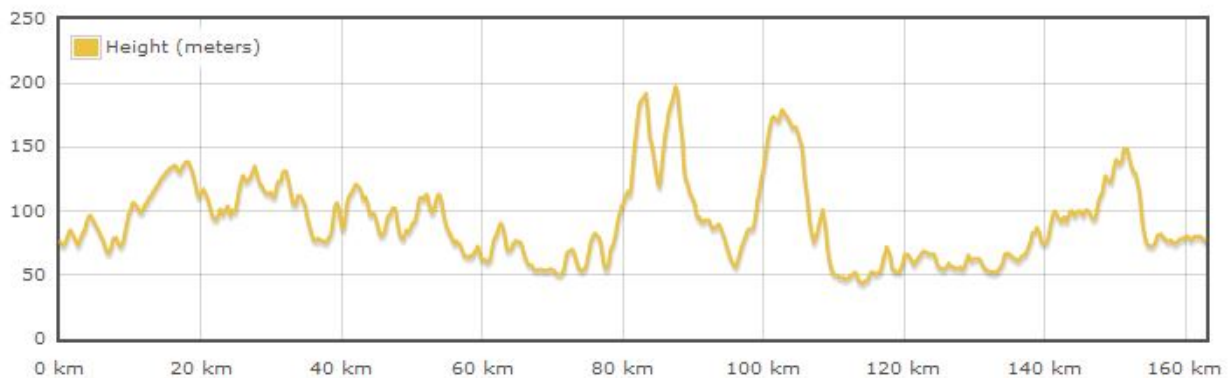
Distance	162.9 km
Ascent	1724m
Descent	1726m
m/km	10.5
Max Elevation	197m
Min Elevation	43m

Points of interest

- St Quentin – Art Deco and basilica (15th Century Gothic church)
- @26km pass Somme American Cemetery
- Vineyards!
- Reims Cathedral – World heritage site – the site of French coronations (before the republic!)
- Tau Palace (Reims) another World Heritage site

<p>Course notes</p> <p>Climbs @10km – c.6% for 800m @78km – 152m over 5.5km (3%) @95km – 127m over 6km (2.2%)</p> <p>Planned stops (subject to change!)</p> <p>@ 43km morning stop – in Fayet village by bakery @ 80.5km lunch stop - in wood – just after Deuillet village @124km afternoon stop in Villers en Prayeres</p>	<div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px;">⚠ CAUTION</div> <p>@2km – Obey stop signs in villages! (and priority from right) @44km – St Quentin town centre busy @160km – tramlines coming into Reims - caution on level crossings</p> <p>Finishing Hotel Campanille, 37 Boulevard Paul Doumer, 51000 Reims +33 3 26 40 01 08</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 3 : Day 3: 5th of September 2015 / Reims to Paris

The day summary

The final day of stage 1 is the longest day of the Stage at 173km. Leaving Reims we ride through the region's vineyards roughly following La Marne river which meets La Seine in Paris. There are no significant climbs but the day isn't flat! We make our way to Paris following quiet country roads and then into the city mainly along well-maintained canal / cycle paths.

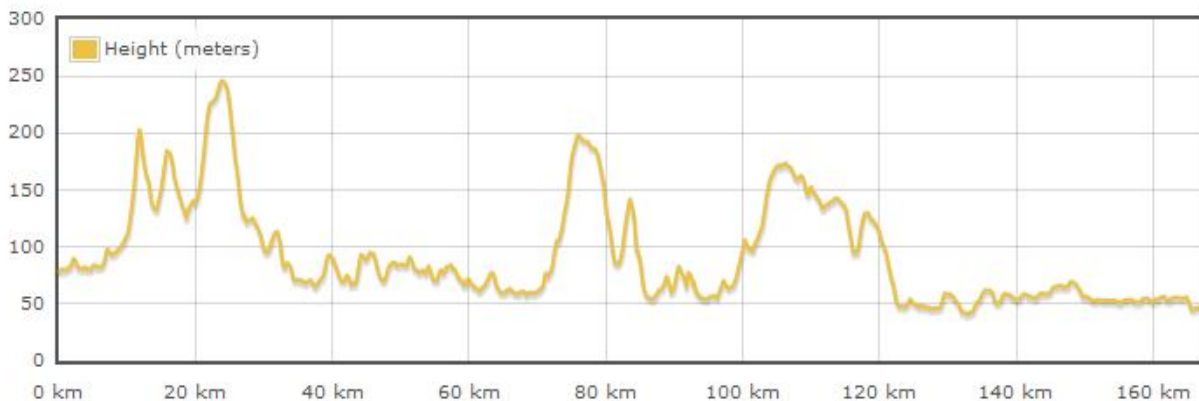
Distance	167.5 km
Ascent	1767m
Descent	1816m
m/km	10.5
Max Elevation	246m
Min Elevation	41m

Points of interest:

- More vineyards!
- Marne valley (pretty!)
- Paris!!

<p>Course notes</p> <p>Climbs</p> <ul style="list-style-type: none"> @ 11km – c.8%-14% for 600m @ 18km – 120m climb over 2.5km (4.8%) @ 70km – 140m climb over 6km (2.3%) but with a few steep ramps @ 97km – 105m over 7km (1.5%)! @ 140km – Cycle path into Paris along canal (no vehicle support) <p>Planned stops (subject to change!)</p> <ul style="list-style-type: none"> @ 45km – outside Jean Hu Champaign @ 85km – Village green in Crouttes Sur Marne @ 122km – by sports centre in Montry 	<div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px;">⚠ CAUTION</div> <ul style="list-style-type: none"> @ 0.4km – tramlines! @ 12km – D960 busy – keep right @ 79km – poor road condition @ 96km - D603 busy – keep right @ 140km – caution crossing to cycle path @ 164km – busy junction at end of path <p>Finishing Hotel</p> <p>Les Jardins du Marais 74 Rue Amelot, 75011 Paris</p> <p>+33 1 40 21 20 00</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 4 : Day 5: 7th of September 2015 / Paris to Troyes


The day summary

We head east from Paris along the Marne river using quiet roads and cycle paths to avoid the worst of the traffic. Once clear of Paris we head to Coulommiers (where the Brie cheese comes from) before going onto Provins, a fortified medieval town, which is a UNESCO world heritage site then heading onto Troyes which is described in the Lonely Planet guide as "one of the finest ensembles of half-timbered houses and Gothic churches in France". It is a long day but it is flat with most of the ascent gained over a number of small climbs, each less than 100m.

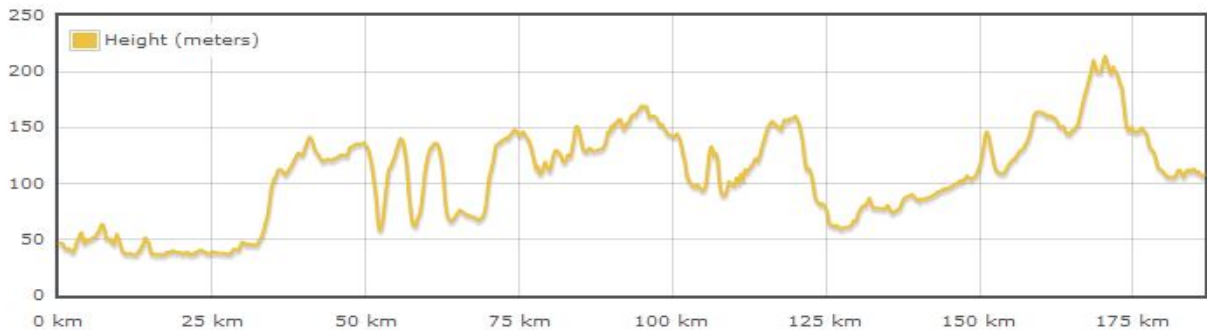
Distance 187.3 km
 Ascent 1678m
 Descent 1583m
 m/km 8.4
 Max Elevation 213m
 Min Elevation 36m

Points of Interest:

- Provins – Medieval town – Caesar’s Tower most famous feature
- Troyes – Another Medieval city centre – one of the middle fair towns of the Champaign region

<p>Course notes</p> <ul style="list-style-type: none"> - first 28km along cycle paths and small roads out of Paris - @52km bikes continue on old road (to save 10k detour) - @110km Provins – old town - @161km Troyes – old town on right <p>Climbs</p> <ul style="list-style-type: none"> - @52km – short ‘punchy’ climb! <p>Planned stops (subject to change!)</p> <ul style="list-style-type: none"> @ 28km – vehicle at end of cycle path @ 47km – morning stop – by church in Villeneuve @ 102km – lunch at Salle Commune in St Hillier @ 143km – afternoon stop by green on Ferreux- Quincey 	<div style="text-align: center;">  </div> <p>@ 0.5km – Bastille! Very major junction @ 2.7km Major junction – tramlines @ 52 km Poor road surface on climb @ 60km – 16% downhill section @ 77km – D209 – fast road keep right @ 110km - Provins – Slow in old town</p> <p>Finishing Hotel Hotel Ibis Rue Camille Claudel 10000 Troyes +33 3 25 75 99 99</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 5 : Day 6: 8th of September 2015 / Troyes to Langres

The day summary

Troyes to Langres is possibly the quietest days riding we have reced in France! The area is very pretty with a mix of lakes, forests, open countryside and sleepy villages. There are few claims to fame, Charles de Galle came from the area and the Viaduct at Chaumont is an impressive three stories railway bridge with over 50 arches and spanning 600 metres. Langres is an old fortified hill top town. Again there are no significant individual climbs but over the day we gain 300m of ascent so the whole day is uphill.

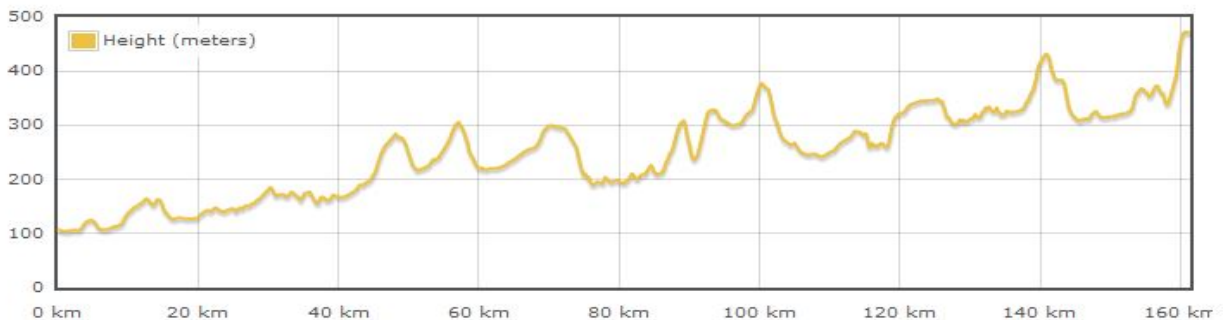
Distance 161.4 km
 Ascent 1876m
 Descent 1399m
 m/km 11.7
 Max Elevation 472m
 Min Elevation 103m

Points of interest

- Chaumont – the bridge is famous (but there is no obvious view point from the route!)
- Langres – Hill top fort – ‘famous’ for Langres Cheese

<p>Course notes</p> <p>Climbs @161km – 15% on climb into Langres (134m)</p> <p>Planned stops (subject to change!)</p> <p>@49km – morning stop on left (no landmark!) @81.5km – Rennepont - Small park on left @115km – afternoon stop – on right by river</p>	<div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px;">⚠ CAUTION</div> <p>@2.4km Busy junction (cars join from R) @17km level crossing @90km Gravel on descent (on recce) @145km busy road</p> <p>Finishing Hotel Grand Hotel de l'europe 23 / 2 Rue Diderot 52200 Langres +33 3 25 87 10 88</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 6 : Day 7: 9th of September 2015 / Langres to Belfort

The day summary

As Langres is a hill fort the day starts downhill. This is the longest day of the tour at 188km and also has the first big climb of the Tour, the Col du Ballon d'Alsace which was the first official climb of the Tour de France in 1905. It has been included in the Tour de France no less than 20 times. The official climb from St Maurice is 619 m over 9 km with a maximum gradient of 8%. Luckily from the summit this there is a 30 km decent to Belfort to enjoy, making the distance less of a challenge.

Distance	188.5 km
Ascent	2239 m
Descent	2370 m
	m/km 11.9
Max Elevation	1157 m
Min Elevation	210 m

Points of Interest

- Langres – nice view right at the start of the ride as you leave the town (and back to the town from the valley)
- Ballon d'Alsace – famous TdeF climb in the Vosges
- Belfort – Home of the Lion de Belfort (a statue of a lion celebrating resistance of the French v's Prussia) by Frederic Bartholdi who also built the statue of liberty

<p>Course notes</p> <ul style="list-style-type: none"> - First 100k steady - Last 30km downhill! <p>Climbs</p> <ul style="list-style-type: none"> @121km – 4km climb @ c.6% some steep ramps (12%) @136km – Col de Croix - 5km climb @ c.5% for 240m @ 150k Balon D'Alsace – 9km @6.8% max 8% for 620m <p>Planned stops (subject to change!)</p> <ul style="list-style-type: none"> @54km – Saint marcel village @102km – lunch stop by lake on left @ 148km – At bottom of Ballon d"Alsace 	<div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px;">⚠ CAUTION</div> <p>@1km- steep descent – dangerous x-road @15km – level crossing @131km – 18% gradient on descent @150km – big climb (over 1000m at top) @162km – fast descent</p> <p>Finishing Hotel Novotel Belfort Centre Atria Avenue de l'Espérance 90000 Belfort Ph: +33 3 84 58 85 00</p>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 7 : Day 8: 10th of September 2015 / Belfort to Yverdon-Les-Bains


The day summary

Heading south from Belfort, we cross the Jura mountains. There is a fair amount of climbing but the highest point is for the day just over 1100 m so not especially high. There is some culture on the route too, La Chaux-de-Fonds is a World Heritage site and centre of the Swiss watch making industry. The town is referred to by Karl Marx in Das Kapital and was birth place of the architect Le Corbusier. From here we head down into the spa town of Yverdon-Les-Bains.

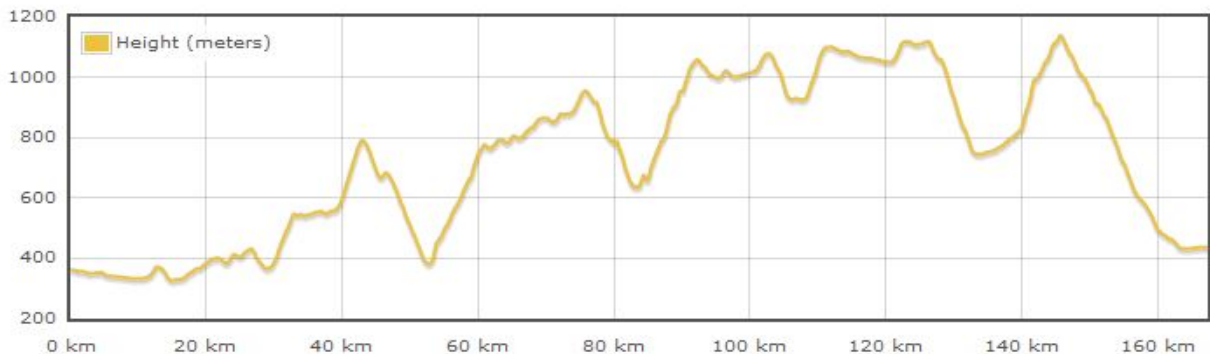
Distance	167.4 km
Ascent	3335 m
Descent	3233 m
m/km	20.0
Max Elevation	1138 m
Min Elevation	327 m

Point of interest:

- The Lion de Belfort (on the left after about 0.5km)
- We cross the 2013 mHealth GT route in St Hippolyte!
- La Chaux de Fonds – World Heritage site as centre of Swiss watch industry (with Le Locle).
- Le Locle – 2nd watch making city also part of the World Heritage site
- Yverdon Les Bain – Spa town. Pretty old town with a castle!

<p>Course notes</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tough day in the mountains crossing the Jura. - 4 'significant' climbs' - last 20km downhill! <p>Climbs</p> <p>@ 29km – 3.5km for 145m at 7%, 12% kick in the middle. 7km false flat then 3km for 200m at 6.6% with some ramps</p> <p>@ 53km – 8km for 416m ave. 5.6% - steep start out of St Hippolyte (400m @ 17%)</p> <p>@ 83km – 9km for 422m ave. 4.7% - a few short of ramps of up to 17% for 500m</p> <p>@ 132km - 14km for 410m. Main climb from 140km – 6km for 300m ave. 5% mainly steady – a few 10% ramps</p> <p>Planned stops (subject to change!)</p> <p>@ 44km – morning stop - top of first climb</p> <p>@ 83km – interim stop – e.g. water – no day bags</p> <p>@ 97km – Lunch La Chaux de Fond, in park on left</p> <p>@ 140km – afternoon stop - by lake on left</p>	<div style="text-align: center; background-color: yellow; border: 1px solid black; padding: 5px;">  </div> <p>@27km – steep descent</p> <p>@47km – Steep descent into St Hippolyte</p> <p>@ 59km – small tunnel</p> <p>@ 129km – tunnel on descent</p> <p>@ 132km – level crossing, uneven on bend</p> <p>Finishing Hotel</p> <p>Hôtel de la Source 21, Avenue de Bains 1400 Yverdon-Les-Bains Ph : +41 24 524 14 44</p>
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 8 : Day 9: 11th of September 2015 / Yverdon-Les-Bains to Morzine

The day summary

Day 8 takes us through Montreux and into the Alps. Definitely a day of 2 halves – the morning is ‘rolling’ for 40km before following lake Geneva through Montreux. After lunch we climb Pas de Morgins – this is a 1st category TdeF of nearly 1000m followed by 2 ‘small’ climbs into Morzine.

Distance 141.4km
 Ascent 2480m
 Descent 1944m
 m/km

For the climbers there is the opportunity to add the Avoriaz climb onto the route when you arrive in Morzine. This adds 30 km (14km up) and 850m of climb to the day but Avoriaz has been a stage finish of the Tour de France so has kudos and if you are Bernard Hinault it only takes 33 minutes to the top!

Max Elevation 1384m
 Min Elevation 374m

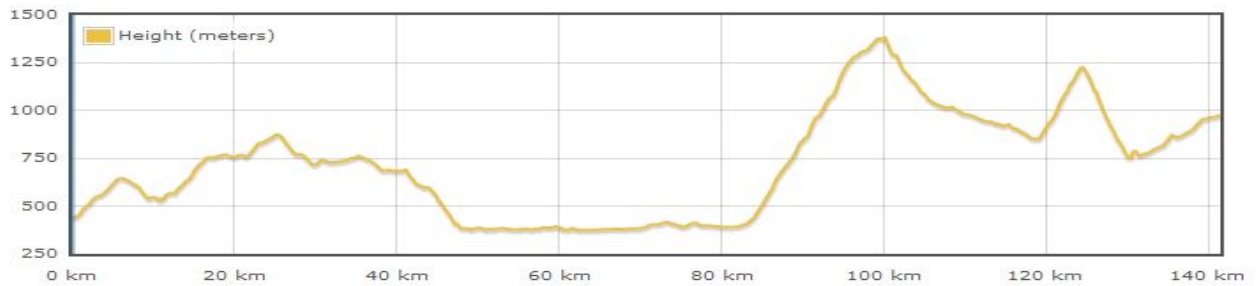
Points of Interest:

- Vevey is the HQ location for Nestle (chocolate)
- Montreux is a ‘cosmopolitan city’ – nice down by the lake
- Chateaux Chillon – just outside Montreux is a ‘proper’ castle
- Pas de Morgins featured 3x on TdeF from the Swiss side (most recently in 1988)

Avoriaz - option
 Distance 30.8km
 Ascent 840m
 Total distance 172.7
 Total Ascent 3320m

<p>Course notes</p> <p>Climbs @ 84km – Pas de Morgins – 16.3km, 955m, ave, 5.8% @ 117km – Col de Corbiere – 4.4km, 307m, ave 7.3% @ 131km – Into Morzine – 10km, 226m, ave. 2.6%</p> <p>Option. @ 141km – Avoriaz – 14km, 840m, ave.6% - max 11%</p> <p>Planned stops (subject to change!)</p> <p>@40km – morning - on right by church and bus stop @80km – Lunch – on right on sports field in Monthey @116.6km – Afternoon – in La Solitude</p>	<div style="text-align: center; background-color: yellow; padding: 5px;">⚠ CAUTION</div> <p>@10km –very small roads, poor condition @47km – Busy in Montreux – use CP @61km – Busy road – keep right @76km – Busy road (traffic from right) @ 78km – Busy junction @122km – Steep exposed descent</p> <p>Finishing Hotel Hôtel Le Samoyède 9 Place de l'Office du Tourisme, 74110 Morzine France +33 4 50 79 00 79</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Route profile



Annexe 9 : Day 10: 12th of September 2015 / Morzine to Geneva

The day summary

The final day is a proper day's riding. It starts with the famous col de Jeux Plane which, even from the 'easier' Morzine side, is 11km long with over 700m of ascent. The second col of the day is col de la Ramaz which is another big climb before our final climb of the Tour over Col de la Croisette which gives views of Geneva and the lake. From here it is all downhill to the hotel and dinner.


Distance 124.4km
 Ascent 3582m
 Descent 4318m
 m/km 28.7

We have a reception in Jardin Anglais with the Mayor of Geneva planned for 6pm – A police escort is arranged from the border (115km!) at 17:00

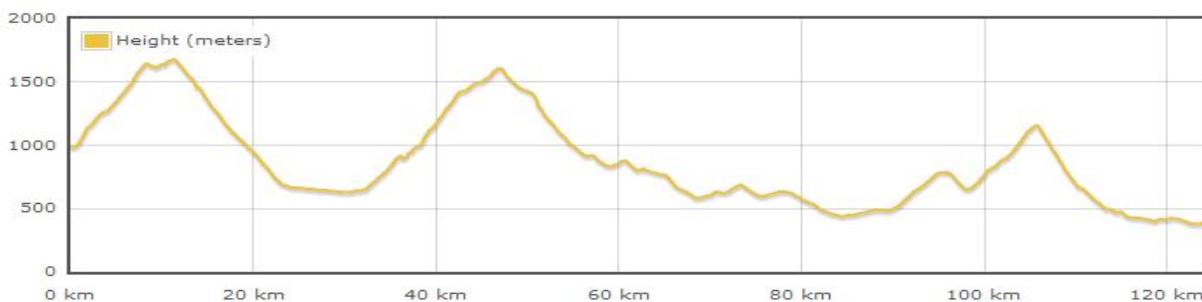
Max Elevation 1678m
 Min Elevation 378m

Points of Interest

- Col de Joux Plane – 11 times on TdeF it is an Hors category climb – Marco Pantini climbed it in 33 minutes in 1997. Lance Armstrong 'broke' on the climb in 2000!
- Col de la Ramaz – climbed twice in the TdeF (2003 & 2010). Continuing a theme - the climb 'broke' Lance Armstrong in 2010 (his last Tour) after a crash at the bottom
- Geneva – there are views over Geneva from La Saleve

<p>Course notes</p> <p>The toughest finish to a Tour we have had. 3 significant climbs and nearly 3600m of climb. The good news is it is over 4000m of descent!</p> <p>Climbs</p> <p>@ 0km col de Jeux Plane – 10.5km, 691m, ave. 6.7% Max 11%</p> <p>@ Col de la Ramaz – 15.7km, 978m, ave. 6.2% - steep section at the top (10-11%)</p> <p>@ Col de la Croisette 7km, 523m ave. 7.5%. Between 5 & 6km of the climb there are a couple of short steep c.20% ramps</p>	
<p>Planned stops (subject to change!)</p> <p>@ 46.9km -- feedstop at top of Col</p> <p>@ 79.6km – lunch at Marcellaz</p> <p>@ 106km – afternoon stop at crossroads</p>	<p>@ 11km –descent – steep exposed</p> <p>@21km – narrow / blind and steep!</p> <p>@51km – proper tunnel!</p> <p>@52km – steep descent 16%</p> <p>@106km – Steep descent (28%!!)</p>
	<p>Finishing Hotel</p> <p>Hotel Royale Rue de Lausanne 41 CH1201 Genève Switzerland +41 22 906 14 56</p>

Route profile



Glycemic variability 's extrinsic and intrinsic determinants during a cycling Tour in 9 type 1 diabetics treated by insulin pump.

The management of a type 1 diabetic patient is based on insulin therapy and nutrition. The benefits of regular physical activity on the blood glucose levels, on the complications of diabetes and other chronic pathologies, have been demonstrated. However, special care is needed in some areas such as: risk of hypoglycaemia and the difficulty of managing glycaemic variability during and after physical activity.

Most of the studies' aim, was the effects of shorts periods of exercise (30 to 60 minutes) on the glucose levels but only few studies were conducted during longer periods of exercise, as practiced during trekking and cycling, and even less were conducted during repeated periods on several days. The aim of this study was to evaluate the intrinsic and extrinsic determinants of glycaemic variability during repeated endurance-type physical activity.

A 9-day cycling Tour (total distance: 1456 km and cumulative elevation: 20656m) was covered by 9 diabetic type 1 patients treated with an insulin pump and equipped with a continuous glucose monitoring system (CGM). The methods used to evaluate the glycaemic variability were: the time spent in hypo (<70mg/dl) normo (70-180mg / dl) or hyperglycaemia (> 180mg / dl), CONGA 1 and 2, Index M.

Mean blood glucose increases during the Tour ($p < 0,005$ from Day 7 and $p < 0,001$ from D8 to the end). When VO_{2max} is high, the mean blood glucose decreases ($p = 0,03$). When the distance increases, the mean blood glucose decreases ($p = 0,008$). When VO_{2max} is high, the periods spent in hyperglycaemia and hypoglycaemia decrease ($p = 0,03$ et $p = 0,033$ respectively). The CONGA 1 and 2 scores increase during the tour ($p < 0,05$ from J6 and J5 respectively). The MAGE score decreases with the day ascent ($p = 0,031$). The M value at 120mg/dl increases during the tour, decreases when the VO_{2max} is high ($p = 0,002$). The M value at 100mg/dl increases during the Tour, decreases when the distance increases ($p = 0,024$) and increases with the day ascent ($p = 0,047$). The rapid acting insulin dose increased with the day ascent ($p = 0,001$), decreased with the distance ($p < 0,001$) and decreased as the training level increased ($p < 0,001$).

In conclusion, training level is an intrinsic determinant of glycaemic variability. The cumulative days of physical activity, the distance travelled and ascent per day are extrinsic determinants of the glycaemic variability. Thus, training of patients with type 1 diabetes improves glycaemic control and facilitates the management of glycaemic variability.

La prise en charge d'un patient diabétique de type 1 est basée sur l'insulinothérapie et la nutrition. Les bénéfices de la pratique d'une activité physique régulière sur l'équilibre du diabète, les complications du diabète et les autres pathologies chroniques ont été démontrés. Les principales barrières à la pratique d'une activité physique et sportive sont la peur des hypoglycémies et la difficulté de gestion de la variabilité glycémique en per et post activité physique. La plupart des études ont porté sur l'effet d'un exercice de courte durée (30 à 60 minutes) sur l'équilibre glycémique mais il existe peu d'études sur l'effet d'exercices de durée prolongée, comme cela peut-être le cas pour les pratiquants de la randonnée ou du cyclisme, et encore moins quand ces exercices sont répétés sur plusieurs jours. L'objectif de ce travail était d'évaluer les déterminants intrinsèques et extrinsèques de la variabilité glycémique (VGI) au cours d'une activité physique en endurance répétée de type cyclisme.

Un Tour cycliste de 9 jours (distance totale : 1456 km et dénivelé cumulé : 20656m) a été parcouru par 9 patients diabétiques de type 1, traités par pompe à insuline et équipés d'un capteur de glucose interstitiel. Les méthodes d'évaluation de la VG utilisées sont : le temps passé en hypo (<70mg/dl) normo (70-180mg/dl) ou hyperglycémie (>180mg/dl), le CONGA 1 et 2, le MAGE et l'indice M.

Au cours du Tour, la moyenne glycémique augmente ($p < 0,005$ à partir de J7 et $p < 0,001$ à partir de J8), les scores CONGA 1 et 2 augmentent ($p < 0,05$ à partir de J6 et J5 respectivement), et les indices M à 100 et à 120mg/dl augmentent. Lorsque la VO_2 max initiale est élevée, la moyenne glycémique diurne diminue ($p = 0,03$), les temps passés en hyperglycémie et hypoglycémie diminuent ($p = 0,03$ et $p = 0,033$ respectivement), l'indice M à 120mg/dl diminue ($p = 0,002$). La dose d'insuline rapide diminue ($p < 0,001$). Lorsque le nombre de kilomètres parcourus augmente, la glycémie moyenne diminue ($p = 0,008$), l'indice M à 100mg/dl diminue ($p = 0,024$) et la dose d'insuline rapide diminue ($p < 0,001$). Lorsque le dénivelé augmente, le score MAGE diminue ($p = 0,031$), l'indice M à 100mg/dl augmente ($p = 0,047$) et la dose d'insuline rapide augmente ($p = 0,001$).

En conclusion, le niveau d'entraînement est un déterminant intrinsèque de la variabilité glycémique, le cumul des jours de pratique d'activité physique, le nombre de kilomètres parcourus et le dénivelé sont des déterminants extrinsèques de la variabilité glycémique. Ainsi, l'entraînement des patients diabétiques de type 1 améliore l'équilibre glycémique et facilite la gestion de la variabilité glycémique.

Mots clés : diabète de type 1, activité physique, variabilité glycémique.

Disciplines : Diabétologie et Médecine du Sport

Service de médecine du sport, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand