

Université de Montréal

**La prévention de l'hypoglycémie associée à l'activité  
physique chez les adultes vivant avec le diabète de type 1**

par Amélie Roy-Fleming

Département de nutrition, Faculté de médecine

Mémoire présenté  
en vue de l'obtention du grade de maîtrise ès sciences (M. Sc.)  
en Nutrition

Avril 2018

© Amélie Roy-Fleming, 2018

## Résumé

**Problématique** : La pratique d'activité physique devrait être encouragée chez les individus avec le diabète de type 1 (DbT1), mais est limitée par la crainte de l'hypoglycémie. Les personnes traitées avec la pompe à insuline peuvent réduire temporairement la perfusion d'insuline basale. Pour un exercice à distance du repas, il s'agit de la méthode privilégiée pour prévenir l'hypoglycémie induite par l'exercice, mais aucune étude n'a validé le moment optimal pour le faire. **Objectif** : Comparer l'efficacité de trois moments de réduction du débit de base d'insuline de 80%, soit au moment de débiter (T0), 20 minutes (T-20) ou 40 minutes (T-40) avant un exercice de 45 minutes sur vélo stationnaire d'intensité moyenne ( $60\%VO_{2peak}$ ) pratiqué 3 heures après un repas standardisé. **Résultats** : Aucune différence entre les stratégies quant au pourcentage du temps  $<4,0$  mmol/L et au temps passé entre 4,0-10,0 mmol/L n'a été observée. Avec T-40, quoique non significatif, la glycémie de départ était plus élevée, moins de participants ont eu besoin de consommer des glucides avant et pendant l'exercice et le délai avant l'apparition de l'hypoglycémie était plus long en comparaison avec T0 et T-20. **Conclusion** : Chez les personnes avec le DbT1 et traitées par pompe à insuline, la réduction de 80% du débit basal d'insuline 40 minutes avant un exercice de 45 minutes d'intensité moyenne effectué à distance du repas n'est pas suffisante pour réduire l'hypoglycémie. D'autres études sont requises pour déterminer si cette réduction devrait être plus importante, plus hâtive ou combinée à un apport en glucides.

**Mots-clés** : Diabète de type 1, exercice, pompe à insuline, hypoglycémie

## Abstract

**Rational** : For its benefits, physical activity should be encouraged in individuals living with type 1 diabetes (T1D) but is limited by the fear of hypoglycemia. People treated with continuous subcutaneous insulin infusion (insulin pump) have the option to temporarily reduce basal insulin infusion rate. For an exercise practiced in the late post-prandial phase, this is the preferred method for preventing exercise-induced hypoglycemia, but no study has validated the optimal timing to reduce basal insulin infusion. **Objective**: To compare the efficacy of three timings to decrease basal insulin infusion rate by 80%, either at the start (T0), 20 minutes (T-20), or 40 minutes (T-40) before a 45-min exercise on a stationary bicycle at moderate intensity (60%  $VO_{2peak}$ ) performed 3 hours after a standardized meal. **Results**: No significant difference between the three strategies in terms of percentage of time spent under 4.0 mmol/L and time spent between 4.0 and 10.0 mmol/L was observed. With a reduction at T-40, although not significant, the glucose level at exercise onset was higher, fewer participants needed additional carbohydrates before and during exercise, and the time to first hypoglycemia was longer in comparison with T0 and T-20. **Conclusion**: In people living with T1D and treated with an insulin pump, an 80% reduction in basal insulin infusion 40 minutes before a 45-min moderate intensity exercise practiced in a late post-prandial state is not enough to reduce hypoglycemia. Further studies are needed to determine whether this reduction should be greater, earlier and/or combined with carbohydrates.

**Keywords** : Type 1 diabetes, exercise, continuous subcutaneous insulin infusion, insulin pump, hypoglycemia

# Table des matières

Résumé	ii
Abstract	iii
Table des matières	iv
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des sigles	viii
Remerciements	xi
Introduction	1
1 Chapitre 1 : Le diabète de type 1	4
1.1 Définition	4
1.2 Traitement du DbT1	4
1.3 Complications du DbT1	13
2 Chapitre 2 : Activité physique et diabète de type 1	20
2.1 Effets bénéfiques de l'activité physique	20
2.2 Implications métaboliques de l'AP dans un contexte de DbT1	22
2.3 Recommandations et obstacles	25
3 Chapitre 3 : Gestion de la glycémie pendant et après l'AP	27
3.1 Contribution de l'étudiante et des coauteurs	27
4 Chapitre 4 : Objectifs et hypothèses de l'étude	45
4.1 Objectif de l'étude RIDE-1	45
4.2 Hypothèses de l'étude RIDE-1	45
4.3 Contribution de l'étudiante	46
5 Chapitre 5 : Méthodologie	47
5.1 Approbation éthique et consentement	47
5.2 Participants	47
5.3 Déroulement de l'étude	48

5.4	Analyse statistique _____	50
6	Chapitre 6 : Résultats _____	52
6.1	Contribution des coauteurs _____	52
7	Chapitre 7 : Discussion _____	74
7.1	Résumé des principaux résultats de l'étude RIDE-1 _____	76
7.2	Comparaison des résultats avec ceux d'études précédentes _____	76
7.3	Forces et limites de l'étude _____	82
8	Chapitre 8 : Implications cliniques et perspectives de recherche _____	84
	Conclusion _____	88
	Bibliographie _____	89

## Liste des tableaux

Tableau I. Faits saillants des études DCCT/EDIC.....	6
Tableau II. Valeurs cibles de glycémie capillaire selon Diabète Canada .....	8
Tableau III. Types d'insulines .....	10
Tableau IV. Symptômes et traitement de l'hypoglycémie.....	17
Tableau V. Réponse hormonale et physiologique à l'hypoglycémie chez les personnes non diabétiques .....	18
Tableau VI. Réponse métabolique à l'exercice aérobique d'intensité moyenne .....	23

## Liste des tableaux des articles

### Article 1

Tableau 1. Réduction du bolus d'insuline pour repas pratiqué à proximité d'un repas précédent.....	42
Tableau 2. Stratégies d'ajustement d'insuline pour un exercice de 30 minutes d'intensité moyenne.....	42
Tableau 3. Consommation de glucides supplémentaires en fonction de la glycémie préexercice .....	43

### Article 2

Table 1. Baseline characteristics of study participants.....	68
Table 2. Comparison of the three basal insulin rate reduction strategies.....	69
Table 3. Comparison of hypoglycemic events for the three basal insulin rate reduction strategies.....	70

## Liste des figures

Figure 1. Relation entre le risque d'hypoglycémie, le contrôle glycémique et le risque de complications microvasculaires, étude DCCT.....	5
Figure 2. Cibles de l'HbA <sub>1c</sub> .....	7
Figure 3. Schéma insulinique basal-prandial aux injections multiples et à la pompe .....	9
Figure 4. Complications du DbT1 .....	13
Figure 5. Processus simplifié de l'AD .....	16
Figure 6. Effets bénéfiques de l'AP chez les personnes avec le DbT1.....	21
Figure 7. Impact du mode d'exercice sur la glycémie.....	25

## Liste des figures des articles

### Article 1

Figure 1. Résumé des principales stratégies possibles pour la prévention des hypoglycémies pendant et après l'exercice.....	44
---	----

### Article 2

Figure1. Description of study procedures .....	71
Figure 2. Blood glucose profiles for the three insulin basal rate reduction strategies. The grey zone represents the exercise period .....	72
Figure 3. Survival curve of hypoglycemic treatments for the three insulin basal rate reduction strategies.....	73

## Liste des sigles

AC	Préprandial
AD	Acidocétose diabétique
ARA	Antagoniste des récepteurs de l'angiotensine
AP	Activité physique
AUC	<i>Area under the curve</i>
AVC	Accident vasculaire cérébral
BG	<i>Blood glucose</i>
CHO	Glucides, hydrates de carbone, <i>carbohydrates</i>
CGM	<i>Continuous glucose monitoring</i>
CV	Cardiovasculaire
CSII	<i>Continuous subcutaneous insulin infusion</i> (pompe à insuline)
DbT1	Diabète de type 1
DbT2	Diabète de type 2
DCCT	<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>
DXA	<i>Dual X-Ray Absorptiometry</i>
EDIC	<i>Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial</i>
HbA <sub>1c</sub>	Hémoglobine glyquée
IECA	Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
IRCM	Institut de Recherches Cliniques de Montréal
LMEM	<i>Linear mixed effect model</i>
PA	Pancréas artificiel externe
PC	Postprandial
RIDE-1	<i>Reduction of basal Insulin to prevent hypoglycemia During Exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy</i>
SNACK-1	<i>Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during exercise in adults with type 1 diabetes study</i>
SSGC	Système de surveillance de la glycémie en continu
T1D	<i>Type 1 diabetes</i>



$VO_{2max}$  Débit maximal d'oxygène consommé ou consommation maximale d'oxygène  
( $mlO_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ )

$VO_{2peak}$   $VO_2$  de pointe, plus haute valeur de consommation d'oxygène mesurée lors d'un  
exercice maximal ( $mlO_2 \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$ )

*Je dédie ce mémoire à tous ceux et celles qui relèvent le défi quotidien de vivre avec le diabète  
de type 1, vous avez toute mon admiration.*

## Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dr Rémi Rabasa-Lhoret de m'avoir fait confiance et permis de réaliser ma maîtrise au sein de son laboratoire, et ce, malgré mon parcours atypique. Vous êtes un médecin, chercheur et professeur d'exception qui transmet sa passion de façon contagieuse et qui sait nous guider afin de faire ressortir le meilleur de chacun.

Merci également à toute l'équipe du laboratoire qui m'a permis de m'intégrer rapidement et qui a contribué à mon bonheur au quotidien. Un merci spécial à Nadine, Véronique, Corinne et Virginie qui m'ont guidée dans mes apprentissages et ont toujours eu de bons conseils. Sans oublier tous les participants aux études qui nous permettent de poursuivre notre passion, mais surtout, de faire avancer les connaissances.

Merci à mon amoureux Simon, qui m'a épaulée dans ce retour aux études et qui est mon pilier au quotidien. Merci à mes parents pour leur appui inconditionnel. Et enfin, un merci spécial à notre Arnaud, qui s'est pointé le bout du nez au beau milieu de ma maîtrise et qui, par chance, est un super petit dormeur qui m'a motivée à être plus qu'efficace dans ma rédaction.

## Introduction

Au Canada, la prévalence du diabète en 2015 s'élevait à 3,4 millions de personnes (1) et est en augmentation constante. Alors que la majorité des cas sont de diabète de type 2 (DbT2), 5 à 10% sont de diabète de type 1 (DbT1). Le DbT1 est une maladie chronique et auto-immune d'étiologie inconnue dans laquelle les cellules bêta du pancréas sont détruites et ne peuvent plus remplir leur rôle de sécrétion d'insuline. L'injection d'insuline exogène devient alors essentielle à la survie des personnes diagnostiquées avec le DbT1. Depuis l'étude d'envergure *Diabetes control and complications trial* (DCCT) dans les années 1980-1990, l'insulinothérapie intensive est le traitement recommandé et consiste en au moins trois injections quotidiennes d'insuline ou la perfusion sous-cutanée en continu d'insuline (pompe à insuline). L'étude DCCT a permis de démontrer qu'en se rapprochant des cibles glycémiques de personnes non diabétiques (mesurée par hémoglobine glyquée,  $HbA_{1c} \leq 7,0\%$ , représentant la moyenne des glycémies sur trois mois), il est possible de ralentir la progression et même de repousser le développement de complications microvasculaires (néphropathie, neuropathie et rétinopathie) associées au diabète (2) et de réduire le risque de maladies cardiovasculaires (CV) (3). Malgré l'avancée des connaissances scientifiques, ces complications sont encore très fréquentes et représentent un fardeau pour les patients, mais également pour le système de santé.

Puisque les facteurs affectant la glycémie au quotidien (alimentation, activité physique, stress physique ou psychologique, maladie, etc.) sont omniprésents, les personnes vivant avec le diabète sont constamment en quête d'un équilibre glycémique dans le but de prévenir les complications chroniques (micro- et macrovasculaires), mais également les complications aiguës (hypo- et hyperglycémie). Dans ce contexte, l'adoption de saines habitudes de vie est primordiale. En matière de nutrition, les patients doivent porter une attention particulière à leur alimentation en pratiquant le calcul des glucides afin d'ajuster correctement la dose d'insuline à injecter, mais également en visant une qualité alimentaire en guise de prévention CV. Pour ses nombreux bienfaits au point de vue cardiométabolique et du bien-être en général, la pratique d'activité physique (AP) régulière est également au centre des saines habitudes de vie que les personnes vivant avec le diabète doivent adopter. Les recommandations pour la durée et la fréquence d'AP émises par Diabète Canada sont les mêmes que pour le reste de la population

(4), mais non sans défis supplémentaires puisque l'AP affecte assurément la glycémie. En effet, l'AP de type aérobie augmente le risque d'hypoglycémie pendant et durant les heures qui suivent (5). L'hypoglycémie a d'ailleurs été établie comme le plus grand obstacle à la pratique d'AP chez les personnes avec le DbT1 qui sont d'ailleurs moins actives que la population générale (6).

Différents ajustements thérapeutiques sont possibles afin de prévenir l'hypoglycémie entourant l'AP, notamment la réduction des doses d'insuline et/ou la consommation de glucides supplémentaires (7). Cependant, les recommandations cliniques pour effectuer ces ajustements sont encore à leurs balbutiements et sont basées surtout sur l'expérience clinique, des études avec de petits échantillons et des modalités d'AP bien spécifiques. Bref, plusieurs questions restent sans réponses et le contrôle glycémique entourant l'AP reste un réel défi non seulement pour les patients, mais également pour les professionnels de la santé qui souhaitent les conseiller.

Par ailleurs, depuis la première injection d'insuline chez l'humain il y a plus de 90 ans, les progrès scientifiques au niveau du développement d'analogues de l'insuline, de dispositifs d'injection (pompes à insuline) et de systèmes de surveillance de la glycémie en continu (SSGC) ont permis l'amélioration de la qualité de vie des patients et du contrôle glycémique. La pompe à insuline est un dispositif d'injection n'utilisant qu'un type d'insuline (analogue à action rapide) et permettant une perfusion sous-cutanée et continue. On y programme des débits de base personnalisés sur 24 heures et des bolus selon un rapport insuline : glucides. Le tout dans le but de se rapprocher le plus possible de la sécrétion insulinaire endogène du pancréas des personnes non diabétiques. Afin de prévenir l'hypoglycémie associée à l'exercice, les personnes vivant avec le DbT1 et portant la pompe à insuline ont donc l'option de réduire de façon temporaire le débit basal de perfusion d'insuline, de façon à se rapprocher de l'action physiologique du pancréas des personnes non diabétiques qui diminue sa sécrétion d'insuline à l'exercice afin de maintenir l'équilibre glycémique.

L'objectif de ce présent mémoire est de mieux cerner les stratégies possibles pour réduire l'occurrence de l'hypoglycémie induite par l'AP chez les personnes avec le DbT1. Une attention particulière est portée au moment optimal pour la réduction temporaire du débit de base de perfusion d'insuline de la pompe à insuline. Les trois premiers chapitres présentent la justification rationnelle ayant mené à l'étude *Reduction of basal Insulin to prevent*

*hypoglycemia During Exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy (RIDE-1)* qui est au cœur de ce mémoire en allant de la définition, aux complications et au traitement du DbT1, à l'impact de l'AP sur le contrôle glycémique et aux différentes stratégies et avancées technologiques pouvant aider à prévenir l'hypoglycémie pendant et après l'AP. Les chapitres subséquents sont consacrés à la méthodologie, les résultats et la discussion en lien avec l'étude RIDE-1 qui a évalué trois moments pour réduire le débit basal de perfusion d'insuline en prévision de l'exercice. Les perspectives cliniques et de recherches subséquentes sont finalement présentées.

# 1 Chapitre 1 : Le diabète de type 1

## 1.1 Définition

Le DbT1 est une maladie auto-immune qui résulte d'une destruction des cellules bêta du pancréas menant à une déficience complète en insuline et à un état hyperglycémique. Les personnes diagnostiquées avec le DbT1 dépendent alors d'insuline exogène, donnée par injection ou par pompe à insuline. Traditionnellement, le DbT1 était connu sous l'appellation diabète juvénile; or, nous savons maintenant qu'il peut se développer à n'importe quel stade de la vie (8). Cela dit, la majorité des cas de diabète diagnostiqués durant l'enfance sont de type 1. Le DbT1 représente 5 à 10% de tous les cas de diabète (9) et son incidence est en augmentation partout dans le monde (10). À l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen de prévenir le DbT1. La cause exacte reste à être déterminée, mais le DbT1 serait déclenché par des facteurs environnementaux chez des personnes ayant une prédisposition génétique (11). D'ailleurs, alors que le risque dans la population générale est inférieur à 1%, les enfants de mères ayant le DbT1 auraient de 2 à 3% de risque de le développer et environ 7% si c'est leur père qui a le DbT1(12).

Au moment du diagnostic, l'hyperglycémie entraîne des symptômes de polyurie, de polydipsie, de polyphagie et de perte de poids (10) et, pour certains, des symptômes d'acidocétose diabétique (AD) (13). La présentation clinique est plus variable chez les adultes, mais comporte souvent des signes d'hyperglycémie (8). Le diagnostic est confirmé par une glycémie aléatoire (ou 2 heures après une épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale)  $\geq 11,1$  mmol/L ou à jeun  $\geq 7,0$  mmol/L (11). Au besoin, le dosage des auto-anticorps permet de confirmer le type de diabète. Le dépistage précoce n'est généralement pas effectué sauf en contexte de recherche (8). Les jours et semaines qui suivent le diagnostic sont caractérisés par de faibles besoins en insuline et sont appelés période de «lune de miel».

## 1.2 Traitement du DbT1

Le traitement actuel du DbT1 est principalement basé sur les résultats de l'étude multicentrique *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) qui a inclus 1441 personnes avec le DbT1 et qui s'est déroulée de 1983 à 1993. Deux types de traitements ont été étudiés:

conventionnel et intensif. Cette étude d'envergure, et son étude de suivi observationnel *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Trial* (EDIC), ont démontré qu'une insulinothérapie intensive combinant trois injections d'insuline ou plus quotidiennement ou un traitement par pompe à insuline et visant des valeurs glycémiques se rapprochant de celles de personnes non-diabétiques pouvait ralentir de façon très significative le développement et la progression de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie (2) et, à plus long terme, réduire le risque de maladie CV et de mortalité (3). Les complications micro- et macrovasculaires découlant d'une hyperglycémie prolongée sont approfondies à la section 1.3. Bien que le risque d'hypoglycémie (voir section 1.3.2.2) et de prise de poids augmente avec un traitement intensif, les bienfaits prévalent (Figure 1). Les détails des traitements et les conclusions principales de ces études sont décrits au Tableau I.

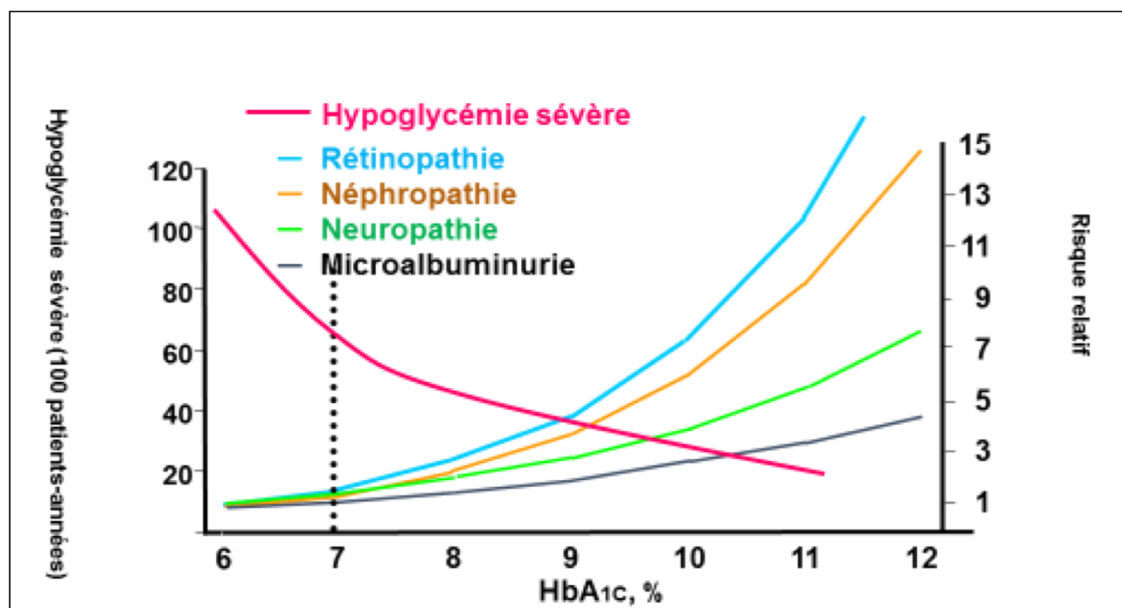


Figure 1. Relation entre le risque d'hypoglycémie, le contrôle glycémique et le risque de complications microvasculaires, étude DCCT (2)



Tableau I. Faits saillants des études DCCT/EDIC (2, 14)

	Traitement conventionnel	Traitement intensif
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 à 2 injections par jour d'insuline pré-mélangée</li> <li>• Éducation (nutrition et exercice)</li> <li>• Monitoring de la glycémie capillaire ou urinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 injections ou plus par jour ou pompe à insuline</li> <li>• Monitoring de la glycémie capillaire 4 fois par jour</li> <li>• Glycémies cibles :               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ AC : 3,9-6,7mmol/L</li> <li>○ PC : &lt; 10,0 mmol/L</li> </ul> </li> <li>• Mesure de la glycémie nocturne une fois par semaine et de l'HbA<sub>1c</sub> une fois par mois</li> <li>• Ajustement régulier de l'insulinothérapie et calcul des glucides</li> </ul>
Conclusions principales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'HbA<sub>1c</sub>, significativement plus basse avec le traitement intensif, est maintenue après 10 ans.</li> <li>• Le traitement intensif permet de réduire le risque de rétinopathie de 76%, de neuropathie de 60% et de néphropathie de 34 à 57% et de ralentir leur progression.</li> <li>• Le risque d'infarctus, d'AVC et de mort CV diminue de 57% avec le traitement intensif.</li> <li>• Le risque d'hypoglycémie sévère est trois fois plus élevé avec le traitement intensif.</li> <li>• Le risque de développer de l'embonpoint avec le traitement intensif est 33% plus élevé.</li> </ul>	

AC : Préprandial

PC : Postprandial

HbA<sub>1c</sub> : Hémoglobine glyquée

AVC : Accident vasculaire cérébral

CV : Cardiovasculaire

## 1.2.1 Cibles glycémiques et autosurveillance

L'optimisation du contrôle glycémique est donc primordiale dans le traitement du diabète puisqu'il influe directement sur l'apparition des complications aiguës et chroniques. La mesure utilisée pour valider l'efficacité du traitement est l'HbA<sub>1c</sub>. Celle-ci représente la valeur glycémique moyenne des trois derniers mois. C'est d'ailleurs à cette fréquence qu'elle devrait être mesurée si les cibles glycémiques ne sont pas atteintes (15), autrement une mesure bisannuelle pourrait être convenable. Depuis 2013, les Lignes directrices de pratique clinique de Diabète Canada suggèrent d'individualiser les cibles d'HbA<sub>1c</sub> selon l'âge, la durée du diabète, le risque d'hypoglycémie sévère (ou grave), la présence ou l'absence d'une maladie CV et l'espérance de vie (16). Ainsi, la valeur visée est de 7,0% pour la plupart des patients, mais peut se situer entre 6,5 et 8,5% en fonction de ces critères (Figure 2).

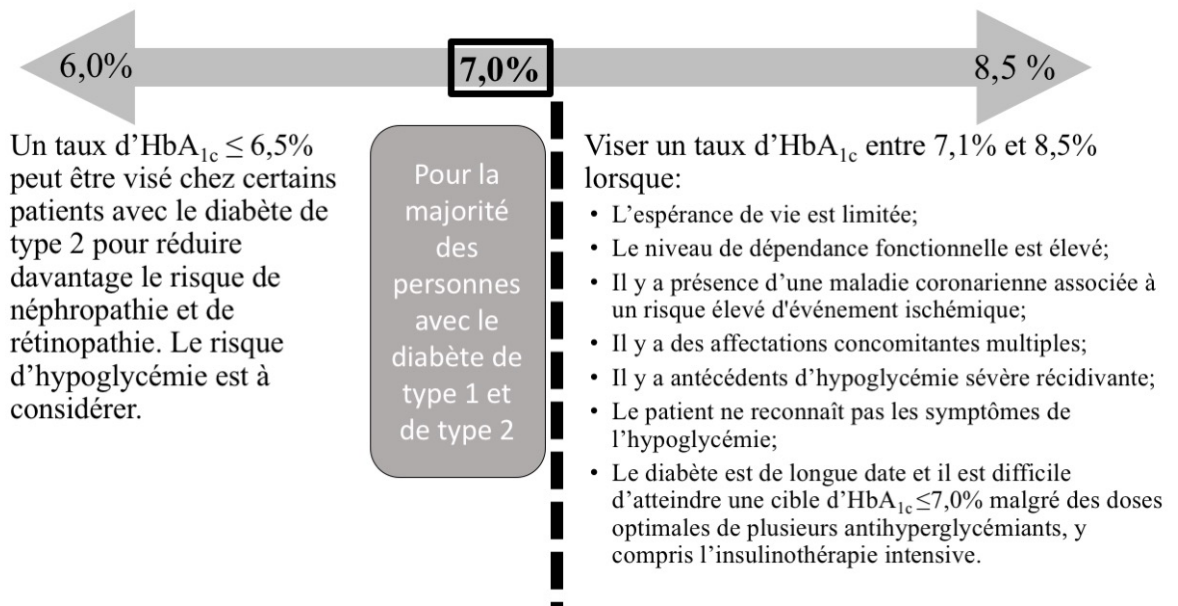


Figure 2. Cibles de l'HbA<sub>1c</sub> Adapté de Diabète Canada (16)

Chez les personnes vivant avec le DbT1, la mesure de la glycémie au quotidien est essentielle et permet de moduler le traitement : ajustement de doses d'insuline, correction d'hyper- et d'hypoglycémies et prévention des hypoglycémies nocturnes. Une étude a d'ailleurs démontré que plus les patients mesurent leurs glycémies (>3 fois par jour) meilleure est l'HbA<sub>1c</sub> (17). Diabète Canada, à travers ses Lignes directrices de pratique clinique, recommande de viser

les valeurs de glycémies capillaires présentées au Tableau II, toujours dans le but d’atteindre les niveaux d’HbA<sub>1c</sub> recommandés et de prévenir les complications.

Tableau II. Valeurs cibles de glycémie capillaire selon Diabète Canada (15)

	<b>Valeur cible (mmol/L)</b>
<b>À jeun et préprandial</b>	4,0 à 7,0
<b>Deux heures postprandial</b>	5,0 à 10,0 ou 5,0 à 8,0 si une HbA <sub>1c</sub> de 7,0% n’est pas atteinte.

HbA<sub>1c</sub> : Hémoglobine glyquée

Traditionnellement mesurée de façon capillaire avec un lecteur de glycémie requérant une goutte de sang, certaines avancées technologiques permettent maintenant une mesure de la glycémie en temps réel tout en diminuant la fréquence des piqûres requises. En effet, les SSGC et le système Flash de surveillance du glucose mesurent la glycémie dans le liquide interstitiel, sous la peau, en continu ou à la demande, respectivement. Cette mesure ne représente, cependant, qu’une estimation du glucose capillaire puisqu’il existe un délai variant autour de 10 minutes entre les valeurs sanguines et celles du liquide interstitiel (18); un délai accentué en cas de variation rapide de la glycémie telle que lors d’une AP ou en période postprandiale (19). Les SSGC sont munis d’un capteur sous-cutané relié à un transmetteur qui envoie la valeur glycémique à une pompe à insuline ou à un récepteur indépendant. Ceci permet la programmation d’alarmes jumelées à des courbes et des flèches de tendance facilitant la prédiction des épisodes hyper- ou hypoglycémiques (20). Un arrêt temporaire de la perfusion d’insuline en cas d’hypoglycémie est même possible lorsque le SSGC est porté avec une des marques de pompe à insuline. Dans le cas du système Flash, il s’agit d’un capteur porté sur le bras qui, lorsque balayé par le lecteur, permet d’obtenir la valeur de glycémie interstitielle. Il n’est donc pas pourvu d’alarmes et les tendances sont affichées uniquement suite au balayage.

L’utilisation d’un SSGC permettrait de réduire l’HbA<sub>1c</sub> de 0,3% et de diminuer le temps passé en hypoglycémie chez les personnes aux injections multiples ou sous pompe (21), tandis

que le port du système Flash motiverait les utilisateurs à mesurer plus souvent leur glycémie avec une fréquence quotidienne de balayage moyenne de  $14.7 \pm 10.7$  (22). Alors que les SSGC nécessitent une calibration deux ou trois fois par jour avec une glycémie capillaire, le système Flash ne nécessite aucune calibration (étalonnage fait par le fabricant).

## 1.2.2 Thérapie de remplacement

Depuis sa première utilisation thérapeutique en 1921, l'insuline a permis de transformer le DbT1, de maladie mortelle, en maladie chronique. Depuis ce temps, les progrès pharmacologiques permettent le développement d'insulines prandiales de plus en plus rapides et d'insulines basales avec un profil de plus en plus plat (sans pic d'action). Le but étant de mimer le plus possible l'action physiologique du pancréas qui assure une sécrétion insulinique de base sur 24 heures et de plus grandes quantités (bolus) lors de la consommation de repas ou lors d'une élévation de la glycémie. C'est pourquoi le schéma insulinique optimal pour le traitement du DbT1 est le schéma basal-prandial, administré à l'aide d'injections multiples ou d'une pompe à insuline (23) (Figure 3).

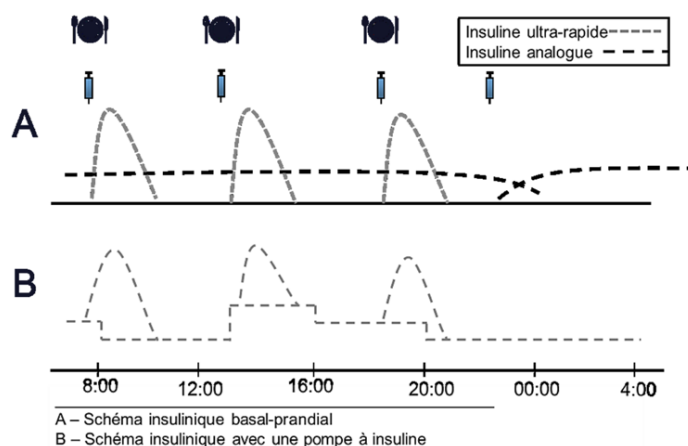


Figure 3. Schéma insulinique basal-prandial aux injections multiples et à la pompe. © Rémi Rabasa-Lhoret, cours NUT6027

Un schéma basal-prandial administré par injections requiert deux types d'insulines, soit une à action intermédiaire ou prolongée, remplaçant la sécrétion pancréatique de base, et un analogue de l'insuline à action rapide ou une insuline à courte durée d'action donnée sous forme

de bolus au repas. Les différents types d'insuline et leurs durées d'action sont décrits au Tableau III.

Tableau III. Types d'insulines, adapté de Diabète Québec (24)

Type d'insuline	Début d'action	Pic d'action	Durée d'action
<b>Action rapide (analogues)</b>			
Apidra® (glulisine)	10 - 15 min	1 – 1,5 h	3 - 5 h
Humalog® (lispro)	10 - 15 min	1 – 2 h	3,5 – 4,75 h
Humalog 200® (lispro 200U/mL)	10 - 15 min	1 – 2 h	3,5 – 4,75 h
Novorapid® (aspartate)	10 – 20 min	1 - 3 h	3 - 5 h
Fiasp® (aspartate rapide)	4 min	1 – 2h	3 – 4h
<b>Courte durée d'action</b>			
Humulin R® Novolin Toronto®	30	2 - 4 h	6 - 8 h
<b>Action intermédiaire</b>			
Novolin ge NPH® Humulin N®	1 - 2 h	6 –12 h	18 – 24 h
<b>Action prolongée (analogues)</b>			
Basaglar <sup>MC</sup> (glargine) Lantus® (glargine)	1 – 1,5h	aucun	24h
Levemir® (detemir)	1 – 2 h	aucun	environ 24 h
Toujeo (glargine 300U/mL)	Jusqu'à 6h	aucun	30 h
Tresiba® (degludec 100 ou 200U/mL)	30-90 min	aucun	42h

De son côté, la pompe à insuline est un dispositif d'injection qui assure une perfusion sous-cutanée et continue d'insuline. Deux types de pompes existent sur le marché actuellement, le premier où un réservoir d'insuline situé dans une pompe portée à la ceinture est relié à un

cathéter sous-cutané par une tubulure et l'autre où le réservoir est lui-même collé à la peau et muni d'un cathéter sous-cutané, dit «sans tubulure» ou « *patch-pump* » (25). Contrairement aux injections multiples, la pompe n'utilise qu'un type d'insuline à action rapide (aspart, lispro ou glulisine). On y programme un débit basal, qui peut être modulé au cours de la journée, et des ratios insuline : glucides personnalisés qui permettent de donner des bolus adaptés au contenu glucidique du repas. Lorsque comparée aux injections multiples, la pompe permet un meilleur contrôle glycémique (25) et une diminution du risque d'hypoglycémie sévère (26). Ses utilisateurs rapportent également une meilleure qualité de vie en raison de la flexibilité et la liberté qu'elle procure (25).

### **1.2.3 Habitudes de vie**

L'autosurveillance de la glycémie et la prise d'insuline quotidienne sont primordiales dans le traitement du DbT1, mais les individus ne peuvent pas faire abstraction des habitudes de vie qui influent grandement sur le contrôle glycémique au quotidien et sur la prévention des complications. Dans ce sens, la thérapie nutritionnelle dans le DbT1, soutenue par un nutritionniste/diététiste, est essentielle. Le but étant de maximiser la qualité de vie, l'état nutritionnel, l'état de santé et de prévenir les complications liées au diabète. Le traitement nutritionnel permet d'ailleurs une amélioration du contrôle glycémique par la réduction de l'HbA<sub>1c</sub> de 1% chez les individus avec le DbT1 (27) et n'est donc pas à négliger.

De façon globale, la répartition énergétique recommandée pour les personnes avec le diabète reflète une alimentation équilibrée et est similaire à celle de la population générale : 45-60% de l'énergie provenant des glucides, 15-20% des protéines et 20-35% des lipides. L'apport en glucides doit être, au minimum, suffisant pour répondre au besoin de base du cerveau, soit environ 130 g par jour (28). De plus, afin d'aider au contrôle glycémique et aux facteurs de risque CV, l'apport en gras saturés ne devrait pas dépasser 7% de l'apport calorique total et celui en saccharose 10% (29). Les Lignes directrices canadiennes proposent également un apport plus élevé en fibres chez les personnes avec le diabète pour leur effet sur le ralentissement de la vidange gastrique et de l'absorption du glucose; cet apport allant de 25g/jour pour les femmes à 38g/jour pour les hommes. Remplacer les aliments à indice glycémique élevé par des aliments à indice glycémique faible aiderait également au bon contrôle glycémique (29).

Une particularité du traitement nutritionnel chez les personnes avec le DbT1 et celles avec le DbT2 suivant un schéma basal-prandial est qu'il importe d'ajuster la dose d'insuline injectée au repas à l'apport en glucides. Le calcul des glucides a d'ailleurs été utilisé dans le groupe avec traitement intensif de l'étude DCCT. Avec les analogues de l'insuline à action rapide, où l'effet peut commencer aussi tôt que 4 à 9 minutes après l'injection (asparte rapide), il est maintenant plus facile de tenter de coordonner l'action de l'insuline à l'apparition du glucose, provenant des aliments, dans le sang. On enseigne donc, à travers différents outils et méthodes, aux personnes suivant un schéma basal-prandial, à reconnaître les aliments contenant des glucides et à en calculer la quantité de façons simplifiée (système d'échanges permettant une approximation) ou avancée (facteur glucidique multiplié par le poids de l'aliment). Avec leur ratio insuline : glucides personnalisé, les patients peuvent ajuster la dose d'insuline prandiale à injecter. Les pompes à insuline, certains lecteurs de glycémie et des applications téléphoniques qui contiennent des calculateurs de bolus peuvent aider à simplifier cette tâche mathématique. Par ailleurs, le calcul avancé des glucides permet une plus grande flexibilité au niveau de la taille et de l'horaire des repas et une amélioration de la qualité de vie (30) en comparaison, par exemple, avec une quantité fixe de glucides à consommer à chaque repas. Par contre, l'enseignement nutritionnel axé sur le calcul des glucides peut influencer négativement la qualité alimentaire globale en faussant les croyances et comportements alimentaires (31). Une étude menée aux États-Unis auprès de parents d'enfants avec le DbT1 a démontré que ceux-ci optaient plus souvent pour des aliments transformés de façon à avoir accès au tableau de la valeur nutritive (31).

L'AP s'ajoute aux autres volets du traitement du diabète décrits ci-haut surtout pour ses bienfaits au niveau de la prévention des maladies CV (4). Diabète Canada recommande de pratiquer 150 minutes d'AP aérobique et de faire au moins deux séances d'activités de résistance chaque semaine (4). Par contre, le contrôle glycémique pendant l'AP pour une personne avec le DbT1 n'est pas sans défi. L'AP en contexte de DbT1 étant le sujet principal de ce mémoire, il sera approfondi au Chapitre 2.

La cessation tabagique est également importante puisque le tabagisme représente un facteur de risque indépendant de mortalité, toutes causes confondues, chez les personnes avec

le diabète. Il influence négativement le contrôle glycémique, accélère l'évolution vers la maladie rénale, triple le risque d'infarctus du myocarde et augmente de 30% le risque d'AVC (32).

### 1.3 Complications du DbT1

Bien que des études récentes démontrent que la durée de vie des personnes ayant reçu un diagnostic de DbT1 dans l'enfance s'améliore (33), la morbidité et la mortalité en lien avec les complications du diabète sont toujours présentes. En effet, les personnes avec le DbT1 sont exposées à des complications en lien avec un contrôle glycémique sous-optimal (Figure 4). On dénote des complications chroniques macro- (AVC et maladies coronariennes) et microvasculaires (néphropathie, neuropathie et rétinopathie) engendrées par une hyperglycémie à long terme ou des complications aiguës qui peuvent survenir lors de déséquilibres glycémiques (hypo- et hyperglycémie) et aller jusqu'au coma diabétique.

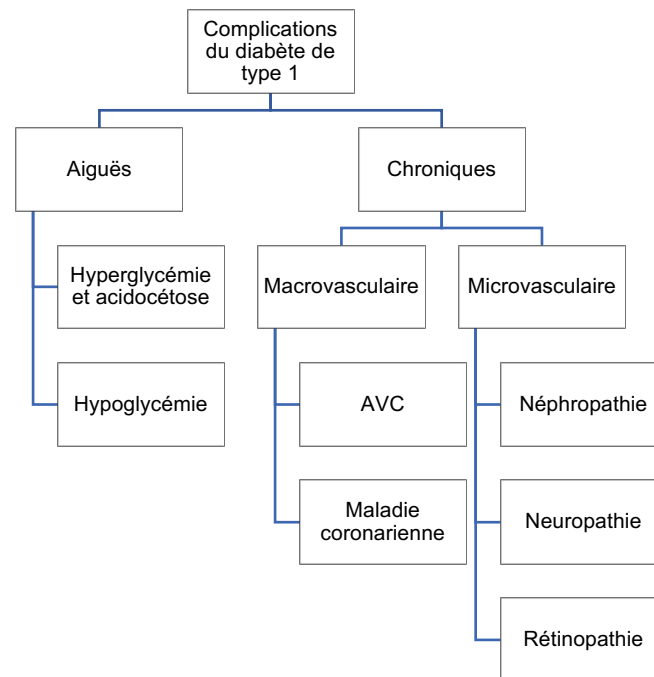


Figure 4. Complications du DbT1

AVC : accident vasculaire cérébral



### 1.3.1 Complications chroniques

Au niveau **macrovasculaire**, l'hyperglycémie chronique a une action directe sur la paroi des vaisseaux, mais agit aussi de façon indirecte sur des facteurs de risque tels que l'hypertension, la dyslipidémie et l'insuffisance rénale accélérant le vieillissement vasculaire (32). Ainsi, les personnes avec le diabète se retrouvent deux à trois fois plus à risque de développer des maladies cardiovasculaires athérosclérotiques (AVC, maladie coronarienne) que les personnes non-diabétiques (34). D'ailleurs, chez les personnes traitées à l'insuline et diagnostiquées avant l'âge de 30 ans, le taux de mortalité à la suite d'une maladie CV est plus élevé que dans la population générale (35) et les maladies CV sont la principale cause de décès parmi les personnes avec le DbT1 (36).

Le diabète peut également mener à des complications **microvasculaires**. En effet, il existe un lien causal entre l'hyperglycémie et le développement et la progression de la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie (autonome et périphérique) (14). Un mauvais contrôle glycémique peut donc, à long terme, mener à des conditions telles que la dysfonction érectile, la gastroparésie, l'amputation, la dialyse et la cécité. Au Canada, le diabète est la première cause de néphropathie (37) et celle-ci est la première cause d'insuffisance rénale terminale (38). De plus, la rétinopathie diabétique est la première cause de cécité chez les adultes des pays à revenus élevés (38) et la neuropathie est la première cause d'amputation non traumatique (39).

#### 1.3.1.1 Traitements préventifs des complications

Le suivi clinique des personnes avec le diabète inclus, non seulement l'optimisation du contrôle glycémique, mais également le suivi des facteurs de risque des complications associées. La protection vasculaire est ainsi au centre des suivis médicaux, tant au niveau des traitements pharmacologiques que des habitudes de vie.

Ainsi, les cibles thérapeutiques des personnes avec le diabète pour, par exemple, la tension artérielle et la cholestérolémie sont plus strictes que pour la population générale. En fonction de facteurs de risque comme l'âge et la durée du diabète, une statine, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA) et des antagonistes des récepteurs de

l'angiotensine (ARA) sont prescrits dans bon nombre de cas, toujours dans un but de protection rénale et CV (32).

### **1.3.2 Complications aiguës**

Les personnes vivant avec le DbT1 doivent constamment veiller à assurer un bon contrôle glycémique afin d'éviter les extrêmes hypo- et hyperglycémiques. Des complications aiguës telles que l'acidocétose diabétique (hyperglycémie) ou, à l'inverse, l'hypoglycémie sévère pourraient alors survenir. Les deux situations pouvant mener au coma diabétique et, dans de rares cas, à la mort.

#### **1.3.2.1 Hyperglycémie et acidocétose diabétique**

Certains facteurs peuvent faire augmenter la glycémie au quotidien : un repas très riche en glucides, un manque d'insuline, le stress (émotif ou physique), certains médicaments (corticostéroïdes) et même l'AP intense. L'hyperglycémie est donc très fréquente chez les personnes vivant avec le DbT1 et, si elle n'est pas traitée, celle-ci peut mener à l'acidocétose diabétique (AD). D'ailleurs, 20 à 25% des patients sont en AD au moment du diagnostic (40). Des données récentes indiquent que, pour les patients connus, le risque persiste et est très variable entre les pays et les milieux allant de 0 à 56 cas pour 1000 patients chaque année (41). L'AD est la cause principale de mort prématurée chez les personnes avec le DbT1 (42), le taux de mortalité d'un tel événement variant de 0,65 à 3,3% (43).

Parmi les facteurs pouvant mener à l'AD, on retrouve la maladie (ex. : infection, infarctus) et le manque d'insuline (ex. : oubli d'injection, bris de la pompe à insuline, problème de cathéter, etc.). Les symptômes dénotés, qui peuvent varier en fonction de l'élévation de la glycémie, sont les suivants : polyurie, polydipsie, fatigue, douleurs abdominales, nausées, vomissements, souffle court (respiration de Kussmaul), vision trouble et haleine à odeur d'acétone. En cas d'AD, la glycémie est généralement  $> 14,0$  mmol/L. La réponse de l'organisme à l'AD est décrite à la Figure 5. Le traitement de l'AD requiert une hospitalisation pour assurer la correction de l'hyperglycémie ainsi que le remplacement des liquides et des électrolytes (43).

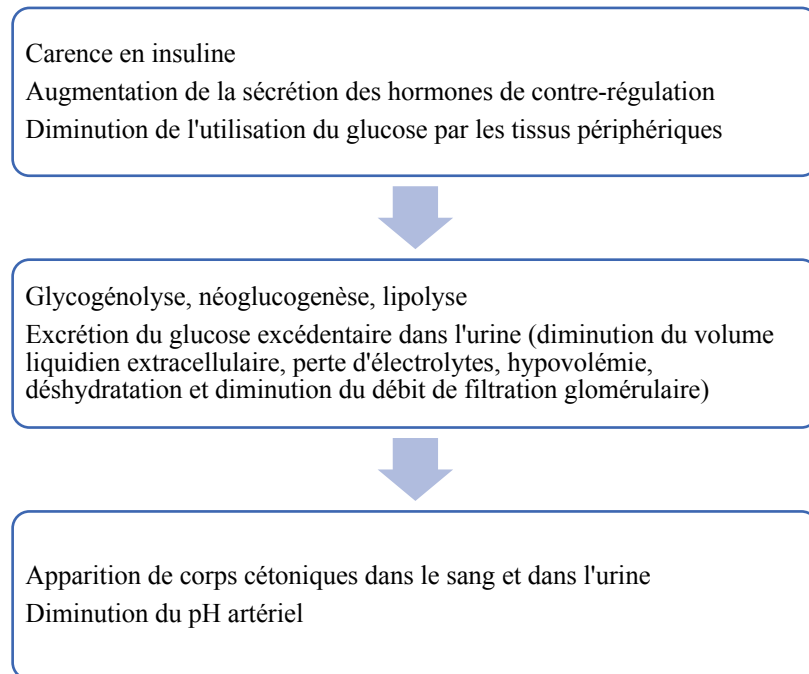


Figure 5. Processus simplifié de l'AD

### 1.3.2.2 L'hypoglycémie

Pour les personnes avec le diabète, on définit l'hypoglycémie comme une valeur glycémique inférieure à 4,0 mmol/L (44), alors que le seuil de l'hypoglycémie se situe autour de 2,8 mmol/L chez les personnes non-diabétiques (45, 46). Depuis l'étude DCCT, les bienfaits de l'insulinothérapie intensive pour la prévention des complications chroniques du diabète sont éprouvés (47) (voir section 1.3). Or, en visant une cible d'HbA<sub>1c</sub> plus faible, les patients voient leur risque d'hypoglycémie iatrogénique augmenter (48). Il s'agit d'ailleurs du principal obstacle à un bon contrôle glycémique (49). En effet, si trop d'insuline se retrouve en circulation ou s'il y a une augmentation de l'utilisation du glucose (ex. : pendant l'AP) ou si la sensibilité à l'insuline est majorée (ex. : à la suite d'une perte de poids ou pendant et après l'AP), la glycémie risque de descendre sous 4,0 mmol/L.

On parle alors d'hypoglycémie légère, modérée ou sévère (Tableau IV). Les hypoglycémies légères et modérées sont relativement fréquentes chez les personnes vivant avec le DbT1 qui rapportent, en moyenne, deux épisodes symptomatiques par semaine (50). En présence d'hypoglycémie, les trois caractéristiques de la triade de Whipple sont présentes : 1) l'apparition de symptômes autonomes ou neuroglycopéniques, 2) une glycémie < 4,0 mmol/L

et 3) un soulagement des symptômes après la consommation de glucides (44, 50). Les symptômes et le traitement de l'hypoglycémie recommandés par Diabète Canada sont décrits au Tableau IV.

Tableau IV. Symptômes et traitement de l'hypoglycémie (44)

	<b>Hypoglycémie légère</b>	<b>Hypoglycémie modérée</b>	<b>Hypoglycémie sévère</b>
<b>Glycémie</b>	<4,0mmol/L		<2,8mmol/L (généralement)
<b>Symptômes</b>	Autonomes (tremblements, palpitations, transpiration, anxiété, faim, nausées, picotements)	Autonomes et neuroglycopéniques (Difficulté de concentration, confusion, faiblesse, somnolence, vision trouble, maux de tête, étourdissements)	Neuroglycopéniques Risque de perdre connaissance (convulsions, coma)
<b>Traitement</b>	Ingérer 15g de glucides à action rapide, attendre 15 minutes, ingérer 15g de glucides à nouveau si glycémie toujours <4,0mmol/L. La personne peut se traiter elle-même.		Ingérer 20g de glucides, attendre 15 minutes, ingérer 15g de glucides à nouveau si glycémie toujours <4,0mmol/L. La personne a besoin d'aide pour se traiter. Si la personne est inconsciente : injection de 1mg de glucagon par voie sous-cutanée.

Si une baisse de la glycémie survient chez une personne non diabétique, la sécrétion d'insuline par le pancréas est diminuée, tandis que celle des hormones de contre-régulation (glucagon, épinephrine, cortisol et hormone de croissance) est augmentée dans le but d'accroître le niveau de glucose en circulation, notamment via la néoglucogenèse et la glycogénolyse au niveau du foie et la diminution de l'utilisation du glucose par les muscles. L'apparition des symptômes autonomes servira notamment à stimuler la consommation de glucides (49). Ces mécanismes ont comme but ultime de maintenir l'apport en glucose au cerveau. Le Tableau V

présente un aperçu de la réponse hormonale et physiologique à l'hypoglycémie chez des personnes non diabétiques en fonction du seuil glycémique.

Tableau V. Réponse hormonale et physiologique à l'hypoglycémie chez les personnes non diabétiques. Adapté de Zammitt et al.(51)

<b>Glycémie (mmol/L)</b>	<b>Changements</b>
<b>4,6</b>	Inhibition de la sécrétion d'insuline endogène
<b>3,8</b>	Sécrétion d'hormones de contre-régulation (glucagon, épinéphrine)
<b>3,2-2,8</b>	Début des symptômes autonomes et neuroglycopéniques
<b>3,0-2,4</b>	Dysfonction neurophysiologique
<b>3,0</b>	Changement de l'électrocardiogramme
<b>2,8</b>	Dysfonction cognitive, difficulté à exécuter des tâches complexes
<b>&lt;1,5</b>	Diminution du niveau de conscience, convulsions, coma

Les mécanismes de contre-régulation sont altérés chez les personnes avec le DbT1 (50) : l'insuline déjà injectée ne peut pas être diminuée alors que la sécrétion de glucagon et d'épinéphrine servant à répondre à l'hypoglycémie est diminuée (49). Cette altération peut mener à un cercle vicieux de l'hypoglycémie, car un épisode récent d'hypoglycémie amoindrit la réponse hormonale ainsi que celle du système nerveux autonome à une hypoglycémie subséquente réduisant la capacité de percevoir des symptômes et de lutter contre l'hypoglycémie (49) ce qui amplifie le risque d'hypoglycémie sévère. D'autres facteurs peuvent augmenter le risque d'hypoglycémie sévère (44): épisodes antérieurs d'hypoglycémie sévère, HbA<sub>1c</sub> < 6,0%, diabète de longue date, absence de perception des symptômes d'hypoglycémie (*hypoglycemia unawareness*), adolescence et âge préscolaire. L'étude DCCT a d'ailleurs démontré une fréquence trois fois plus élevée d'hypoglycémie sévère dans le groupe recevant le traitement

intensif (2). Le glucose étant un carburant essentiel pour le cerveau, une hypoglycémie sévère peut mener au coma diabétique et potentiellement au décès du patient (par mort cérébrale, mais également par arythmie cardiaque) (50). C'est sans doute pourquoi la crainte de l'hypoglycémie est considérée par les patients comme comparable à celle du risque de cécité. Cette peur influence leur capacité à mettre en place les stratégies optimales pour assurer le contrôle glycémique (52).

D'autres complications de l'hypoglycémie sont recensées dans la littérature. On parle notamment de conséquences qu'entraînent les symptômes sur la baisse de productivité au travail, le risque accru de causer un accident automobile, l'anxiété et la fatigue (53), pouvant aller jusqu'à des chutes et convulsions en cas d'hypoglycémie sévère. D'ailleurs, l'hypoglycémie sévère pourrait contribuer à la morbidité et mortalité CV (50). De surcroît, la survenue d'épisodes d'hypoglycémie sévère dans les cinq dernières années aurait un lien avec la mortalité, toutes causes confondues (54). D'autre part, bien que certaines études rétrospectives établissent un lien entre la survenue d'hypoglycémie sévère à répétition et une baisse du rendement intellectuel à long terme (55), une méta-analyse rapporte que la dysfonction cognitive (vitesse et flexibilité mentale) serait plutôt associée à la présence de l'hyperglycémie chronique et de complications microvasculaires (rétinopathie et neuropathie) (56).

## 2 Chapitre 2 : Activité physique et diabète de type 1

### 2.1 Effets bénéfiques de l'activité physique

La place importante de l'AP dans le traitement du DbT2 est bien démontrée à travers ses nombreux bienfaits (amélioration du contrôle glycémique, de la fonction des cellules bêta, du profil lipidique, diminution de la mortalité et des besoins en insuline, etc.) (57). Certains de ces bienfaits, comme la diminution du risque cardiométabolique et de la mortalité, sont également bien documentés chez les personnes vivant avec le DbT1, mais d'autres restent à être confirmés avec plus de données probantes, comme résumé à la Figure 6.

Quoi qu'il en soit, les études démontrant l'effet de l'AP sur la réduction du risque cardiométabolique chez les personnes vivant avec le DbT1 sont solides (58). Une étude observationnelle de 2 639 personnes avec le DbT1 menée sur 11 ans a conclu que la pratique de loisirs actifs permettait une réduction de la mortalité, toutes causes confondues, incluant les causes CV (59). De plus, les analyses secondaires de la *EURODIAB Prospective Complications Study* chez 3250 adultes avec le DbT1 ont confirmé que la pratique d'AP d'intensité moyenne ou élevée une fois par semaine ou plus était inversement associée à la mortalité toutes causes confondues et, chez les femmes, à la survenue de maladies CV (60). Récemment, Tikkanen-Dolenc et al. (61) ont démontré que la pratique fréquente d'une AP d'intensité élevée pouvait réduire le risque d'événements CV. Un meilleur profil cardiométabolique est également rapporté chez les enfants pratiquant une AP régulière (57, 62).

En ce qui a trait au potentiel de l'AP à améliorer le contrôle glycémique, les résultats sont prometteurs, mais encore insuffisants (63). Une méta-analyse n'a pas trouvé d'association entre l'AP et le contrôle glycémique (64). Tandis qu'une autre, effectuée par Quirk et al. (65), chez des jeunes avec le DbT1 de moins de 18 ans, a révélé que l'AP améliorait le contrôle glycémique, le poids corporel et la triglycéridémie. Dans une étude récente chez 13 adultes avec le DbT1 qui étaient assignés à un groupe actif ou à un groupe sédentaire en fonction de leur niveau d'AP à l'admission, Adamo et al. ont observé une HbA<sub>1c</sub> plus faible après trois mois chez les personnes actives et une amélioration de la composition corporelle en comparaison avec les personnes sédentaires (66).

La capacité de l'AP à réduire le développement des complications microvasculaires reste également à être démontrée, mais certaines études sont encourageantes. En effet, la *Pittsburgh Insulin-Dependent Diabetes Mellitus Morbidity and Mortality Study* a rapporté une relation inversement proportionnelle entre l'AP et le développement de complications microvasculaires (67). D'autre part, l'incidence et la progression de la néphropathie diabétique, elle-même un facteur de risque CV, pourraient être ralenties par une AP d'intensité élevée (68). Tikkanen-Dolenc et al. (59) concluent également dans ce sens suite au suivi longitudinal de personnes avec le DbT1 et présentant une néphropathie chez qui l'AP a permis de diminuer le taux de mortalité. Par ailleurs, l'étude DCCT n'a pas révélé d'effets bénéfiques de la pratique de l'AP sur la prévention des complications microvasculaires (69).

D'autres bienfaits sont également démontrés ou à l'étude (Figure 6). À ceux-ci s'ajoute, possiblement, la prolongation de la période de lune de miel chez les athlètes ayant un nouveau diagnostic de DbT1, tel que rapporté par Codella et al.(70) qui ont observé une relation inverse entre les marqueurs d'auto-immunité et la dépense énergétique dans ce groupe.

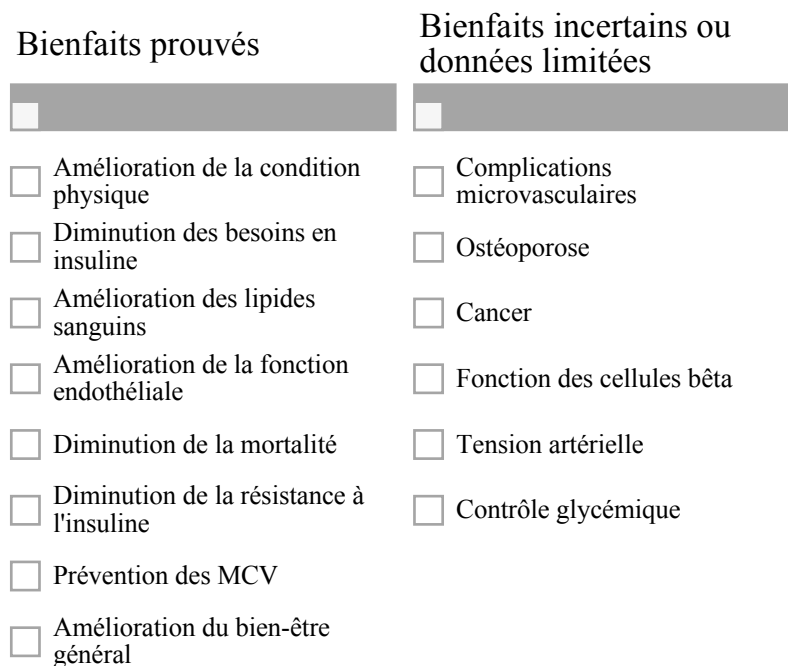


Figure 6. Effets bénéfiques de l'AP chez les personnes avec le DbT1, adapté de Chimen et al. (57)



## 2.2 Implications métaboliques de l'AP dans un contexte de DbT1

Chez les personnes non diabétiques, un processus métabolique complexe est déclenché dès le début de l'AP dans le but de maintenir un état euglycémique (glycémie dans les valeurs normales). Tel que décrit au Tableau VI, la diminution de la sécrétion d'insuline et l'augmentation des hormones de contre-régulation permettent le maintien d'un équilibre entre la libération de glucose par le foie et l'utilisation du glucose par les muscles. Imiter ce processus est impossible pour les personnes avec le DbT1. En effet, l'absence de cellules bêta sécrétrices d'insuline pose un défi propre aux personnes avec le DbT1 qui doivent elles-mêmes déterminer la quantité d'insuline à injecter. Puisqu'elle est exogène et injectée en bloc, l'insuline peut être présente en trop grande quantité dans la circulation au moment de débiter l'exercice, contrairement à la sécrétion d'insuline qui est diminuée chez une personne non diabétique à l'initiation de l'AP. Ceci peut créer un état hyperinsulinique (absolu ou relatif) qui atténue l'effet du glucagon sur la production hépatique de glucose et augmente l'utilisation du glucose par les muscles, ce qui accroît le risque d'hypoglycémie. Risque d'autant plus augmenté si l'insuline est injectée dans un site qui sera utilisé à l'exercice (ex.: injection dans la cuisse et vélo) puisque l'insuline y sera absorbée plus rapidement, accentuant ainsi la diminution de la glycémie (71). Puisque les mécanismes de contre-régulation peuvent être altérés dans le DbT1 (50) et qu'un antécédent d'hypoglycémie pourrait atténuer la réponse de contre-régulation à l'exercice (72), le risque d'hypoglycémie est, encore une fois, majoré à l'exercice (5). Ertl et al. (73) parlent même d'un cercle vicieux de l'exercice et de l'hypoglycémie dans le DbT1 puisque, dans les deux cas, la réponse de contre-régulation est modifiée. Le Tableau VI résume les processus physiologiques à l'exercice chez les individus non diabétiques et chez ceux avec le DbT1.

Tableau VI. Réponse métabolique à l'exercice aérobique d'intensité moyenne, adapté de Codella et al. (70)

	<b>Personne non diabétique</b>	<b>Personne vivant avec le DbT1</b>
<b>Pancréas</b>	Euglycémie maintenue par ↑ glucagon et ↓ insuline.	Réponse glycémique dépend du mode d'exercice, de la consommation de glucides et de l'insuline injectée.
<b>Foie</b>	Libération de glucose par le foie (gluconéogenèse et glycogénolyse)	Production de glucose endogène inadéquate. Le plus souvent trop faible.
<b>Glandes surrénales</b>	Épinéphrine ↑ la glycogénolyse (foie et muscles) Norépinéphrine ↑ la glycogénolyse et ↓ insuline. Cortisol ↑ la lipolyse et ↑ la gluconéogenèse	Réponse des hormones de contre-régulation inadéquate. Le plus souvent réduite.
<b>Tissus adipeux</b>	↑ oxydation des lipides lors d'un exercice prolongé	La lipolyse induite par l'exercice est atténuée à cause de niveaux élevés d'insuline circulante
<b>Muscle</b>	↑ utilisation du glucose par les muscles en équilibre avec la production de glucose. ↑ sensibilité à l'insuline via les transporteurs GLUT-4.	La capacité de contraction peut être limitée chez les patients avec un très mauvais contrôle glycémique.

Ce risque d'hypoglycémie n'est pas seulement présent pendant l'AP, mais aussi après puisqu'il y a une majoration de la sensibilité à l'insuline induite par l'AP qui peut persister de 31h (74) à 48h après (7, 75-77), selon les auteurs. Chez des jeunes femmes entraînées et sans diabète, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline pourrait durer jusqu'à 102h après l'AP aérobique (78), mais, pour la population avec le diabète de type 1, les lignes directrices consensuelles publiées en 2017 retiennent un maximum de 48h pour un impact possiblement cliniquement significatif (7). L'action augmentée de l'insuline maintenue après l'AP est probablement dans le but de favoriser la réplétion des réserves de glycogène au niveau des muscles et du foie (78). Dans une étude chez des adolescents avec le DbT1 ayant pratiqué un exercice aérobique de 45 minutes à intensité moyenne (60% VO<sub>2peak</sub>) en après-midi et recevant de l'insuline intraveineuse, une quantité plus importante de glucose était nécessaire tout de suite après l'exercice et à nouveau 7 à 11 heures après l'exercice afin de maintenir l'état euglycémique post exercice (79). D'après l'expérience clinique, d'autres auteurs rapportent une

augmentation du risque d'hypoglycémie 1 à 2 h et 6 à 15 h après l'AP (74). Le risque d'hypoglycémie la nuit suivant la période d'AP est bien documenté (74, 80, 81). Le groupe DirecNet a d'ailleurs observé que 48% des 50 participants (enfants et adolescents) présentaient une hypoglycémie nocturne suite à la pratique de 75 minutes d'AP (alternance de 15 minutes de marche et 5 minutes de repos à 4 reprises) en après-midi, comparativement à 28% suite à une journée sédentaire (80). Une étude menée sur deux ans chez 196 jeunes a démontré que l'exercice d'intensité élevée, seul ou combiné à d'autres facteurs de risques, était une cause majeure d'hypoglycémie sévère (82). Tant le DbT1, un antécédent d'hypoglycémie, une séance d'AP, que le sommeil lui-même ont la capacité d'altérer la réponse de contre-régulation à l'hypoglycémie (83). Ce qui explique l'importance, pour les personnes avec le DbT1, de porter une attention particulière à leur glycémie durant la nuit suivant l'AP.

### **2.2.1 Impact du type d'AP**

La réponse métabolique décrite au Tableau VI est celle qui se produit lors d'une AP aérobique, activité qui consiste en des mouvements répétés et continus de grands groupes musculaires comme dans la marche, le vélo et la natation. Lorsqu'un individu avec le DbT1 pratique ce type d'AP, il est difficile pour son corps de produire suffisamment de glucose pour contrebalancer l'utilisation augmentée par les muscles. C'est pourquoi une AP aérobique d'intensité moyenne mène, habituellement, à une baisse de la glycémie.

Par ailleurs, bien que l'insuline et le glucagon régulent majoritairement la glycémie lors d'une AP de faible intensité, ce n'est pas le cas à intensité élevée. En effet, lors d'exercices anaérobiques (où l'énergie au niveau cellulaire est produite sans oxygène, contrairement à l'exercice aérobique) comme ceux de résistance (musculature) ou d'intervalles à intensité élevée, les catécholamines et l'hormone de croissance prennent la relève et augmentent davantage la production de glucose endogène (75, 84), ce qui peut entraîner une hyperglycémie. De plus, le lactate produit dans ce type d'exercice propose un substrat énergétique alternatif au glucose (84-86), ce qui pourrait diminuer l'utilisation du glucose au niveau musculaire et contribuer à l'hyperglycémie.

Voilà pourquoi certains auteurs suggèrent d'ajouter des exercices à intensité élevée, comme de courts sprints, à un entraînement d'intensité moyenne pour aider à prévenir

l'hypoglycémie (75). Cela dit, en plus de ne pouvoir combler à eux seuls les 150 minutes d'AP recommandées toutes les semaines, ces courts efforts à intensité élevée pourraient masquer certains symptômes de l'hypoglycémie (87) et être, eux aussi, associés au risque d'hypoglycémie nocturne subséquente (88). Cela reste à être clarifié puisque, dans une étude comparant un exercice aérobique d'intensité moyenne pratiqué à 17h auquel de courts intervalles à intensité élevée ont été ajoutés ou pas, les valeurs glycémiques durant la nuit suivante étaient plus élevées suite aux interventions avec les intervalles (89). La Figure 7 résume l'impact du type d'exercice sur le contrôle glycémique pendant l'exercice.

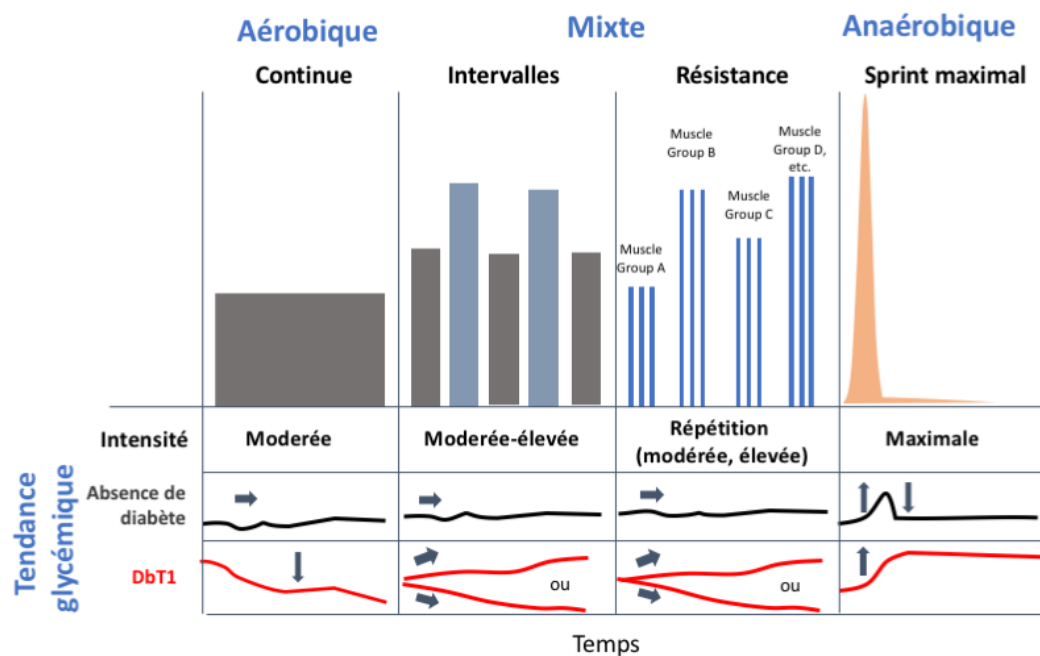


Figure 7. Impact du mode d'exercice sur la glycémie. Adapté de Riddell et al.(90)

## 2.3 Recommandations et obstacles

Comme discuté au chapitre précédent, l'insulinothérapie intensive (injections multiples ou pompe) est le traitement de choix pour le DbT1 et la prévention de ses complications, même s'il augmente le risque d'hypoglycémie, particulièrement lors d'AP aérobique (5). Bien que certains bienfaits de l'AP dans le traitement du DbT1 gagneraient à être démontrés de façon plus définitive, ceux éprouvés jusqu'à maintenant, tels l'amélioration du profil cardiométabolique, l'effet préventif sur la mortalité et le bien-être général suffisent amplement

pour recommander l'AP et ce, malgré le risque augmenté d'hypoglycémie. Ainsi, Diabète Canada recommande la pratique de 150 minutes d'AP cardiovasculaire par semaine, sans passer plus de deux jours en étant inactif, et au moins 2 séances de musculation chaque semaine (4). Par contre, jusqu'à 63% des adultes avec le DbT1 ne rencontrent pas ces recommandations (91).

Plusieurs obstacles ont été recensés à cet effet : la crainte de l'hypoglycémie étant le principal (6). Les autres obstacles identifiés par Brazeau et al. (6) sont l'horaire de travail, le faible niveau d'AP et le manque de contrôle sur le diabète. Ces auteurs ont également démontré que les individus ayant une perception accrue des barrières à l'AP avaient un moins bon contrôle glycémique. À cela s'ajoute une grande variabilité intra- et interindividuelle, souvent non reproductible, de la réponse glycémique (4) ce qui complique la mise en place de stratégies standardisées pour la prévention de l'hypoglycémie. De plus, l'AP peut masquer les symptômes normalement ressentis lors de variations importantes de la glycémie (92). Cela est sans négliger que les symptômes induits par l'AP peuvent ressembler à ceux de l'hypo- (sudation, palpitations, faiblesse) et de l'hyperglycémie (polydipsie, fatigue, souffle court). Tant l'hypo- que l'hyperglycémie pendant l'AP pourraient potentiellement nuire à la performance (7) et influencer la motivation des patients à pratiquer une AP régulière.

Par ailleurs, parmi les individus avec le DbT1, des niveaux plus élevés d'AP sont observés chez les personnes plus jeunes, célibataires, de sexe masculin, ayant un revenu plus élevé et non-fumeurs (91).

## **3 Chapitre 3 : Gestion de la glycémie pendant et après l'AP**

La revue de littérature rapportant les stratégies de gestion de la glycémie pendant et après l'AP chez les personnes vivant avec le DbT1 et traitées par pompe à insuline est présentée par article.

L'article de revue qui suit rappelle les principes physiologiques expliquant la variation de la glycémie pendant l'AP dans le DbT1 et fait état des stratégies documentées pour minimiser le risque d'hypoglycémie pendant et après l'AP en plus de jeter une lumière sur les avantages potentiels des avancées technologiques (SSGC et pancréas artificiel externe).

Le manuscrit a été accepté et publié dans Médecine des maladies métaboliques en mars 2017.

Titre de l'article : **Contrôle glycémique durant l'exercice pour patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline : stratégies actuelles et aperçu de l'impact des nouvelles technologies.**

Auteurs : Amélie Roy-Fleming, Catherine Lehoux-Dubois, Virginie Messier, Rémi Rabasa-Lhoret, Nadine Taleb.

### **3.1 Contribution de l'étudiante et des coauteurs**

L'article a été sollicité par le comité éditorial de Médecine des maladies métaboliques auprès du Dr Rabasa-Lhoret. Amélie Roy-Fleming et Nadine Taleb ont fait la revue de la littérature et rédigé une première version de l'article. Catherine Lehoux-Dubois et Virginie Messier ont collaboré à la rédaction. Tous les auteurs ont révisé l'article.

**Contrôle glycémique durant l'exercice pour patients diabétiques de type 1 traités par pompe à insuline : stratégies actuelles et aperçu de l'impact des nouvelles technologies.**

**Exercise related glycemic control for patients with type 1 diabetes who are on insulin pump therapy: current strategies and the impact of new technologies.**

Amélie Roy-Fleming<sup>1,2</sup>, Dt.P. ÉAD; Catherine Lehoux-Dubois<sup>1,2</sup>, Dt.P.; Virginie Messier<sup>1</sup>, MSc; Rémi Rabasa-Lhoret, MD, PhD<sup>1,2,3</sup>; Nadine Taleb, MD<sup>1,4</sup>

1. Institut de recherches cliniques de Montréal, 110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada, H2W 1R7
2. Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal, 2405, chemin de la Côte-Sainte-Catherine, local 1204, Montréal, Québec, Canada, H3T 1A8
3. Centre de Recherche du Diabète de Montréal, 900, Saint-Denis Montréal, Québec, Canada, H2X 0A9
4. Division des Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine, Université de Montréal, 2900, Édouard-Montpetit, Montréal, Québec, H3T 1J4

Mots-clés : Diabète type 1, exercice, hypoglycémie, systèmes de la surveillance de la glycémie en continu, pancréas artificiel externe.

Key-words: Type 1 diabetes, exercise, hypoglycemia, continuous glucose monitoring systems, external artificial pancreas.

Correspondance:

Dr. Rémi Rabasa-Lhoret

Institut de Recherches Cliniques de Montréal

110, avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada, H2W 1R7

[remi.rabasa-lhortet@ircm.qc.ca](mailto:remi.rabasa-lhortet@ircm.qc.ca)

**Résumé:**

L'effet de l'exercice sur le contrôle de la glycémie pose un grand défi pour les patients atteints de diabète de type 1 et dépend de plusieurs facteurs tels que le type d'exercice, son intensité, sa durée et distance des repas, etc. Pour les utilisateurs des pompes à insuline, des ajustements des débits et bolus d'insuline sont suggérés en se basant sur des études qui ont testé certains de ces facteurs. De nouvelles technologies, comme le pancréas artificiel externe, ont le potentiel de faciliter la gestion du diabète avec l'activité physique.

**Summary:**

Exercise related glucose control constitutes a big challenge for patients with type 1 diabetes and depends on several factors such as exercise type, intensity, duration and distance from meals, etc. For insulin pump users, adjustments to insulin basal rates and boluses are suggested based on the clinical studies that tested some of these factors. New technologies, including the external artificial pancreas, have the potential to facilitate diabetes management with physical activity.

**Les points essentiels:**

- Le risque de l'hypoglycémie est majoré pendant l'exercice aérobique et de longue durée alors qu'une montée rapide des glycémies est observée avec les exercices à haute intensité. L'effet de l'exercice s'étend aussi sur les heures suivant l'exercice majorant le risque de l'hypoglycémie nocturne et sévère.
- Conseils pour les utilisateurs des pompes à insuline :
  - Pour exercice postprandial tardif (à jeun ou 3 heures post-repas) : Réduction de 50 à 80% du débit basal (20 à 90 min avant le début de l'exercice) ou suspension totale de la pompe (si au début de la session)
  - Pour exercice dans les 3 heures suivant un repas : réduction de 25 à 75 % du bolus du repas précédent et possiblement de 50% au repas suivant.
  - Des collations de 15 à 30 g de glucides au début, durant, à la fin de l'exercice et au coucher sont à envisager dépendamment du taux de la glycémie
  - Post-exercice : Réduction de 20 à 25% du débit basal dans les heures suivantes (incluant surtout la nuit).
- Les dispositifs SSGC et le pancréas artificiel externe pourraient faciliter la gestion de la glycémie avec l'exercice et la rendre plus sécuritaire



## **Introduction**

L'activité physique fait partie intégrante de la prise en charge du diabète de type 1 (DbT1). Elle a des effets bénéfiques sur la santé CV, le bien-être et la condition physique générale (1). Pourtant, la majorité des patients mènent une vie plutôt sédentaire en grande partie due aux défis de la gestion de la glycémie à la fois pendant et dans les heures suivant l'exercice. Les patients atteints de DbT1 ont d'ailleurs identifié l'hypoglycémie comme la principale barrière à la pratique de l'exercice (2). En plus du type d'exercice, de son intensité et de sa durée, d'autres aspects, comme le stress de la compétition ou une température élevée, peuvent influencer la variation de la glycémie (3). À cela s'ajoute une grande variabilité intra et interindividuelle, souvent non reproductible, de la réponse glycémique (4). Bref, des recommandations sont nécessaires pour guider les patients dans la prise en charge de leur glycémie pendant et suivant l'exercice et celles-ci dépendent notamment du mode de traitement : injections multiples ou pompe à insuline. La pompe à insuline offre plus de flexibilité pour les ajustements permettant de minimiser les fluctuations glycémiques lors de l'exercice et elle est donc souvent recommandée pour un mode de vie actif.

Cet article présentera un aperçu de la physiologie de l'exercice et ses particularités pour le DbT1, suivi d'une revue des principales études qui ont abordé les ajustements d'insuline et de la prise de glucides supplémentaires chez les utilisateurs des pompes à insuline. Les nouvelles technologies dans le domaine des systèmes de la surveillance de la glycémie en continu (SSGC) et du pancréas artificiel externe (PA) seront aussi discutées étant des avenues prometteuses pour la gestion du DbT1 durant l'exercice.

### **Physiologie de l'exercice et DbT1**

Lors de l'exercice, chez les personnes non diabétiques, on observe une diminution de la sécrétion d'insuline et la libération d'hormones de contre-régulation (glucagon, catécholamines, cortisol et hormone de croissance) pour augmenter l'apport de glucose à travers la néoglucogenèse et la glycogénolyse (5). La libération du glucose est indispensable durant l'exercice pour compenser sa captation accrue par les muscles; cette captation reste favorisée même en présence de faible insulïnémie (6).

Cependant, cette réponse physiologique à l'exercice n'est pas aussi précise pour les patients atteints de DbT1. Le taux d'insulinémie ne peut être régulé en temps opportun puisqu'il dépend de l'insuline exogène injectée, dite « à bord ». En plus, les patients DbT1 présentent souvent un défaut de sécrétion des hormones de contre-régulation dans un contexte d'hypoglycémie (5). Donc, malgré l'initiation d'une activité physique, l'absence de baisse de l'insulinémie continue à favoriser le captage du glucose par les muscles tout en diminuant davantage la sécrétion des hormones de contre-régulation chez un patient DbT1 (5, 7). En accélérant la circulation sanguine, l'exercice favorise aussi l'absorption de l'insuline sous-cutanée majorant le risque d'hyperinsulinémie et, par conséquent, celui d'hypoglycémie. C'est pourquoi, de façon générale, l'activité physique aérobique a un effet hypoglycémiant chez les patients diabétiques (8). À l'inverse, une pratique d'activité physique à intensité élevée, ou anaérobique, pourrait entraîner une forte stimulation des hormones de contre-régulation avec un effet marqué sur la production hépatique de glucose et ainsi, une augmentation passagère de la glycémie (8). Les séances combinant des exercices aérobiques et anaérobiques, tels l'ajout de sprint de 10 secondes au début ou à la fin de la séance d'exercice aérobique peuvent aider à maintenir une glycémie plus stable (9), de même que l'ajout d'exercices de résistance avant les exercices aérobiques (10).

Tous les types d'exercice sont associés à une augmentation de la sensibilité à l'insuline qui peut persister pour plus de 30 heures majorant le risque d'hypoglycémie surtout pendant la période nocturne, au moment de la reconstitution des réserves de glycogène musculaire (7, 11). De plus, la pratique récente d'une activité physique ainsi qu'un épisode d'hypoglycémie récent peuvent eux-mêmes diminuer la perception ultérieure des symptômes et la réponse hormonale de contre-régulation majorant le risque d'un cercle vicieux d'hypoglycémie (12). En raison des fluctuations glycémiques associées à l'exercice et le risque accru d'hypoglycémie, une surveillance rapprochée des glycémies est indispensable avant, pendant et après l'exercice.

### **Exercice et gestion de la glycémie avec la pompe à insuline**

Les patients utilisant une pompe à insuline peuvent ajuster de façon temporaire le débit basal d'insuline infusée. Par contre, peu d'études ont été menées pour établir les ajustements nécessaires aux débits basaux et des bolus du repas précédent l'exercice pour le DbT1. Le manque de données probantes est en grande partie lié à la complexité des variables qui

influencent la réponse glycémique. Cependant, des conseils cliniques peuvent être générés à partir des études disponibles avec l'objectif d'ajuster la dose d'insuline pendant l'exercice pour mimer la réponse physiologique.

### **Ajustement du bolus d'insuline du repas précédent l'exercice**

Lorsque l'exercice est planifié et pratiqué dans les 3 heures suivant un repas, une réduction du bolus est la méthode recommandée. La quantité d'insuline circulante doit être réduite suffisamment pour permettre le maintien de la glycémie, mais rester suffisante pour prévenir une hyperglycémie et la formation de corps cétoniques. Dans l'étude DIABRASPORT (13) effectuée chez des adultes pratiquant 30 minutes d'exercice à 50% du  $VO_{2max}$  90 minutes après le repas, une diminution du bolus du repas précédant de 30 à 50% était plus efficace que la réduction du débit basal. Une étude canadienne ayant aussi testé la pratique d'activité physique 90 minutes après un repas (traitement quotidien par injections multiples d'insulines) sert comme guide pour plusieurs scénarios de réduction du bolus d'insuline selon la durée et l'intensité de l'exercice effectué (tableau 1) (14). Il est probable que ces réductions s'appliquent aussi aux patients traités par pompe à insuline et l'expérience montre que ces recommandations initiales doivent être individualisées.

### **Ajustements du débit basal d'insuline pour un exercice postprandial tardif (3 heures ou plus après le repas)**

#### Ajustement effectué au préalable (exercice planifié)

Quand l'exercice planifié s'effectue à jeun, ou plus de trois heures après un repas, l'ajustement du débit basal est nécessaire. Étant donné la pharmacocinétique des insulines analogues à action rapide utilisées avec les pompes, une réduction du débit basal pourrait être appliquée 20 à 90 minutes avant le début de l'exercice (13, 15). Par contre, le moment optimal pour cette réduction et son pourcentage ne sont pas bien établis. Pour un exercice aérobique d'intensité modérée d'une durée de 30 minutes pratiqué à jeun, une réduction du débit basal de 50% une heure avant le début de l'exercice a pu prévenir les hypoglycémies chez la plupart des participants de l'étude de McAuley et al.(16). Les seuls patients qui ont développé une hypoglycémie avaient une glycémie moyenne de  $0.9 \pm 0.02$  g/L au début de l'exercice (comparativement à une moyenne de  $1.53 \pm 0.07$  g/L pour ceux sans hypoglycémies). Pour des

exercices prolongés ou plus intenses, mais planifiés, de futures études devraient tester le moment et le pourcentage de réduction d'insuline basale requis. La glycémie au début de l'exercice reste un facteur primordial pour estimer le risque d'hypoglycémie durant l'exercice et guider la prise éventuelle d'une collation.

#### Ajustement effectué au début de l'exercice (exercice non planifié)

Pour des raisons pratiques, plusieurs patients, surtout enfants et adolescents, ne planifient pas toujours le début ni l'intensité de l'activité physique. Ainsi, ajuster le débit basal d'insuline au début de l'activité physique est une option intéressante. L'étude DirecNet chez des enfants (8-17 ans) a démontré une réduction des hypoglycémies de 43% à 16 % avec la suspension de la pompe durant l'exercice (60 minutes d'exercice aérobique, 4 heures après le déjeuner) (17). Cependant, ceci était aux dépens d'une augmentation du risque d'hyperglycémie à la fin de l'exercice. Dans l'étude DIABRASPORT, différents pourcentages de réduction du débit basal au début d'un exercice aérobique de 30 minutes (3 heures après le diner) ont été testés selon l'intensité de l'exercice chez des adultes DbT1 (13) ; les stratégies les plus efficaces sont résumées au tableau 2. Ainsi pour un exercice postprandial tardif non planifié, une suspension totale de la pompe durant la session avec reprise du débit basal à sa fin est une option raisonnable et recommandée.

#### **Consommation de glucides supplémentaires**

Pour prévenir l'hypoglycémie, l'approche la plus simple est la consommation de glucides supplémentaires. C'est aussi la seule solution lorsque les stratégies de réduction d'insuline ne permettent pas d'obtenir une glycémie acceptable au début de l'exercice et pour prévenir ou traiter une hypoglycémie au cours de l'activité physique. La prise de glucides permet d'améliorer la performance pour les sports de compétition ; mais d'autre part, elle représente un apport calorique supplémentaire qui s'oppose à l'objectif de perte de poids qu'ont de nombreux patients. La quantité requise doit être ajustée en fonction de paramètres tels que la glycémie, l'estimation du niveau d'insuline circulante, le type d'exercice, sa durée et intensité (7). D'où la difficulté de proposer des recommandations uniformes sachant que les besoins pourraient aller pour des exercices prolongés et intenses jusqu'à 1 à 1.5g de glucides/kg de poids corporel/heure (18). Pour des exercices prolongés d'intensité légère à modérée où aucun ajustement d'insuline

n'est fait, 30 à 60 g de glucides chaque heure sont le plus souvent requis (19, 20). Ce type d'apport correspond aux recommandations pour maximiser la performance chez des athlètes non diabétiques (20). Une moindre quantité de 8 à 20 g de glucides à action rapide serait suffisante lors d'un exercice de 60 minutes après réduction des doses d'insuline (21). Un résumé des quantités de glucides supplémentaires suggérées est présenté au tableau 3. Pour des raisons de sécurité, une source de glucides à action rapide devrait être à portée de mains d'une personne DbT1 pendant l'exercice.

### **Gestion de la glycémie post-exercice**

Différentes stratégies sont proposées pour prévenir les hypoglycémies dans les heures qui suivent l'exercice. Pratiquer l'activité en avant-midi plutôt qu'en après-midi et réduire l'insuline basale de 25% pendant 8 heures après l'exercice et/ou de 20% tout au long de la nuit suivante sont des stratégies suggérées pour prévenir les hypoglycémies tardives et nocturnes (22-24). Malgré une réduction du bolus prandial de 25% au repas précédant l'exercice, Campbell et al. ont démontré l'importance de diminuer également le bolus du repas suivant l'exercice de 50% pour prévenir les hypoglycémies dans les 8 heures post-exercice (25). Du côté nutritionnel, les besoins en glucides seraient augmentés tout de suite après l'activité, mais également entre minuit et 4 heures du matin (26). Donc, des collations à faible indice glycémique après l'activité physique et possiblement au coucher peuvent aider à prévenir les hypoglycémies dans les heures post-exercice (25, 26). En pratique, une consommation de glucides supplémentaires est souvent combinée aux stratégies de réduction des doses d'insuline pour prévenir les hypoglycémies liées à l'exercice.

### **Nouvelles technologies, activité physique et diabète de type 1**

Les dernières années ont connu un développement accéléré des technologies permettant d'améliorer le contrôle de la glycémie tout en diminuant le risque d'hypoglycémie. Avec les dispositifs de systèmes de surveillance de la glycémie en continu (SSGC) il est maintenant possible d'obtenir un profil détaillé des glycémies qui auparavant était limité à des mesures sporadiques des glycémies capillaires (27). De plus, le pancréas artificiel externe combine la SSGC, une pompe à insuline et à un logiciel pour ajuster le débit d'infusion de l'insuline de façon dynamique (28). La première version commerciale sera disponible aux États-Unis en

2017. Ces technologies ont le potentiel d'aider les patients atteints de DbT1 à pratiquer l'exercice en minimisant le risque de fluctuations glycémiques.

### **Systèmes de la surveillance de la glycémie en continu pendant l'exercice**

Avec les SSGC, des lectures du glucose dans le liquide interstitiel sous-cutané sont effectuées de façon continue et transmises à une pompe à insuline ou à un récepteur (27). L'efficacité du SSGC a été prouvée chez des adultes diabétiques et aussi chez des enfants et adolescents en baissant leur hémoglobine glyquée lors d'une utilisation régulière du système (29). Cependant, la glycémie interstitielle reste une estimation de la glycémie capillaire et d'autres facteurs peuvent affecter la validité des mesures d'une sonde SSGC tels que le temps depuis la pose, une pression externe et la rapidité des variations des glycémies sanguines comme à l'exercice. Les SSGC sont alors dotés de plusieurs algorithmes de calibration, de filtrage des signaux et de compensation du délai nécessaire pour équilibrer le glucose entre les compartiments capillaires et interstitiels (30). La performance de ces algorithmes s'est améliorée au fil des années diminuant les erreurs relatives au glucose sanguin de  $\pm 20\%$  avec la 1<sup>ère</sup> génération à  $\pm 10\%$  avec les SSGC de la 3<sup>e</sup> génération. Pourtant le délai lié aux variations glycémiques rapides reste une limite significative des dispositifs SSGC ; dans un contexte d'exercice, la valeur en SSGC surestimera le plus souvent la glycémie réelle du patient. Toutes les études ne s'entendent pas sur le degré d'imprécision, mais il est important d'aviser les patients de la surestimation des glycémies par le capteur SSGC lors de l'exercice (31, 32). Pour surveiller le profil glycémique lors de l'exercice, il est recommandé de se baser sur les tendances plus que sur la valeur absolue, de considérer un seuil d'alarme plus élevé et de réaliser plus de calibrations avec des glycémies capillaires. Les dispositifs de SSGC restent très utiles pour réduire les craintes reliées à l'hypoglycémie associée à l'exercice et dépister les hypoglycémies post-exercice (33).

### **Le pancréas artificiel externe et la pratique de l'exercice**

Le PA externe est composé de trois éléments qui fonctionnent en boucle fermée: une pompe à insuline, un SSGC et un algorithme. Les glycémies lues par le SSGC sont communiquées à un algorithme qui commande de façon dynamique le changement des dosages d'une ou de plusieurs hormones par les pompes. Deux configurations du PA sont développées :

le PA monohormonal (insuline seule) et le PA bihormonal (insuline et glucagon) où le glucagon est administré en mini-bolus pour obtenir une prévention additionnelle des hypoglycémies et traiter les épisodes (28). Des études comparant les deux configurations du PA aux traitements conventionnels par pompes à insuline ont démontré un meilleur contrôle général de la glycémie et un moindre risque d'hypoglycémie (28). Plusieurs de ces études avaient inclus de l'exercice, mais n'étaient pas conçues pour spécifiquement étudier ou rapporter l'effet du PA sur l'exercice. L'efficacité du PA pourrait être limitée par l'administration périphérique sous-cutanée des hormones et leur pharmacocinétique, d'où un délai d'absorption et d'action, ainsi que par l'imprécision des SSGC durant l'exercice. Une simple suspension de l'insuline basée sur les valeurs des SSGC après le début de l'exercice aérobique ne suffirait pas pour réduire le risque d'hypoglycémie. D'autre part, dans le cas d'exercice à haute intensité, l'insuline injectée risque d'être insuffisante pour minimiser la montée rapide de la glycémie.

Des études du PA monohormonal ont mis en évidence une meilleure efficacité du système avec l'addition des collations ou des détecteurs d'activité physique (fréquence cardiaque, accéléromètres) (34, 35). Ces deux stratégies présentent l'inconvénient d'ajouter des calories ou de complexifier le PA externe avec le port de moniteurs additionnels parfois encombrants. Alternativement, le patient pourrait aviser le système qu'une séance d'exercice sera bientôt réalisée, soit au début ou dans les 20 à 30 minutes précédant l'exercice tenant en compte le délai d'action des insulines rapides disponibles pour ajuster les seuils glycémiques désirés. Dans le contexte d'exercice, l'utilisation d'un PA bihormonal pourrait être particulièrement utile avec l'ajout du glucagon pour réduire le risque d'hypoglycémie. Une étude a comparé les PA mono et bihormonal pendant deux types d'exercice postprandial tardif de 60 minutes (continu et par intervalles) sans prise de collation (36). L'exercice a été annoncé à l'algorithme 20 minutes avant son début pour ajuster les cibles du glucose jusqu'à sa fin. L'ajout du glucagon a eu un effet favorable avec un meilleur pourcentage du temps passé dans les cibles glycémiques et un moindre risque d'hypoglycémie (36). En somme, le PA offre un avantage comparé aux traitements conventionnels pour pratiquer l'exercice en meilleure sécurité (moins d'hypo- et hyperglycémies). Les conditions optimales doivent encore être testées dans les futures études pour identifier le besoin d'annoncer l'exercice, d'utiliser le

glucagon ou d'ajouter des détecteurs d'activité physique (fréquence cardiaque, accéléromètre, etc.) selon différents patients et types d'exercice.

## **Conclusion**

Le risque d'hypoglycémie et de perte de contrôle glycémique étant augmenté pendant et après la pratique de l'activité physique, il importe de développer des recommandations pour aider les patients à adopter cette saine habitude de vie. Certaines études cliniques nous permettent d'initier des conseils qui doivent ensuite être individualisés, mais il reste à établir des données probantes pour plusieurs autres scénarios étant donné les nombreux paramètres à évaluer. Les principales options comportent la diminution du bolus du repas précédent, la diminution du débit basal et/ou la consommation de glucides supplémentaires (Figure 1) qui peuvent être appliquées avant, pendant et après l'exercice. Les nouvelles technologies ont le potentiel de faciliter la gestion de la glycémie à l'exercice et la rendre plus sécuritaire permettant ainsi aux patients DbT1 de profiter pleinement des bienfaits de l'exercice.



## Références

1. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia*. 2012;55(3):542-51.
2. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
3. Riddell MC. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian Journal of Diabetes*. 2006;30(1):63.
4. Biankin SA, Jenkins AB, Campbell LV, Choi KL, Forrest QG, Chisholm DJ. Target-seeking behavior of plasma glucose with exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(2):297-301.
5. Riddell MC, Sigal RJ. Physical activity, exercise and diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(6):359-60.
6. Richter EA, Hargreaves M. Exercise, GLUT4, and skeletal muscle glucose uptake. *Physiol Rev*. 2013;93(3):993-1017.
7. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewire? *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(3):609-18.
8. Yardley J, Mollard R, MacIntosh A, MacMillan F, Wicklow B, Berard L, et al. Vigorous intensity exercise for glycemic control in patients with type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37(6):427-32.
9. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007;50(9):1815-8.
10. Yardley JE, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC, Malcolm J, Boulay P, et al. Effects of performing resistance exercise before versus after aerobic exercise on glycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2012;35(4):669-75.
11. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*. 1987;10(5):584-8.
12. Ertl AC, Davis SN. Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(2):124-30.

13. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, 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;17(12):1150-7.
14. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care.* 2001;24(4):625-30.
15. Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, Schweitzer M-A, Krinelke L. Changes in Basal Insulin Infusion Rates With Subcutaneous Insulin Infusion. Time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes. 2009;32(8):1437-9.
16. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia.* 2016;59(8):1636-44.
17. Diabetes Research in Children Network Study G, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care.* 2006;29(10):2200-4.
18. Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes.* 2009;10(s12):154-68.
19. Francescato MP, Stel G, Stenner E, Geat M. Prolonged exercise in type 1 diabetes: performance of a customizable algorithm to estimate the carbohydrate supplements to minimize glycemic imbalances. *PLoS One.* 2015;10(4):e0125220.
20. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: Nutrition and Athletic Performance. *Can J Diet Pract Res.* 2016;77(1):54.
21. Riddell MC. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technology and Therapeutics.* 2011;13(8):819.
22. Gomez AM, Gomez C, Aschner P, Veloza A, Munoz O, Rubio C, et al. Effects of performing morning versus afternoon exercise on glycemic control and hypoglycemia

frequency in type 1 diabetes patients on sensor-augmented insulin pump therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9(3):619-24.

23. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia.* 1990;33(11):696-703.

24. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr.* 2010;157(5):784-8 e1.

25. 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;36(8):2217-24.

26. 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;92(3):963-8.

27. DeSalvo D, Buckingham B. Continuous glucose monitoring: current use and future directions. *Curr Diab Rep.* 2013;13(5):657-62.

28. Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2016;59(9):1795-805.

29. Chase HP, Beck RW, Xing D, Tamborlane WV, Coffey J, Fox LA, et al. Continuous glucose monitoring in youth with type 1 diabetes: 12-month follow-up of the Juvenile Diabetes Research Foundation continuous glucose monitoring randomized trial. *Diabetes Technol Ther.* 2010;12(7):507-15.

30. Bequette BW. Continuous glucose monitoring: real-time algorithms for calibration, filtering, and alarms. *J Diabetes Sci Technol.* 2010;4(2):404-18.

31. Bally L, Zueger T, Pasi N, Carlos C, Paganini D, Stettler C. Accuracy of continuous glucose monitoring during differing exercise conditions. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016;112:1-5.

32. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes Technol Ther.* 2016.
33. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther.* 2011;13(8):819-25.
34. Patel NS, Van Name MA, Cengiz E, Carria LR, Tichy EM, Weyman K, et al. Mitigating Reductions in Glucose During Exercise on Closed-Loop Insulin Delivery: The Ex-Snacks Study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(12):794-9.
35. Breton MD, Brown SA, Karvetski CH, Kollar L, Topchyan KA, Anderson SM, et al. Adding heart rate signal to a control-to-range artificial pancreas system improves the protection against hypoglycemia during exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16(8):506-11.
36. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia.* 2016;59(12):2561-71.
37. Zaharieva DP, Riddell MC. Prevention of exercise-associated dysglycemia: a case study-based approach. *Diabetes Spectr.* 2015;28(1):55-62.
38. 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;39(11):2065-79.
39. Taleb N, Rabasa-Lhoret R. Can somatostatin antagonism prevent hypoglycaemia during exercise in type 1 diabetes? *Diabetologia.* 2016;59(8):1632-5.

Tableau 1. Réduction du bolus d'insuline pour repas pratiqué à proximité d'un repas précédent (adapté de Rabasa-Lhoret et al (14)).

<b>INTENSITÉ</b>	<b>RÉDUCTION DU BOLUS POUR UNE SÉANCE DE 30 MINUTES (%)</b>	<b>RÉDUCTION DU BOLUS POUR UNE SÉANCE DE 60 MINUTES (%)</b>
<b>LÉGÈRE</b>	- 25% (estimation)	- 50%
<b>MODÉRÉE</b>	- 50%	- 75%
<b>HAUTE</b>	- 75%	Non-testé

Tableau 2. Stratégies d'ajustement d'insuline pour un exercice de 30 minutes d'intensité moyenne (adapté de Franc et al (13))

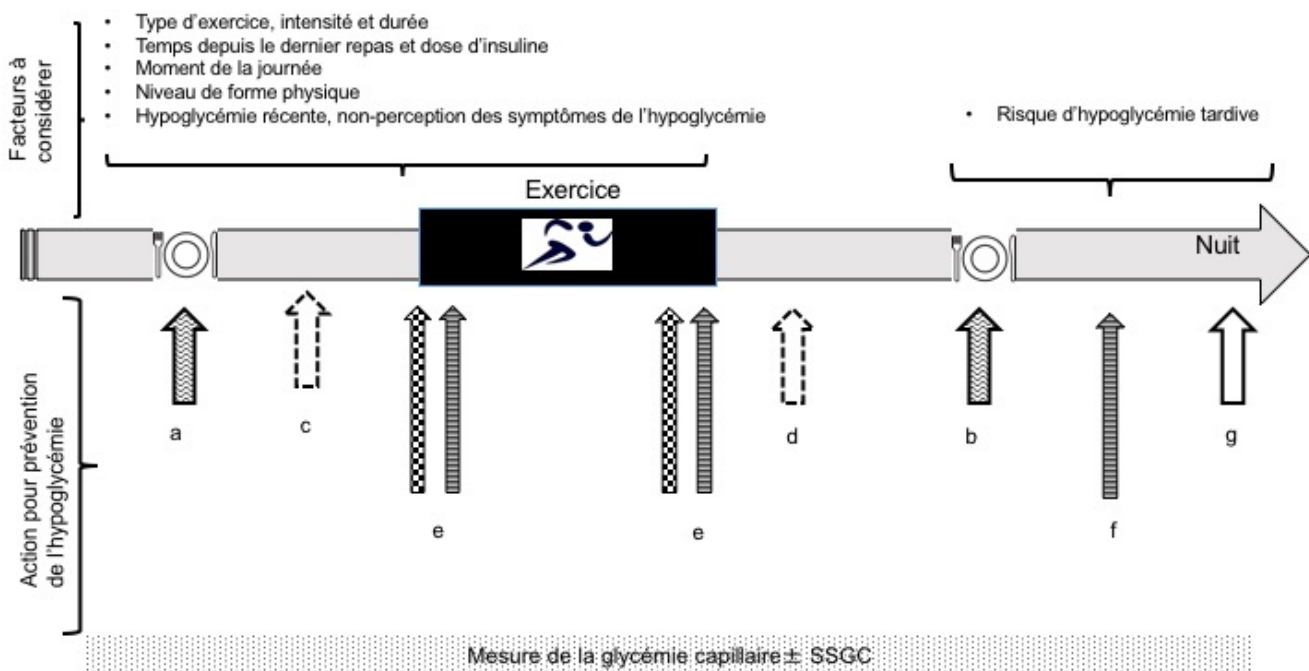
<b>TEMPS APRÈS LE REPAS</b>	<b>INTENSITÉ (% DU <math>V_{O_{2MAX}}</math>)</b>	<b>MEILLEURE OPTION POUR PRÉVENIR L'HYPOGLYCÉMIE</b>
<b>3H</b>	50%	Diminuer de 80% l'insuline basale pendant et pour les 2h après l'exercice
	75%	Arrêt de la pompe pendant l'exercice
<b>1,5H</b>	50%	Diminuer le bolus du repas précédent de 30 à 50%

Tableau 3. Consommation de glucides supplémentaires en fonction de la glycémie préexercice ( adapté de Zaharieva et al.(37) et Colberg et al. (38))

<b>Glycémie préexercice (g/L) et mmol/L</b>	<b>Consommation de glucides suggérée et autres actions à envisager*</b>
<b>&lt;0.9 g/L 5.0 mmol/L</b>	Consommer 15 à 30g de glucides à action rapide avant de débiter l'exercice, d'autres glucides pourraient être requis pendant l'exercice. Certaines activités anaérobiques pourraient favoriser une augmentation de la glycémie et ne pas nécessiter de glucides supplémentaires.
<b>0.9-1.50g/L 5.0 – 5.6 mmol/L</b>	Consommer de 0.5 à 1g de glucides/kg de poids corporel/heure en commençant dès le début de l'exercice.
<b>1.50-2.50 g/L 5.6 – 14.0 mmol/L</b>	Commencer l'exercice et reporter la consommation de glucides jusqu'à ce que la glycémie soit $\leq 1.5$ g/L
<b>2.50-3.50 g/L 14.0 – 19.5 mmol/L</b>	Mesurer les corps cétoniques et reporter l'exercice si des niveaux modérés à élevés sont présents. Sinon, un exercice de faible intensité peut être débuté. Attendre que la glycémie redescende sous 2.5g/L pour tout exercice d'intensité élevée, puisque l'hyperglycémie pourrait être exacerbée.
<b><math>\geq 3.50</math> g/L &gt; 19.5 mmol/L</b>	Mesurer les corps cétoniques: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveaux modérés à élevés : reporter l'exercice si des et assurer la prise en charge de cet épisode de cétose (hydratation, bolus d'insuline, changement de cathéter, etc.).</li> <li>- Niveaux normaux : considérer une correction conservatrice (ex. : 50% de la correction habituelle). Entamer un exercice d'intensité faible à modérée et éviter les intensités élevées en attendant que la glycémie redescende.</li> </ul>

\* Les besoins en glucides pourraient être moindres pour un exercice postprandial tardif (à jeun ou plus de 3 heures après le repas) puisque les taux d'insuline circulante seront moins élevés qu'en présence des bolus de repas.

Figure 1 : Résumé des principales stratégies possibles pour la prévention des hypoglycémies pendant et après l'exercice, adapté de Taleb N. et al. (39)



Si l'exercice est planifié et pratiqué dans les 3 heures suivant le repas, réduire le bolus d'insuline (a) du repas précédent de 25 à 75%. Une réduction du bolus du repas suivant (b) de 50% pourrait aider à prévenir les hypoglycémies tardives. Si l'exercice est planifié plus de 3 h après le repas, diminuer le débit basal d'insuline (c) de 50 à 80 %, 20 à 90 min avant le début de l'exercice, programmer un retour au début de base usuel entre la fin de la séance et au plus tard 2 heures après la fin de l'exercice (d). Cette réduction pourrait être moindre si des sprints ou des exercices de résistance sont ajoutés au début ou en fin de séance (e). Une consommation de glucides peut être nécessaire au cours de l'exercice (f). Pour prévenir les hypoglycémies nocturnes, une collation au coucher sans bolus d'insuline (g) et/ou une diminution de 20% du débit basal d'insuline (h) peuvent être utilisées.

## 4 Chapitre 4 : Objectifs et hypothèses de l'étude

Pour ces nombreux bienfaits démontrés, l'AP devrait être encouragée chez les individus avec le DbT1, mais est limitée par la crainte de l'hypoglycémie. Avec la pompe à insuline, pour un exercice à distance du repas, réduire temporairement le débit basal de perfusion d'insuline est la méthode privilégiée pour prévenir l'hypoglycémie, mais aucune étude n'a validé le moment optimal pour le faire.

### 4.1 Objectif de l'étude RIDE-1

Comparer l'efficacité de trois stratégies pour prévenir l'hypoglycémie pendant un exercice de 45 minutes à 60%  $VO_{2peak}$  (intensité moyenne), chez des adultes avec le DbT1 sous pompe à insuline:

1. Réduction du débit basal d'insuline de 80% 40 minutes avant l'exercice (T-40);
2. Réduction du débit basal d'insuline de 80% 20 minutes avant l'exercice (T-20);
3. Réduction du débit basal d'insuline de 80% au moment de débiter l'exercice (T0).

### 4.2 Hypothèses de l'étude RIDE-1

#### 4.2.1 Hypothèse primaire

Le temps passé en hypoglycémie ( $< 4,0$  mmol/L) sera moindre quand le débit basal d'insuline sera réduit 40 minutes avant l'exercice en comparaison avec la réduction au moment de débiter l'exercice.

#### 4.2.2 Hypothèses secondaires

- Le temps passé en hypoglycémie ( $< 4,0$  mmol/L) sera moindre quand le débit basal d'insuline sera réduit 20 minutes avant l'exercice en comparaison avec la réduction au moment de débiter l'exercice.



- Le temps passé en hypoglycémie ( $< 4,0$  mmol/L) sera moindre quand le débit basal d'insuline sera réduit 40 minutes avant l'exercice en comparaison avec la réduction 20 minutes avant l'exercice.

### 4.3 Contribution de l'étudiante

Le projet *Reduction of basal Insulin to prevent hypoglycemia During Exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy* (RIDE-1) étant au centre de ma maîtrise, j'ai participé à la majorité des aspects de sa mise en place. À cet effet, j'ai pris en charge le recrutement des participants ainsi que mené les visites d'admission et d'intervention de l'étude. J'ai également procédé à la saisie et la vérification des données en plus d'effectuer des analyses statistiques (tests non-paramétriques de Wilcoxon et Friedman) avec les données préliminaires des issues primaires et secondaires de l'étude. J'ai présenté ces dernières sous forme d'affiche à différents congrès locaux et à deux congrès internationaux ainsi qu'à l'oral lors de la Journée de la recherche du département de nutrition en avril 2017. Pour ces différentes réalisations, j'ai été encadrée par Dr Rabasa-Lhoret, Virginie Messier, Corinne Suppère et Nadine Taleb. Les analyses finales ont été effectuées avec l'aide de Martin Ladouceur, biostatisticien, et rapportées dans un manuscrit original dont j'ai rédigé la première version et qui a été soumis pour publication à *Diabetes & Metabolism* et qui est présenté au Chapitre 6. En lien avec cette étude, j'ai également rédigé un article de revue sur les stratégies de prévention de l'hypoglycémie à l'exercice chez les personnes avec le DbT1 traitées par pompe à insuline publié en mars 2017 dans *Médecine des maladies métaboliques* et présenté au Chapitre 3 de ce présent mémoire.

Afin de me familiariser avec les autres étapes de mise sur pied d'une étude, j'ai aussi collaboré à l'élaboration du protocole d'une étude complémentaire sur la consommation de glucides pour la prévention de l'hypoglycémie à l'exercice et au développement de la question de recherche pour une l'étude RIDE-1 *bis* qui s'appuie sur les résultats de RIDE-1. Ces deux études sont devenues des projets de maîtrise et de postdoctorat de deux autres étudiants.

## **5 Chapitre 5 : Méthodologie**

Les résultats présentés dans le cadre de ce mémoire sont ceux de l'étude RIDE-1 qui a été réalisée entre janvier 2016 et mai 2017 et a inclus 22 participants. Il s'agit d'un essai en simple aveugle, en chassé-croisé et randomisé chez des adultes vivant avec le DbT1 sous pompe à insuline. La méthodologie qui suit est celle qui a guidé le déroulement de l'étude.

### **5.1 Approbation éthique et consentement**

Le protocole, approuvé par le comité d'éthique de l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM), a été appliqué en conformité avec la déclaration d'Helsinki. À la visite d'admission, les participants ont signé, de façon éclairée, un formulaire de consentement. L'essai a été enregistré avec ClinicalTrials.gov sous le numéro d'identification: NCT02631265

### **5.2 Participants**

Les participants ont été recrutés à la clinique de diabète de l'IRCM et parmi la liste des participants d'études antérieures menées au même endroit. L'étude était également affichée sur le site Internet de Diabète Québec, ce qui a permis de recruter certains participants. Pour que 22 participants (taille de l'échantillon planifié) terminent toutes les interventions, 26 participants ont été recrutés dont quatre qui ont abandonné l'étude faute de temps. La taille de l'échantillon visé (22) a été établie préalablement par un calcul de puissance statistique (voir section 5.4).

#### **5.2.1 Critères d'inclusion**

- Hommes et femmes  $\geq 18$  ans
- Durée du DbT1  $\geq 1$  an
- Sous pompe à insuline depuis  $\geq 3$  mois
- Résultat d'HbA<sub>1c</sub> récent (moins de deux mois)  $\leq 12\%$

#### **5.2.2 Critères d'exclusion**

- Complication microvasculaire cliniquement significative : néphropathie (débit de filtration glomérulaire  $<40$  mL/min), neuropathie (gastroparésie spécifiquement) ou rétinopathie proliférante
- Événement macrovasculaire récent ( $<3$  mois)
- Anémie ou autre anomalie du bilan sanguin
- Grossesse

- Hypoglycémie sévère dans les deux semaines précédant l'admission
- Autre situation médicale qui pourrait nuire au protocole, selon le jugement de l'investigateur
- Non-compliance aux recommandations de l'équipe de recherche

## **5.3 Déroulement de l'étude**

### **5.3.1 Visite 1 : admission, durée approximative : 3h**

- Explication et signature du formulaire de consentement
- Visite médicale avec un endocrinologue (antécédents médicaux, histoire du diabète, examen physique, etc.)
- Prise de sang (HbA<sub>1c</sub>)
- Mesure du poids, de la taille et de la circonférence abdominale selon des techniques standardisées
- Électrocardiogramme au repos
- Composition corporelle évaluée par DXA (*Dual X-Ray Absorptiometry*)
- Test de VO<sub>2peak</sub> sur vélo stationnaire
- Téléchargement des paramètres de la pompe (dose totale d'insulines basale et prandiale quotidienne, débits basaux, ratios insuline:glucides)

### **5.3.2 Visites 2, 4 et 6 : insertion des capteurs, durée approximative : 15 min**

- Un système de surveillance de la glycémie en continu (Dexcom G4 Platinum, Dexcom Inc.) était installé par une infirmière sur l'abdomen.
- Si le participant le désirait, il pouvait installer le SSGC lui-même à la maison selon les instructions de l'infirmière.

### **5.3.3 Visites 3, 5 et 7 : interventions, durée : 3h**

Ces visites se sont déroulées de 1 à 5 jours après l'insertion du capteur et chacune était espacée d'un minimum de 2 jours. Le jour des visites d'intervention, les participants consommaient un repas standardisé (contenant 50g de glucides pour les femmes et 70g de glucides pour les hommes) à la maison ou au travail à 12:30 et ne devaient pas manger (sauf pour un traitement d'hypoglycémie au besoin) ni prendre de la caféine après le repas. On leur a également demandé de ne pas pratiquer d'AP ou de consommer de l'alcool la veille et la journée de l'intervention en plus de ne pas utiliser les cuisses comme site d'insertion du cathéter de leur pompe. Le déroulement des interventions est résumé à la Figure 1 de l'article au Chapitre 6 et va comme suit :

- Arrivée des participants à l'IRCM à 14 :00
- Mesure de glycémie capillaire à 14 :30 et 15 :15

- Le résultat de 14:30 servait à calibrer le SSGC.
- Si le résultat de 15:15 était  $< 5,0$  mmol/L, 21g de glucides étaient donnés sous forme de jus.
- Si le résultat était  $> 18,0$  mmol/L, les cétones dans le sang étaient mesurées et l'intervention reportée si la cétonémie était  $> 1,5$  mmol/L.
- En fonction de la randomisation et à l'insu du participant, le débit basal d'insuline de la pompe était réduit 40 minutes avant l'exercice, 20 minutes avant l'exercice ou au moment de commencer l'exercice.
- Mesure de la glycémie capillaire à 15:30
  - Si le résultat était  $< 4,0$  mmol/L, 21g de glucides étaient donnés (jus).
- Début de l'exercice à 15:30 (45 minutes de vélo stationnaire à 60%  $VO_{2peak}$ )
- Mesure de la glycémie capillaire 15 minutes après le début de l'exercice et toutes les 5 minutes par la suite jusqu'à la fin de l'exercice.
  - Pendant l'exercice, si le SSGC affichait une glycémie  $< 3,5$  mmol/L, une glycémie capillaire était mesurée.
  - Pendant l'exercice, si la glycémie capillaire descendait sous 3,3 mmol/L, 21g de glucides étaient donnés (jus).
  - Pendant l'exercice, si la glycémie capillaire était entre 3,3 et 4,0 mmol/L, 21g de glucides étaient donnés à la demande du participant seulement.
  - L'exercice était suspendu si 1) le participant le demandait ou 2) si la glycémie capillaire était  $< 3,0$  mmol/L. L'exercice était repris pour un total de 45 minutes, autrement, les glucides supplémentaires étaient donnés pendant l'exercice.

## 5.3.4 Outils utilisés

### 5.3.4.1 Pompes, SSGC et insulines

Les pompes à insuline utilisées pour l'étude étaient celles des participants et provenaient de l'une des trois compagnies suivantes : Medtronic, Animas ou Omnipod. Les insulines utilisées étaient celles des participants, soit Aspart ou Lispro.

### 5.3.4.2 Système de surveillance du glucose en continu

Le SSGC de marque Dexcom G4 Platinum (Dexcom Inc.) a été utilisé pour toutes les interventions et était fourni par l'équipe de recherche. Il était calibré par les participants à la maison dans

les journées précédant l'intervention au minimum 2 fois par jour et calibré avec le résultat du lecteur de glycémie capillaire du centre de recherche à 14:30 lors des journées d'intervention. Les participants l'ont porté au minimum 24h avant l'intervention et jusqu'à 7:00 le lendemain matin et au maximum durant 7 jours, selon les recommandations du fabricant.

#### **5.3.4.3 Ergocycle**

Le vélo stationnaire utilisé pour le test de  $VO_{2peak}$  et pour chacune des interventions a été le même pour tous les participants : Ergoline 900, Bitz, Germany.

#### **5.3.4.4 Montre de fréquence cardiaque**

Une montre Polar (RS800cx) a été utilisée pour suivre la fréquence cardiaque des participants pendant et après le test de  $VO_{2peak}$  et lors des interventions.

#### **5.3.4.5 Échelle de Borg**

Afin de mesurer la perception de l'effort lors du test de  $VO_{2peak}$  et lors des interventions, les participants pointaient un chiffre sur une échelle de Borg imprimée sur un carton plastifié.

### **5.4 Analyse statistique**

Le résultat primaire était le pourcentage de temps passé  $< 4,0$  mmol/L pendant l'exercice. Les valeurs de glycémies capillaires ont d'abord été interpolées à la minute près et ces dernières ont servi à toutes les analyses statistiques. Pour l'analyse primaire, un modèle à effets mixtes linéaires multivariés a été appliqué, avec, comme effets fixes, l'ordre des interventions, la consommation de glucides 15 minutes avant l'exercice et la glycémie à l'arrivée du participant (60 minutes avant l'exercice) et, comme effet aléatoire, les individus, imbriqués dans la séquence.

Parmi les analyses secondaires effectuées, on retrouve, toujours pour la période d'exercice et selon les valeurs capillaires, le pourcentage de temps passé dans les valeurs cibles (4,0-10,0 mmol/L), la diminution de la glycémie durant l'exercice et durant la seconde moitié de l'exercice, l'aire sous la courbe des glycémies  $< 4,0$  mmol/L, le temps avant le premier épisode d'hypoglycémie traité, le nombre de participants qui ont eu recours à des glucides en guise de traitement d'hypoglycémie pendant l'exercice et/ou à des glucides supplémentaires avant l'exercice pour une glycémie  $< 5,0$  mmol/L et la valeur de glycémie au début de l'exercice. Une stratégie statistique similaire a été utilisée pour l'analyse de tous les critères secondaires (modèle à effets mixtes linéaires multivariés). Les valeurs P ont été obtenues à partir de comparaisons  $2 \times 2$  en utilisant la méthode de Tukey ou, étant donné que les mesures

glycémiques ont des valeurs positives qui suivent une distribution non normale et ont souvent des valeurs nulles, des procédures *bootstrap* non paramétriques. Le seuil de signification a été défini par  $p < 0,05$ .

Pour déterminer la taille de l'échantillon requis, l'équipe s'est basée sur des données antérieures (93) et a supposé que la stratégie T0 aurait le plus haut pourcentage de temps  $< 4,0$  mmol/L, que la stratégie T-20 diminuerait de 25% le pourcentage de temps  $< 4,0$  mmol/L et que la stratégie T-40 diminuerait le pourcentage de temps  $< 4,0$  mmol/L de 50% par rapport à T0. Par conséquent, nous avons supposé que le pourcentage de temps  $< 4,0$  mmol/L pour T0 serait d'environ 39,3%. La taille de l'échantillon a été choisie ( $n=22$ ) pour détecter une réduction de 50% entre les stratégies T0 et T-40 (résultat primaire) au niveau de signification de 5% et 80% de puissance, en supposant une corrélation conservatrice de 0,25 entre les deux stratégies.

## 6 Chapitre 6 : Résultats

Les résultats de l'étude RIDE-1 sont présentés par article. Ce dernier a été soumis pour publication et est en révision (avril 2018) à la revue *Diabetes & Metabolism*.

Titre de l'article: **Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late postprandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover trial.**

Auteurs: **Amélie Roy-Fleming**, Nadine Taleb, Virginie Messier, Corinne Suppère, Charlotte Cameli, Saad Elbekri, Mohamed R. Smaoui, Martin Ladouceur, Laurent Legault, Rémi Rabasa-Lhoret

### 6.1 Contribution des coauteurs

RR-L, VM, NT, LL et AR-F ont conçu l'étude. AR-F, CS, CC et SE ont effectué la collecte de données. AR-F, NT, VM M R.S, ML, LL et RR-L ont participé à l'analyse préliminaire des résultats. ML a fait les analyses statistiques. AR-F a interprété les résultats et avec l'appui de NT, VM, CS et RR-L. AR-F a rédigé la première version de l'article. Tous les coauteurs ont révisé l'article.

**Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late postprandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover trial.**

Amélie Roy-Fleming<sup>a,b</sup>, Nadine Taleb<sup>a,c</sup>, Virginie Messier<sup>a</sup>, Corinne Suppère<sup>a</sup>, Charlotte Cameli<sup>a</sup>, Saad Elbekri<sup>a</sup>, Mohamed R. Smaoui<sup>d</sup>, Martin Ladouceur<sup>e</sup>, Laurent Legault<sup>a,f</sup>, Rémi Rabasa-Lhoret<sup>a,b,g,h</sup>

Institutions of origin:

- a. Institut de recherches cliniques de Montréal, 110 Avenue de Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada, H2W 1R7
- b. Nutrition department, Faculty of Medicine, Université de Montréal, 1204-2405 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Québec, Canada H3T 1A8
- c. Division of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Université de Montréal, C.P.6128 Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7
- d. School of Computer Science, McGill University, 318-3480 University, Montreal, Québec, Canada H3A 0E9
- e. School of Public Health – Social and Preventive Medicine Department, Université de Montréal, C.P.6128 Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, Canada H3C 3J7
- f. Montreal Children’s Hospital, McGill University Health Centre, 1001 Boul Décarie, Montréal, Québec, Canada H4A 3J1
- g. Centre de recherche du Centre hospitalier de l’université de Montréal (CRCHUM), R-900 Saint-Denis, Montréal, Québec, Canada H2X 0A9
- h. Montreal Diabetes Research Center, R-900 Saint-Denis, Montréal, Québec, Canada H2X 0A9

Corresponding author:

Rémi Rabasa-Lhoret, MD. Ph.D.

Professor Department of Nutrition, Faculty of medicine, Université de Montréal

*Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM)*

110 avenue des Pins Ouest, Montréal (Québec) H2W 1R7

Telephone: (514) 987-5666 Fax: (514) 987-5670

Email: [remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca](mailto:remi.rabasa-lhoret@ircm.qc.ca)

Word count, main text: 3887

Number of Figures: 3

Number of Tables: 3



## **Abstract**

*Aims:* To compare the efficacy of three timings to decrease basal insulin infusion rate to reduce exercise-induced hypoglycemia in patients with type 1 diabetes (T1D) using pump therapy.

*Methods:* A single-blinded, randomized, 3-way crossover study in 22 adults that had T1D >1 year and using insulin pump >3 months (age,  $40 \pm 15$  years; HbA<sub>1c</sub>,  $56.3 \pm 10.2$  mmol/mol). Participants practiced three 45-min exercise sessions (ergocycle) at 60% VO<sub>2peak</sub> 3 hours after lunch comparing an 80% reduction of basal insulin applied 40 minutes before (T-40), 20 minutes before (T-20) or at exercise onset (T0).

*Results:* No significant difference was observed for percentage of time spent <4.0mmol/L (T-40:  $16 \pm 25\%$ ; T-20:  $26 \pm 27\%$ ; T0:  $24 \pm 29\%$ ) (main outcome) and time spent in target range 4.0-10.0 mmol/L (T-40:  $63 \pm 37\%$ ; T-20:  $66 \pm 25\%$ ; T0:  $65 \pm 31\%$ ). With T-40 strategy, although not significant, starting blood glucose (BG) was higher (T-40:  $8.6 \pm 3.6$  mmol/L; T-20:  $7.4 \pm 2.5$  mmol/L; T0:  $7.4 \pm 2.7$  mmol/L), fewer patients needed extra carbohydrates consumption prior to exercise for BG <5.0mmol/L (T-40: n=3; T-20: n=5; T0: n=6) as well as during exercise for BG <3.3mmol/L (T-40: n=6 (27%); T-20: n=12 (55%); T0: n=11 (50%)) while time to first hypoglycemic episode was delayed (T-40:  $28 \pm 14$  min; T-20:  $24 \pm 10$  min; T0:  $22 \pm 11$  min).

*Conclusion:* Decreasing basal insulin infusion rate by 80% up to 40 minutes before exercise onset is insufficient to reduce exercise-induced hypoglycemia.

*Keywords :* Type 1 diabetes, CSII, insulin pump, exercise, hypoglycemia

This work was supported by the J.A. de Sève Chair awarded to RRL.

*Abbreviations:*

CSII: Continuous subcutaneous insulin infusion, insulin pump

## Introduction

Because of its association with lower risk of premature mortality, reduced cardiovascular risk, reduced insulin requirements, and improved overall well-being [1-3], exercise is an integral part of type 1 diabetes (T1D) treatment. Nonetheless, inactivity is highly prevalent among this population and is associated with a poor cardiovascular risk profile [4].

In people without diabetes, endogenous insulin levels fall with physical activity to maintain normoglycemia. However, matching subcutaneous insulin delivery to reduced insulin requirements of exercising patients with T1D remains a therapeutic challenge [5-7]. Thus, patients frequently face excessive active exogenous insulin increasing muscle glucose uptake and decreasing endogenous hepatic glucose production. In a context of frequent insufficient counter-regulatory hormones secretion, this contributes to an increased risk of hypoglycemia [8, 9]. Consequently, despite the numerous benefits of exercise, fear of hypoglycemia has been identified by this population as the main barrier against the practice of physical activity [4].

Different strategies, used alone or in combination, have been studied to reduce the risk of exercise-induced hypoglycemia in patients with T1D [10]. When exercise is anticipated, and undertaken within 90 minutes after a meal, pre-meal insulin bolus reduction proportional to exercise duration and intensity is the most frequently recommended method to reduce risks of exercise-induced hypoglycemia [11-13]. Unfortunately, it is not always possible for patients to anticipate the exact timing, type, intensity, and duration of an exercise session to apply the appropriate insulin bolus reduction. For unanticipated or long duration exercise, consumption of extra carbohydrates (CHO) is, most often, required [14, 15]. This strategy can, on one side, help enhance performance, but can offset weight loss and/or glucose lowering objectives. A third strategy, available only for patients using insulin pump therapy (continuous subcutaneous insulin infusion, CSII), is to temporarily reduce basal insulin infusion rate for the exercise periode.

Some studies have managed to reduce hypoglycemia by suspending or decreasing basal insulin rate at exercise onset. In an adult population with T1D exercising in a late postprandial state (e.g. >3 hours post-meal), no hypoglycemia, measured with a continuous glucose monitoring system (glucose <3.3 mmol/L), was observed when basal insulin was reduced by 50% or 80% at the start of a 30-min moderate aerobic exercise (50%  $VO_{2peak}$ ) or by 80% or pump stopped for a more intense exercise (75%  $VO_{2peak}$ ). Moreover, hypoglycemia risk in the afternoon following the exercise was comparable to the risk during rest interventions when 80% basal rate reduction was applied or insulin stopped for

moderate and intense exercise intervention, favoring these approaches to 50% basal rate reduction [16]. In a pediatric study (n=10), researchers found no difference in hypoglycemia episodes between pump on vs. pump off and no significant difference in the drop in glycemia during a 40-45-min physical activity, but children were offered a 20 g complex CHO snacks before and after exercise [17]. In 49 children (8-17 years old) with T1D, the DirecNet Trial demonstrated a hypoglycemia risk reduction from 43% to 16% by suspending insulin infusion at the onset of a 60-min aerobic exercise performed 4 hours after lunch [18]. This hypoglycemic risk reduction was however obtained at the expense of an increased risk of post-exercise hyperglycemia. Although modifying basal rate at exercise onset seems to help in reducing hypoglycemia risk, earlier timings might be more beneficial to further prevent this risk. Considering the pharmacodynamics of short acting insulin analogs, the timing of basal rate reduction could range from exercise onset to 90 minutes before exercise when practiced in a late post-prandial state [16, 19, 20]. The optimal and practical timing of this reduction remains to be determined [10, 21, 22].

Hence, the objective of this single-blinded, randomized, 3-way crossover study was to compare the efficacy of three practical basal rate reduction timing strategies to reduce time spent in hypoglycemia during a 45-min exercise performed at 60%  $VO_{2peak}$  (moderate intensity), starting 3 hours after a standardized meal in adults with T1D using CSII. The three tested strategies consisted of reducing insulin basal rate by 80% either 40 minutes prior to exercise (T-40), 20 minutes prior to exercise (T-20), or at the onset of exercise (T0). We hypothesized that the longest delay of basal rate reduction (T-40) would be the most beneficial to reduce time spent in exercise-induced hypoglycemia.

## **Materials and methods**

### **Study Design and Participants**

Subjects invited to participate in this trial were  $\geq 18$  years old, had T1D for at least 1 year, were using CSII for at least 3 months with a recent ( $<3$  months)  $HbA_{1c}$  result  $\leq 108$  mmol/mol (12%). Exclusion criteria included clinically significant microvascular complications, recent ( $<3$  months) acute macrovascular events, abnormal blood panel and/or anemia, ongoing pregnancy and recent ( $<2$  weeks) severe hypoglycemia episodes.

Participants were recruited through the diabetes clinic at the *Institut de Recherches Cliniques de Montréal* (IRCM), Canada and through the local diabetes association's website. The study protocol was approved by the IRCM Ethics Committee and conducted according to the declaration of Helsinki. All participants signed a consent form and the trial was registered with ClinicalTrials.gov (NCT02631265).

## Procedures and Interventions

During the admission visit, a medical evaluation, HbA<sub>1c</sub> level and anthropometric measurements were obtained. Records of insulin therapy over the past three days were collected. Physical fitness was assessed using a graded exercise test adapted from Storer et al. [23] on an ergocycle (Ergoline 900, Bitz, Germany) until voluntary exhaustion with the power output increased by 10 to 20 Watts every minute. During the test, expired gas samples were analyzed through a mixing chamber using a Moxus (AEI Technologies Inc, Napierville, IL, USA) cardiorespiratory test station. VO<sub>2peak</sub> was determined as the highest 30-sec average value obtained during the exercise test.

A computer-generated block balanced randomization was used to determine the order of the interventions for each participant and a sealed envelope opened at admission visit. Participants were instructed to refrain from drinking alcohol and from exercising the day before and the days of the interventions and to avoid installing pump catheter in leg.

On intervention days (figure 1), participants consumed a standardized lunch (70 g of CHO, 30g of protein and 25g of lipids for men and 50 g CHO, 25 g of protein and 15g of lipids for women) around 12:30, were instructed to take their insulin bolus as per their usual carbohydrate-to-insulin ratio and were admitted to the research facility at 14:00. Capillary blood glucose (BG) was measured at 14:30 and 15:15. At 14:50, 15:10 and 15:30, the participant's insulin pump was manipulated by the team to implement the basal insulin reduction according to randomization. At 15:30, participants performed a 45-min exercise on an ergocycle at 60% of VO<sub>2peak</sub> (moderate intensity). The participant's insulin pump (Medtronic, Animas or Omnipod) and usual insulin (Aspart or Lispro) were used throughout the trial. For the exercise periode, capillary BG was measured at 15:30 (exercice onset), 15:45 and then every 5 minutes until the end of exercise.

## Safety measures

For safety considerations, a 21g of carbohydrates snack (juice) was given 15 minutes prior to exercise if capillary BG was <5.0 mmol/L. Blood ketones were checked if BG was >18.0 mmol/L and intervention was postponed if ketones were >1.5 mmol/L. Exercise was initiated only if BG ≥4.0 mmol/L. Patients were blinded to BG measurements during exercise. The participant's basal insulin rate was set back to usual rate at the end of exercise.

During exercise, if capillary BG dropped below 3.3 mmol/L, 21g of carbohydrates were given in the form of juice. When capillary BG was between 3.3 and 4.0 mmol/L, juice was given only if

participants expressed symptoms of hypoglycemia. Exercise was stopped for 10 minutes if: 1) the participant presented significant symptoms of hypoglycemia; or 2) if capillary BG level dropped  $<3.0$  mmol/L. Then, exercise was resumed for a total of 45 min. Otherwise, carbohydrate replacement treatment was given without stopping exercise.

## **Outcomes**

The primary outcome was the percentage of time spent in hypoglycemia ( $<4.0$  mmol/L) during exercise. Secondary outcomes included percentage of time spent in target range (4.0-10.0 mmol/L) during exercise, decrease of BG during exercise and during the second half of exercise, the number of patients requiring oral treatment for hypoglycemia during exercise and requiring CHO 15 minutes prior to exercise to reach a safe BG value to start exercise as well as time until first hypoglycemia treatment during exercise.

## **Statistical analysis**

Analysis was performed on interpolated values to every minute of the exercise session. For the primary outcome, a multivariate linear mixed effect model (LMEM), with intervention, sequence period, carbohydrates consumption 15 minutes prior to exercise, and glycemia at patient's arrival (60 minutes before exercise) (as fixed effects) and subject nested within sequence (as random effect), entered as covariates, was applied.

A similar statistical strategy was used for the analysis of all secondary endpoints to compare intervention's effects using either a LMEM with binomial family & logit link, Gaussian family with identity link, or Poisson (or negative binomial) family & log link for dichotomous, continuous and counts endpoints, respectively. P-value from table 2 and 3 are obtained from 2 x 2 comparisons using Tukey method (unadjusted p-values were presented given the relative small sample size) from the LMEM models. Because glycemic data has positive values (e.g., time below a threshold) that follow a non-normal distribution and often has zero values, non-parametric bootstrap procedures were used to evaluate statistical significance and 95% confidence intervals of those endpoints differences between intervention. Time to first treated hypoglycemic event were derived using survival analysis from a multivariate cox-regression model. Statistical significance was set at a P-value  $<0.05$ .

Based on previous data [24], we supposed that the T0 strategy would have the highest percentage of time  $<4$  mmol/L, and that the T-20 strategy would decrease percentage of time  $<4$  mmol/L by 25%, and that the T-40 strategy would decrease percentage of time  $<4$  mmol/l by 50% compared to T0. Therefore, we assumed that the percentage of time  $<4$  mmol/L for T0 would be around 39.3%. Our

sample size (n=22) was chosen to detect a reduction of 50% between T0 and T-40 strategies (primary outcome) at 5% significance level, and 80% power, assuming a conservative correlation of 0.25 between the two strategies.

## Results

Twenty-six participants were initially enrolled but 4 dropped out due to time constraints. Twenty-two participants (11 males and 11 females) completed the study from January 2016 to May 2017, with a mean age of  $40 \pm 15$  years, type 1 diabetes duration of  $23 \pm 13$  years, HbA<sub>1c</sub> level of  $56.3 \pm 10.2$  mmol/mol ( $7.3 \pm 1.0\%$ ) and  $\text{VO}_{2\text{peak}}$   $32.6 \pm 7.05$  mlO<sub>2</sub> kg<sup>-1</sup>min<sup>-1</sup> (Table 1).

While the mean percentage of time spent at glucose levels  $<4.0$  mmol/L during exercise was lower for T-40 ( $16 \pm 25\%$ ) compared to T-20 ( $26 \pm 27\%$ ) and T0 ( $24 \pm 29\%$ ), differences did not reach statistical significance ( $p=0.21$ ,  $p=0.19$ ; respectively). As for the percentage of time spent in target glucose levels (4.0-10.0 mmol/L) during exercise, no differences were observed among the 3 strategies;  $63 \pm 37\%$  at T-40,  $66 \pm 25\%$  at T-20 and  $65 \pm 31\%$  at T0. Primary outcomes for the three strategies are presented in Table 2 and BG profiles during exercise are shown in Figure 2.

A favorable trend for the T-40 strategy was observed with lower areas under the curve (AUC) for hypoglycemia (BG  $<4.0$  mmol/L) and higher decremental AUC's in comparison with T-20 and T0 without being statistically significant (Table 2). BG decline during exercise was comparable between the T-40 strategy ( $-2.9 \pm 1.5$  mmol/L) and the T0 strategy ( $-2.8 \pm 2.0$  mmol/L;  $p=0.58$ ) but lower than the decline with the T-20 strategy ( $-3.5 \pm 1.7$  mmol/L ;  $p=0.01$  for T-40 vs. T-20 and  $p = 0.10$  for T-20 vs. T0). However, the decline during the second half of exercise was comparable among the three strategies ( $-1.4 \pm 0.9$  mmol/L for T-40,  $-1.7 \pm 1.0$  mmol/L for T-20,  $-1.4 \pm 1.0$  mmol/L for T0) .

Although basal insulin rate reduction 40 minutes prior to exercise is not sufficient to reduce the occurrence of hypoglycemia, a few non-significant trends emerged. Starting glucose value was numerically higher for T-40 ( $8.6 \pm 3.6$  mmol/L) than for T-20 ( $7.4 \pm 2.5$  mmol/L) and for T0 ( $7.4 \pm 2.7$  mmol/L). Moreover, fewer patients needed extra carbohydrates consumption 15 minutes prior to exercise for BG  $<5.0$  mmol/L (3 (14%) with T-40 vs. 5 (23%) with T-20 and 6 (27%) with T0). Interestingly, close to 50% reduction in the number of participants requiring CHO treatment for exercise-induced hypoglycemia was observed with the T-40 strategy (n=6) in comparison with T-20 (n=12) and T0 strategies (n=11). Time to first hypoglycemic episode ( $<3.9$  mmol/L) was also numerically delayed with the T-40 strategy ( $28 \pm 14$  min for T-40 vs.  $24 \pm 10$  min with T-20 and  $22 \pm 11$  min with T0). Details

of the hypoglycemic events are presented in Table 3 and survival curve of hypoglycemic treatment in Figure 3.

Overall, hypoglycemia was frequently observed with only six of the 22 participants (27%) never requiring any hypoglycemia correction during all three interventions.

## **Discussion**

In patients with T1D, the clinical benefits are well established for regular physical activity practice, which is nevertheless often avoided due to the challenges of glucose management during and after exercise [4]. Several strategies to tackle this issue have been suggested [10-12, 14, 15] but systematic evaluation of these recommendations are still required. Accordingly, this trial considered one of the pending questions related to the best timing to reduce basal insulin infusion rate in CSII users. Three practical time points (i.e without large anticipation) were randomly tested to reduce basal insulin infusion by 80%: 40 minutes before exercise, 20 minutes before and at exercise onset, aiming to reduce exercise-induced hypoglycemia in patients with T1D. Our results show that, despite lowering the basal insulin infusion rate by 80% up to 40 minutes prior to a 45-min sub-maximal exercise, hypoglycemia risk remains considerable. There is, however, a clear trend for less time spent in hypoglycemia when insulin infusion is reduced at T-40. Other favourable trends observed when the T-40 strategy was applied were: higher blood glucose at exercise onset, less required CHO before and during exercise and a delayed time before the first hypoglycemic episode. Despite the clinical relevance of these trends, our findings suggest that either a greater basal rate reduction is required (i.e. by up to 100%) or an earlier start time for basal rate reduction should be tested.

Previous studies have looked at basal insulin reduction to prevent hypoglycemia during aerobic exercise [16-18, 25-27]. Despite the different timings, percentages of basal rate reductions tested and hypoglycemia definitions, hypoglycemia remained common, as seen in our study. While studies testing basal suspension at exercise onset report reduced hypoglycemia occurrence, they still showed frequent hypoglycemic rates. For example, hypoglycemia still occurred in 16% of cases of a 1-h late-postprandial exercise (estimated at 55%  $VO_{2peak}$ ) in pediatric patients with pump stopped [18]. Others have tested basal reduction rather than suspension. Based on continuous glucose monitoring (CGM) readings, Franc et al. [16] suggested a reduction of insulin basal rate by 80% at exercise onset to limit the post-exercise hypoglycemic risk associated with a shorter 30-min late post-lunch exercise at 50%  $VO_{2max}$ . Despite this reduction, 9 of their 20 participants (45%) presented at least one hypoglycemic event (CGM glucose <3.3mmol/L) following the exercise. Some hypoglycemic events might have been detected earlier during

the exercise if plasma or capillary blood glucose were considered, given that CGM frequently overestimates BG values when they are dropping during exercise [28, 29]. In comparison, our present study, based on capillary BG values and testing a longer exercise protocol (45 minutes), showed a higher rate of hypoglycemia (i.e. 50%) when an 80% basal rate reduction occurs at exercise onset (T0) or 20 minutes prior to exercise start time (T-20). With our earliest basal insulin infusion rate reduction (i.e. 40 minutes prior to exercise), hypoglycemic rate was reduced to 27% and the timing of the first hypoglycemic event was also delayed (Table 3 & Figure 3), albeit these differences failed to reach statistical significance.

Literature is scarce when it comes to comparing different timings to reduce or suspend basal insulin infusion for exercise in T1D. Since prolonged insulin suspension can lead to hyperglycemia [18], it is generally advised that pump suspension should not last more than 2 hours to reduce the risk of hyperglycemia with ketosis [10, 20, 21]. Available literature is providing contradictory observations as, on one hand, some authors showed a benefit with an important 80% basal rate reduction at the onset of a 30-min exercise [16] while, on the other hand, a recently published study [26] reported that a 50% basal rate reduction 1 hour prior to a 30 min exercise was insufficient to prevent hypoglycemia. Published consensus guidelines suggests reducing basal rate 60 to 90 minutes before exercise [10, 20] but are not providing optimal percentage of basal rate reduction. In short, data is still needed to determine the best timing and percentage of reduction for different types and durations of exercise. We thus investigated if more practical timings, closer to exercise onset (20 minutes and 40 minutes prior to exercise), for basal rate reduction would impact hypoglycemic risk during a longer 45-min moderate intensity exercise with the added option of carbohydrate intake 15 minutes before exercise if blood glucose levels was low (<5 mmol/L).

As for the magnitude of BG decrease during exercise observed in the present study (-2.8 to -3.5 mmol/L) with the various basal rate strategies tested, these declines in glycemia compare to results of previous studies with similar exercise protocols [16, 17]. When testing different insulin reduction strategies, exercise timing and intensities, Franc et al. reported a mean decrease in BG of 3.6 mmol/L during the 30-min exercise [16]. A similar decrease was published by Admon et al. [17] who reported no significant difference between the decrease in BG during a 45-min exercise on ergometer at 60%  $\dot{V}O_{2peak}$  executed 2 hours after breakfast when comparing reduction of basal rate by 50% ( $-4.1 \pm 2.8$  mmol/L) with pump suspension ( $-3.3 \pm 3.2$  mmol/L) at exercise onset.

Although circulating insulin levels were not measured in the present study, we postulate that the three time points for lowering basal insulin tested might not have allowed sufficient time to adequately



reduce circulating insulin levels. It has been suggested that 30 to 60 minutes are needed before a decrease in plasma insulin levels can be detected when lowering basal insulin infusion at rest [19], but a more recent study (n=14 adults) published after the initiation of our study showed that lowering basal insulin infusion by 50% 60 minutes before a 30 min moderate exercise performed in a fasting state did not significantly lower circulating insulin levels [26]. An increase in insulin levels may sometimes be observed in the early exercise period possibly secondary to increased blood flow in subcutaneous adipose tissue [26, 30]. These observations might explain the shortcoming of the T-40 strategy to completely prevent hypoglycemia and the similarity between the results of T0 and T-20 interventions.

Apart from lowering basal insulin delivery, other strategies have been studied to minimize the risk of exercise-induced hypoglycemia: lowering the pre-meal bolus for exercise performed in closer proximity to meals [12], adding supplementary carbohydrates [15], or a combination of strategies [10, 25]. In a study conducted with men using CSII and performing 60 minutes of moderate aerobic exercise 90 minutes after breakfast, hypoglycemia could only be prevented when the pre-meal bolus was decreased by 50% and the basal insulin infusion was suspended during exercise [25]. Another option used by patients is combining a reduction of basal insulin with the consumption of additional carbohydrates. In a survey conducted by Roberts et al. [31] 68% of youth (10-18 years) reported decreasing or suspending basal insulin infusion during exercise and 70% reported a food intake in the hour preceding exercise, 26% of which contained mainly carbohydrates. Thus, even in a late postprandial state (i.e. without significant impact of meal insulin bolus), the combination of a basal rate reduction and increased carbohydrate feeding might be needed. In our trial, carbohydrates were only given if BG was  $<5.0$  mmol/L 15 minutes prior to exercise or if glucose levels dropped to hypoglycemic values during the activity. None of the time points for basal rate reduction were sufficient to completely avoid the need for supplementary carbohydrates 15 minutes prior to exercise and this intake (21g) did not always protect against subsequent exercise-induced hypoglycemia, with hypoglycemic treatment still needed in 10 exercise sessions out of 14 (71%). Synchronizing the timing of meals, insulin injection and exercise is a challenge. As for insulin reduction, the optimal amount and timing of carbohydrate intake remain to be established.

Glucose level at exercise onset can be one determinant of exercise-induced hypoglycemia [17]. McAuley et al.[26] suggested that reducing insulin infusion rate by 50% 60 minutes before a 30-min aerobic exercise at moderate intensity in the fasting state helps reduce hypoglycemia in most participants. However, if BG at onset of exercise was lower than  $5.0 \pm 0.01$  mmol/L this measure was not efficient. In the present study, mean BG levels at onset of exercise was  $5.9 \pm 1.4$  mmol/L for the pooled

interventions needing hypoglycemia treatment and  $9.1 \pm 3.1$  mmol/L for interventions without treatment ( $p < 0.001$ ). This suggests the mild pre-exercise hyperglycemia somewhat protects against hypoglycemia during the activity. Nevertheless, we could not identify a starting BG level protective of hypoglycemia even if our results do suggest that some favorable trends observed with the T-40 strategy might be due to the higher starting BG level. Different study designs might explain differences observed with McAuley's proposed threshold: patient population (adolescent vs. adults), exercise timing (fasting vs. late postprandial), and longer duration (30 vs. 45 minutes). Moreover, the important intra- and inter-individual variations observed for blood glucose decrease during exercise might prevent from establishing a safe pre-exercise blood glucose threshold [8, 32, 33].

### **Strengths and limitations**

Our study has several strengths including the crossover design and the standardization of meals and snacks with testing of 3 practical timings for basal rate reduction. The use of capillary BG levels as compared to CGM is also an advantage giving a more precise picture of BG profile during exercise [28]. Nevertheless, some limitations are also acknowledged. In the calculation of our sample size, we assumed a difference in the primary outcome between T-20 and T0 strategies which proved not to be the case reducing our power with the enrolled sample size. Moreover, the great diversity in subjects' profiles (ie. age, BMI, HbA1c, duration of diabetes and total daily insulin dose) may have reduced the statistical power of our study. Additionally, this trial tested only a single percentage of basal rate reduction and we did not explore other exercise modes, durations or intensities. All these variables are thought to affect the glycemic responses to exercise in patients living with T1D [10, 34]. Moreover, this paper does not address the issue of delayed post-exercise hypoglycemia, another great challenge for patients [35].

### **Conclusion**

Our study reiterates the fact that exercise-induced hypoglycemia is frequent and could not be eliminated with an 80% basal insulin infusion rate reduction applied up to 40 minutes prior to exercise. Some non-significant favorable trends observed with the T-40 strategy, however suggest that earlier basal insulin reductions prior to exercise need to be tested. This study also suggests that, if basal rates were to be reduced between exercise onset and 40 minutes before exercise, consumption of supplementary carbohydrates may still frequently be required to prevent hypoglycemia. The timing, amount, and glucose threshold for this preventive strategy warrant further investigation in future studies. It is probable that insulin adjustment and carbohydrate feeding strategies need to be individualized based on each of these key factors and perhaps even the unique metabolic responses of a given patient. A combination of

different approaches is, most probably, required to provide an optimal glucose control with physical activity.

### **Acknowledgements**

We are thankful to all the participants who dedicated their time and effort to complete this study. Preliminary data was presented as abstracts at the 10th International Conference on Advanced Technologies And Treatments For Diabetes, Paris, France, 15–18 February 2017 and the Annual Conference of the *Société francophone du diabète*, Lille France, 28–31 March 2017. We would also like to thank Semah Tagougui PhD and Michael Riddell PhD for constructive discussions and proofreading the manuscript.

This study was funded by J.A. DeSève Chair awarded to RRL.

### **Declaration of interest**

RR-L has received consultant's or speaker's honorariums or grants from AstraZeneca, Becton Dickinson, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Janssen, Lifescan, Medtronic, Merck, Novartis, Neomed, Novo Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis and Valeant. LL received advisory fees from Eli Lilly Canada, non-financial support from Eli Lilly Canada, research support from Novo Nordisk and research support from Merck Canada. RR-L, LL & VM received purchase fees from Eli Lilly. All other authors report that there is no duality of interest associated with their contribution to this manuscript.

### **Authors' contribution**

Funding: RR-L;

Study design: RR-L, VM, NT, LL & A R-F;

Data collection: A R-F, VM, CC, SE & CS

Data analysis: A R-F, ML, RR-L, LL, VM, MRS, NT

Manuscript: A R-F (1<sup>st</sup> draft), NT, VM, CS, CC, SE, MRS, ML, LL, RR-L

## References

- [1] Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia* 2012;55(3):542-51.
- [2] Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia* 2013;56(1):82-91.
- [3] Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes Care* 2017.
- [4] Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2108-9.
- [5] Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewire? *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(3):609-18.
- [6] Riddell MC, Sigal RJ. Physical activity, exercise and diabetes. *Can J Diabetes* 2013;37(6):359-60.
- [7] Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9(6):1217-26.
- [8] Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29(1):20-5.
- [9] Garcia-Garcia F, Kumareswaran K, Hovorka R, Hernando ME. Quantifying the acute changes in glucose with exercise in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2015;45(4):587-99.
- [10] 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.
- [11] Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Garnier JP, Vexiau P, Duvallet A, et al. Glucose response to intense aerobic exercise in type 1 diabetes: maintenance of near euglycemia despite a drastic decrease in insulin dose. *Diabetes Care* 2003;26(4):1316-7.
- [12] Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care* 2001;24(4):625-30.
- [13] 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;36(8):2217-24.
- [14] Francescato MP, Geat M, Accardo A, Blokar M, Cattin L, Noacco C. Exercise and glycemic imbalances: a situation-specific estimate of glucose supplement. *Med Sci Sports Exerc* 2011;43(1):2-11.
- [15] Riddell MC, Bar-Or O, Ayub BV, Calvert RE, Heigenhauser GJ. Glucose ingestion matched with total carbohydrate utilization attenuates hypoglycemia during exercise in adolescents with IDDM. *Int J Sport Nutr* 1999;9(1):24-34.
- [16] Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, 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;17(12):1150-7.

- [17] Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2005;116(3):e348-55.
- [18] Diabetes Research in Children Network Study G, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006;29(10):2200-4.
- [19] Heinemann L, Nosek L, Kapitza C, Schweitzer M-A, Krinelke L. Changes in Basal Insulin Infusion Rates With Subcutaneous Insulin Infusion. Time until a change in metabolic effect is induced in patients with type 1 diabetes 2009;32(8):1437-9.
- [20] Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009;10(s12):154-68.
- [21] Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed* 2011;39(2):64-77.
- [22] Perkins BA, Riddell MC. Type 1 diabetes and exercise: using the insulin pump to maximum advantage. *Can J Diabetes* 2006;30(1):72-9.
- [23] Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO<sub>2</sub>max in cycle ergometry. *Med Sci Sports Exerc* 1990;22(5):704-12.
- [24] Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia* 2016;59(12):2561-71.
- [25] Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia* 1990;33(11):696-703.
- [26] McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia* 2016;59(8):1636-44.
- [27] Edelmann E, Staudner V, Bachmann W, Walter H, Haas W, Mehnert H. Exercise-induced hypoglycaemia and subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 1986;3(6):526-31.
- [28] Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes Technol Ther* 2016.
- [29] Davey RJ, Low C, Jones TW, Fournier PA. Contribution of an intrinsic lag of continuous glucose monitoring systems to differences in measured and actual glucose concentrations changing at variable rates in vitro. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(6):1393-9.
- [30] Frayn KN, Karpe F. Regulation of human subcutaneous adipose tissue blood flow. *Int J Obes (Lond)* 2014;38(8):1019-26.
- [31] Roberts AJ, Yi-Frazier JP, Aitken KE, Mitrovich CA, Pascual MF, Taplin CE. Do youth with type 1 diabetes exercise safely? A focus on patient practices and glycemic outcomes. *Pediatr Diabetes* 2017;18(5):367-75.
- [32] Abraham MB, Davey RJ, Cooper MN, Paramalingam N, O'Grady MJ, Ly TT, et al. Reproducibility of the plasma glucose response to moderate-intensity exercise in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2017;34(9):1291-5.
- [33] Biankin SA, Jenkins AB, Campbell LV, Choi KL, Forrest QG, Chisholm DJ. Target-seeking behavior of plasma glucose with exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(2):297-301.
- [34] Zaharieva D, Yavelberg L, Jamnik V, Cinar A, Turksoy K, Riddell MC. The Effects of Basal Insulin Suspension at the Start of Exercise on Blood Glucose Levels During Continuous Versus

Circuit-Based Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes Technol Ther* 2017;19(6):370-8.

- [35] 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.

**Table 1. Baseline characteristics of study participants (n = 22).**

<b>Characteristic</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD</b>	<b>Min - Max</b>
Age (years)	40 $\pm$ 15	19 – 70
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	25.4 $\pm$ 3.3	20.5 – 33.2
HbA1c (mmol/mol)	56.3 $\pm$ 10.2	33.3– 80.3
(%)	7.3 $\pm$ 1.0	5.2 – 9.5
Duration of diabetes (years)	23 $\pm$ 13	2 – 45
Total daily insulin dose (U)	42.8 $\pm$ 14.8	16.2 – 74.5
Total daily insulin dose (U/kg)	0.57 $\pm$ 0.17	0.30 – 0.98
VO <sub>2peak</sub> (ml kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	32.6 $\pm$ 7.05	18.2 – 51

**Table 2. Comparison of the three basal insulin rate reduction strategies**

<b>Outcome</b>	<b>Reduction at T-40 minutes</b>	<b>P value (T-40 vs. T-20)</b>	<b>Reduction at T-20 minutes</b>	<b>P value (T-20 vs. T0)</b>	<b>Reduction at exercise onset</b>	<b>P value (T-40 vs. T0)</b>
Glucose value at exercise onset (mmol/L)	8.6 ± 3.6	0.15	7.4 ± 2.5	0.93	7.4 ± 2.7	0.21
Time spent at glucose levels (%):						
< 4.0 mmol/L†	16 ± 25	0.19	26 ± 27	0.68	24 ± 29	0.22
4.0–10.0 mmol/L	63 ± 37	0.65	66 ± 25	0.96	65 ± 31	0.71
Decrease in glucose levels (mmol/L):						
From start to end of exercise	-2.9 ± 1.5	0.009	-3.5 ± 1.7	0.09	-2.8 ± 2.0	0.61
For the last 22 min of exercise	-1.4 ± 0.9	0.16	-1.7 ± 1.0	0.33	-1.4 ± 1.0	0.64
AUC of glucose levels < 4 mmol/L (mmol/L *min)	23.9 ± 38.0	0.28	38.0 ± 39.8	0.86	37.6 ± 44.9	0.21
Decremental AUC (mmol/L *min)	263.8 ± 176.0	0.50	221.7 ± 102.1	0.43	199.7 ± 113.3	0.10

†Primary outcome. AUC is area under the curve. P value less than 0.05 is regarded as significant. P values are from bootstrap. Data is presented as means ± SD.



**Table 3. Comparison of hypoglycemic events for the three basal insulin rate reduction strategies.**

<b>Outcome</b>	<b>Reduction at T-40</b>	<b>P value (T-40 vs. T-20)</b>	<b>Reduction at T-20</b>	<b>P value (T-20 vs. T0)</b>	<b>Reduction at T0</b>	<b>P value (T-40 vs. T0)</b>
Time to first hypoglycemic event (minutes) (< 3.9 mmol/L)	28 ± 14	0.37	24 ± 10	0.43	22 ± 11	0.63
Time to first treated hypoglycemic event (minutes)	35 ± 7	0.37	32 ± 11	0.43	31 ± 10	0.63
Number of hypoglycemia treatments	6	0.13	14	0.53	11	0.32
Number of patients with hypoglycemic treatment (%)	6 (27)	0.24	12 (55)	0.81	11 (50)	0.34
Number of patients requiring CHO 15 min prior to exercise	3	0.37	5	0.79	6	0.24

CHO is carbohydrates. P value less than 0.05 is regarded as significant.

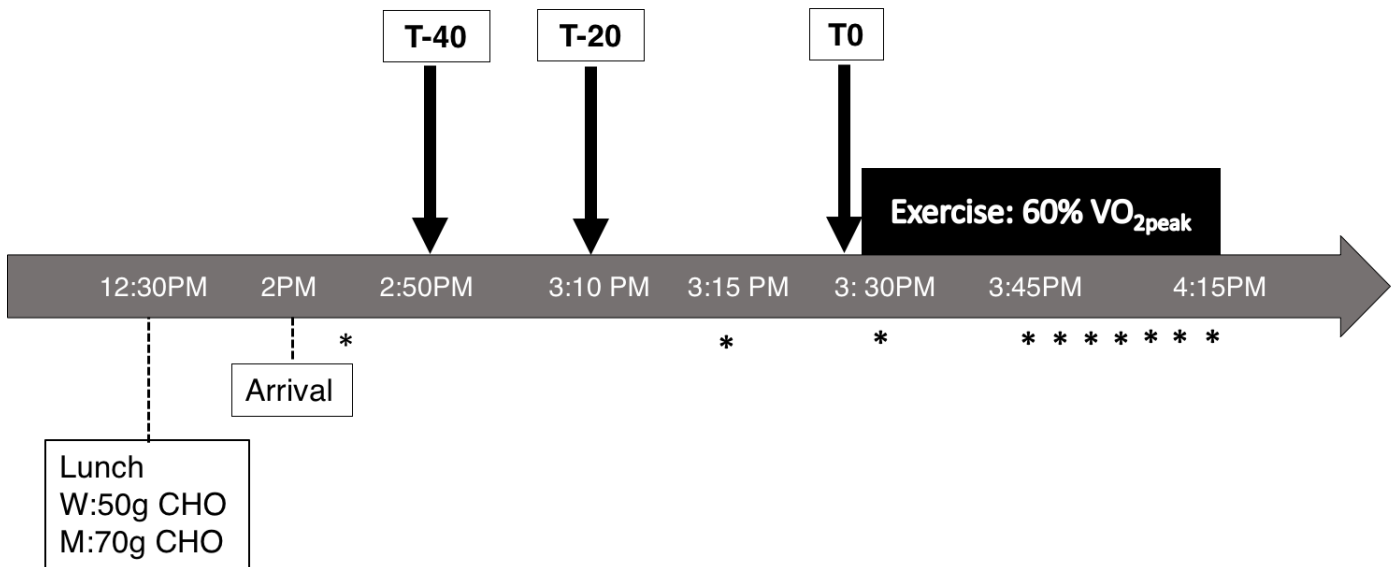


Figure 1. Description of study procedures. \* indicates when capillary blood glucose was measured.

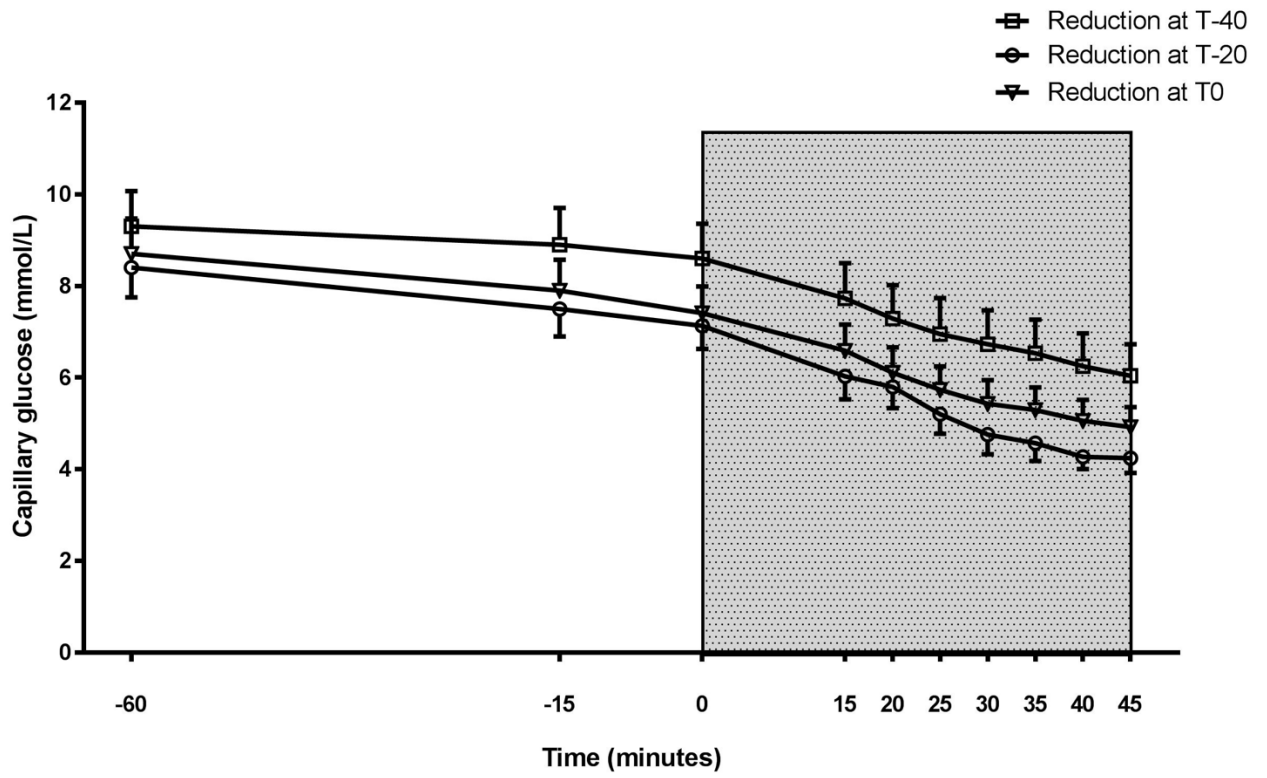


Figure 2. Blood glucose profiles for the three insulin basal rate reduction strategies. The grey zone represents the exercise period.

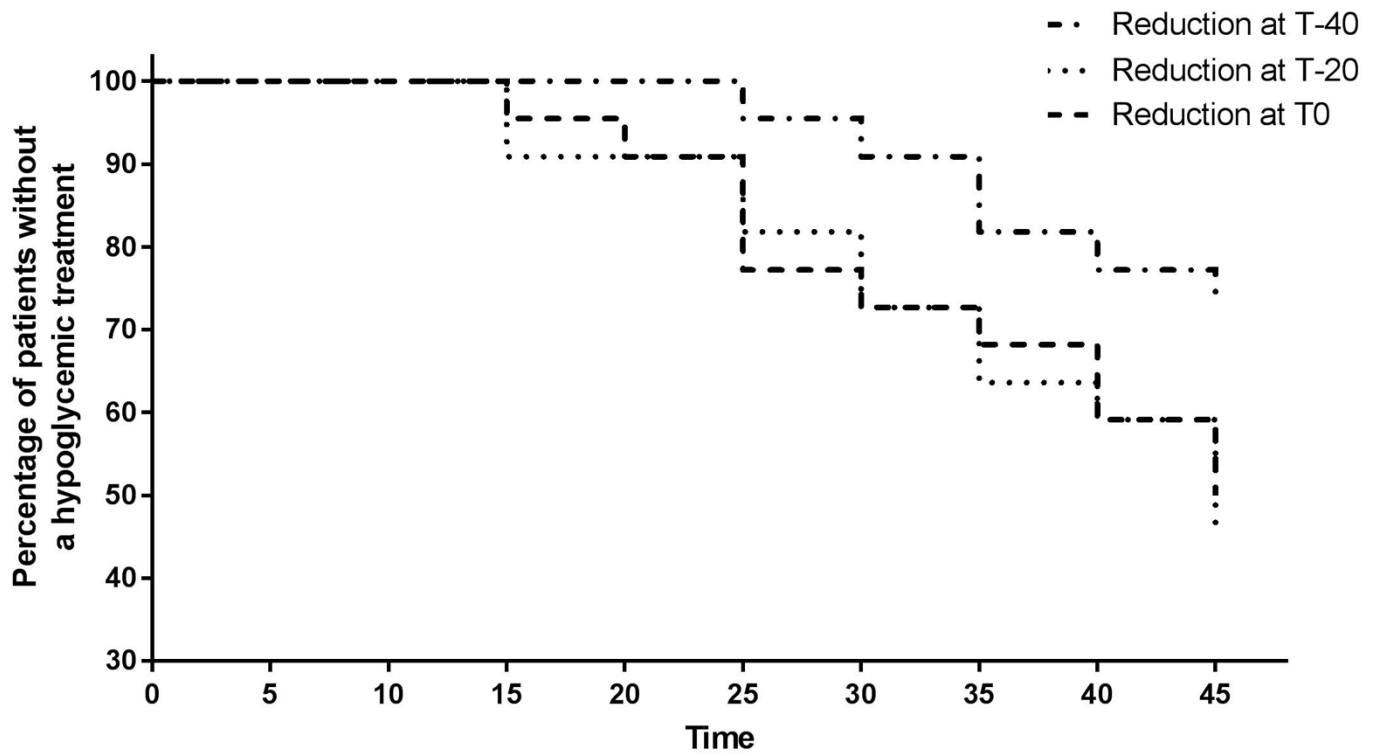


Figure 3. Survival curve of hypoglycemic treatments for the three insulin basal rate reduction strategies during exercise

## 7 Chapitre 7 : Discussion

L'AP régulière est recommandée dans le traitement du DbT1 (4). Parmi les raisons supportant cette recommandation, on retrouve des effets bénéfiques sur plusieurs facteurs de risque cardiométabolique, des effets sur le bien-être et une association avec la prévention de la mort prématurée (59, 60). Malgré ces bienfaits, la majorité des personnes vivant avec le DbT1 ne rencontrent pas les recommandations d'AP en vigueur. En effet, en plus des barrières rencontrées par les personnes non diabétiques (manque de temps, manque d'accès aux installations, etc.), les personnes avec le DbT1 rapportent des contraintes reliées au contrôle de la glycémie, principalement la crainte de l'hypoglycémie associée à l'AP (6). Même si, dans les dernières années, il y a eu une amélioration de la pharmacocinétique des insulines, des dispositifs d'injection plus sophistiqués (pompes à insuline) et le développement technologique des SSGC qui ont tous le potentiel d'aider à la prévention de l'hypoglycémie induite par l'AP, le contrôle glycémique pendant et après l'AP demeure un réel défi.

Les publications jusqu'à ce jour rapportent trois options, appliquées seules ou en combinaison, qui s'offrent aux personnes avec le DbT1 afin de prévenir l'hypoglycémie durant l'AP. La première, pour une AP à proximité du repas (< 120 à 180 min après le repas) est de réduire le bolus d'insuline prandial. Des pourcentages de réduction sont proposés aux patients sous injections multiples en fonction de la durée et de l'intensité de l'AP (voir Tableau 1 de l'article au Chapitre 3) (94, 95) et il est tout à fait possible d'appliquer ces mêmes réductions dans un traitement par pompe à insuline. Par contre, il peut être difficile pour les patients de planifier le moment exact du début de la séance d'AP ainsi que sa durée et son intensité avec précision afin de déterminer la réduction du bolus prandial à appliquer.

C'est pourquoi, pour une AP non planifiée, une consommation de glucides supplémentaires représente une seconde option à la prévention de l'hypoglycémie. Des quantités de glucides à consommer en fonction du type d'AP et de la glycémie de départ sont proposées dans la littérature (76) et un résumé est présenté au Tableau 3 de l'article au Chapitre 3. Bien que cet apport en glucides puisse permettre d'optimiser la performance chez les athlètes (76, 96), il pourrait représenter un obstacle dans un processus de perte de poids et rebuter certains individus qui souhaitent bénéficier des bienfaits de l'AP sans consommer des collations

additionnelles. Pour donner un ordre de grandeur, lorsque la pratique de l'AP coïncide avec le pic d'action de l'insuline et qu'aucun ajustement insulinique n'a été fait, on suggère de consommer 0,5 à 1,0 g de glucides/kg de poids corporel par heure d'AP (7) et, chez les jeunes, ces recommandations vont jusqu'à 1,5g/kg\*h (97). Cela pourrait représenter 35 à 70g de glucides pour un adulte de 70kg et pratiquant une heure d'AP. Lorsque l'exercice est pratiqué à distance du repas, une dose de 0,5g/kg serait probablement suffisante. Du moins, c'est ce que démontrent les résultats préliminaires d'une étude en cours à l'IRCM. En pratique, le patient devra moduler cette collation en fonction de la glycémie pré-exercice, du type et des modalités de l'exercice pratiqué et de l'insuline préalablement injectée. Cette consommation de glucides additionnels vient donc ajouter une variable et complexifier le contrôle glycémique à l'exercice.

La réduction temporaire du débit basal de perfusion d'insuline (7) est une troisième option qui s'offre uniquement aux personnes utilisant la pompe à insuline qui peuvent tenter de reproduire la réduction physiologique de sécrétion d'insuline au début et pendant l'AP. Cependant, les données disponibles dans la littérature concernant le moment pour le faire et le pourcentage de réduction à appliquer sont dichotomiques. D'une part, certaines études ont démontré une réduction de l'hypoglycémie durant l'AP lorsque le débit basal d'insuline était suspendu ou réduit au début de l'AP pratiquée à distance du repas (98-100) et, d'autre part, des lignes directrices consensuelles récentes suggèrent la réduction du débit basal 60 à 90 minutes avant le début de l'AP (7, 97). Cela dit, il est généralement conseillé de ne pas suspendre la perfusion d'insuline pendant plus de deux heures afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie avec acidocétose diabétique (5, 7, 97). Cette marge de manœuvre est donc essentielle à considérer (délai pour réduire la perfusion d'insuline + durée de l'AP). De plus, dans les études publiées, en plus des moments et des pourcentages de réduction du débit basal qui diffèrent, les modalités d'exercice (moment de la pratique, intensité, durée, type, etc.) sont également très variables.

Ainsi, dans l'étude au cœur de ce présent mémoire (RIDE-1), nous avons testé trois moments pragmatiques, qui ne nécessitent pas une grande anticipation, (40 minutes avant l'exercice (T-40), 20 minutes avant (T-20) et au moment de débiter l'exercice (T0)) pour réduire le débit basal de perfusion d'insuline de 80% avant un exercice d'intensité moyenne (60% du  $VO_{2peak}$ ) de 45 minutes sur vélo stationnaire pratiqué trois heures après un repas standardisé.

## 7.1 Résumé des principaux résultats de l'étude RIDE-1

Bien qu'aucune des trois stratégies de réduction du débit basal de 80% n'ait permis de réduire significativement le pourcentage de temps passé en hypoglycémie (glycémie capillaire < 4,0 mmol/L) durant l'exercice (analyse primaire), certaines tendances se sont dessinées avec la réduction du débit basal 40 minutes avant l'exercice :

- Glycémie de départ plus élevée;
- Moins de participants ayant besoin de consommer des glucides avant l'exercice pour une glycémie < 5,0 mmol/L;
- Moins de participants ont eu recours à des glucides supplémentaires pendant l'exercice pour un traitement d'hypoglycémie;
- Délai plus long avant la survenue d'une hypoglycémie nécessitant un traitement glucidique.

Dans l'ensemble, les résultats suggèrent qu'une réduction du débit basal d'insuline plus hâtive (> 40 minutes) ou plus importante (> 80%) devra être testée afin de prévenir une hypoglycémie lors d'un exercice de 45 min à 60% du  $VO_{2peak}$  pratiqué à distance du repas.

À titre exploratoire, une analyse des sous-groupes en fonction des caractéristiques initiales des participants (âge, IMC, durée du diabète,  $HbA_{1c}$  et dose totale d'insuline a été réalisée à posteriori. Les résultats obtenus concordent avec les analyses précédentes et ne permettent pas de tirer d'autres conclusions.

## 7.2 Comparaison des résultats avec ceux d'études précédentes

### 7.2.1 Fréquence de l'hypoglycémie à l'exercice

L'hypoglycémie durant l'AP est fréquente et est observée dans plusieurs études concernant l'AP aérobique chez les personnes avec le DbT1 (98, 100-102). Par exemple, dans une étude où la pompe était suspendue 30 minutes avant un exercice similaire à celui de notre étude et pratiqué quatre heures après le repas, trois participants sur sept ont présenté une hypoglycémie (glycémie veineuse < 2,8 mmol/L) (101). Dans une étude plus récente, pour un exercice de 30 minutes et d'intensité moyenne pratiqué à distance du repas, bien que la réduction

de 80% du débit basal au moment de débiter l'exercice ait permis de prévenir l'hypoglycémie à l'exercice, des épisodes hypoglycémiques (glycémie du SSGC < 3,3 mmol/L) ont été observés chez 45% des participants durant les 2 heures suivant l'exercice (100). Étant donné que les SSGC ont tendance à surestimer la glycémie à l'exercice (19), un taux d'hypoglycémie plus élevé et possiblement des épisodes plus hâtifs auraient fort probablement pu être détectés si leurs résultats étaient basés sur les valeurs de glycémie veineuse. D'ailleurs, des analyses exploratoires des valeurs de SSGC de notre étude dénotent aussi une surestimation des glycémies pendant l'exercice, ce biais de 1,22 mmol/L débutant 15 minutes après le début de l'exercice et restant stable jusqu'à la 45<sup>e</sup> minute de l'exercice (103). Les valeurs de glycémies capillaires ont été utilisées pour les analyses discutées dans ce mémoire.

Les résultats de l'étude RIDE-1 démontrent également un taux important d'hypoglycémies, et ce, malgré une réduction substantielle du débit basal de perfusion d'insuline (80%) appliquée avec un délai significatif de 40 minutes avant l'exercice. En effet, parmi les 22 participants ayant complété l'étude, seulement 6 n'ont jamais eu recours à un traitement pour une hypoglycémie pendant l'exercice, tous moments de réduction confondus. De plus, lorsque regroupées, 50% (33/66) de toutes les interventions ont résulté en au moins un épisode d'hypoglycémie (glycémie capillaire < 4,0 mmol/L), dont 29 qui ont nécessité au moins un traitement glucidique. La stratégie T-40 a tout de même permis de réduire le pourcentage de temps passé en hypoglycémie à 16±25%, comparativement à 26±27% à T-20 et 24±29% à T0 (Tableau 2 de l'article au Chapitre 6). Cette différence était non significative et pourrait laisser croire, entre autres, qu'une plus grande réduction du débit basal aiderait à réduire le temps passé en hypoglycémie. Or, bien que la suspension complète de la perfusion d'insuline au moment de débiter un exercice de 60 minutes chez les enfants ait permis de diminuer le nombre d'hypoglycémies (de 43% à 16%,  $p=0,003$ ), ceci était au dépens d'une hyperglycémie post exercice (98). Dans cette dernière étude, la suspension a, non seulement, induit une hyperglycémie, elle a également échoué à éliminer complètement l'hypoglycémie.

Même si nos résultats ne sont pas statistiquement significatifs, ils sont pertinents au point de vue clinique. Les tendances observées avec la stratégie T-40 indiquent qu'il faudra considérer une réduction de 80%, au moins 40 minutes avant l'AP et possiblement plus ou combiner cette réduction avec une prise de glucides afin de réduire les hypoglycémies. Dans tous les cas, les



ajustements de traitement devront être individualisés et la réduction de 80% 40 minutes avant l'exercice pourra servir de point de départ pour ce faire. De plus, les stratégies étudiées pourraient être pertinentes pour un exercice de moins longue durée et d'une intensité moindre, mais des études subséquentes seraient requises pour le confirmer.

Il est aussi important d'attirer l'attention des personnes avec le DbT1 sur le fait qu'une réduction importante et prolongée du débit d'insuline les expose à l'hyperglycémie et, le cas échéant, un bolus d'insuline lors de la reprise du débit de base usuel à la fin de l'exercice pourrait être requis. Enfin, nos données préliminaires renforcent le message important à communiquer aux individus avec le DbT1 à l'effet que les SSCG peuvent surestimer la glycémie pendant l'AP ce qui implique de revoir le seuil de définition de l'hypoglycémie et renforce l'importance de l'utilisation des flèches de tendance mises à leur disposition par les SSGC.

### **7.2.2 Glycémie de départ**

La valeur glycémique au début de l'AP influence la survenue d'hypoglycémies durant celle-ci, au même titre que la durée et l'intensité de l'AP, du niveau d'insuline circulante et du niveau de forme physique de l'individu (7). Certains auteurs proposent des valeurs de glycémie en dessous desquelles la consommation de glucides est recommandée en prévision de l'AP (7, 76, 104).

Les résultats obtenus dans l'étude RIDE-1 ne nous permettent pas de déterminer un seuil glycémique au début de l'exercice qui protégerait de l'hypoglycémie. Par contre, même si non significatives, les tendances observées avec la stratégie T-40 semblent découler, en partie, de glycémies de départ plus élevées. En effet, si l'on regroupe les glycémies de départ des interventions ayant nécessité un traitement pour hypoglycémie, la moyenne est de  $5,9 \pm 1,4$  mmol/L. Tandis que la moyenne des glycémies de départ pour les interventions n'ayant pas eu recours à un traitement pour hypoglycémie est de  $9,1 \pm 3,1$  mmol/L ( $p < 0.001$ ). McAuley et al. (102) proposent qu'une glycémie supérieure à 5,0 mmol/L permettrait de prévenir l'hypoglycémie lors d'un exercice de 30 minutes pratiqué à jeun avec une réduction du débit basal de 50% 60 minutes avant dans une population pédiatrique. Ceci diffère de nos résultats étant donné la méthodologie différente (population adulte vs enfants, durée de l'exercice de 45 minutes vs 30 minutes, exercice à distance du repas vs à jeun, pourcentage et moment de

réduction différents). Suite à l'étude d'un exercice de 75 minutes alternant des séquences de 15 minutes de marche et 5 minutes de repos, sans ajustement d'insuline et pratiqué en fin d'après-midi chez 50 enfants et adolescents, le groupe DirecNet suggère de viser une glycémie de départ de 6,7 mmol/L et possiblement plus afin de réduire le risque d'hypoglycémie (105). Même si cette méthodologie est également différente de la nôtre, cette valeur glycémique pourrait éventuellement contribuer à déterminer un seuil glycémique idéal.

Dans notre étude, même si une valeur de glycémie capillaire de départ semblait être protectrice pour certains participants, elle ne l'était pas pour d'autres. En plus de cette variabilité interindividuelle, nos résultats suggèrent une grande variété intra-individuelle, élément qui pourrait complexifier la détermination d'une valeur de glycémie de départ protectrice (105, 106).

Ces données illustrent l'importance d'individualiser d'éventuelles recommandations quant à la prévention de l'hypoglycémie durant l'AP. Il est probable qu'une glycémie plus haute soit associée à une réduction du risque d'hypoglycémie, mais il semble peu probable de pouvoir proposer un seuil unique qui serait protecteur sans tenir compte d'une multitude de facteurs : distance du repas, insuline active, type, durée et intensité de l'exercice et, enfin, variabilité de la réponse pour une même personne.

### **7.2.3 Profil glycémique pendant l'exercice et niveau d'insuline circulante**

La diminution de la glycémie observée dans notre étude, de  $-2,8 \pm 2,0$  mmol/L avec T0,  $-3,5 \pm 1,7$  mmol/L avec T-20 et  $-2,9 \pm 1,5$  mmol/L avec T-40, est comparable à celle d'études précédentes (99, 100, 107). En effet, malgré différentes stratégies de réduction du débit basal d'insuline, du bolus prandial et des modalités d'exercice, Franc et al. ont tout de même observé une réduction moyenne de 3,6 mmol/L pendant un exercice de 30 minutes (100). Une diminution légèrement plus importante de 3,8 mmol/L a été observée dans une étude de Yardley et al. (107) où les participants pratiquaient un exercice de 45 minutes à 60%  $VO_{2peak}$  4 heures après le repas. Ceci pourrait peut-être s'expliquer par la plus petite réduction du débit basal (de 20 à 50%) 60 minutes avant l'exercice en comparaison avec celle de notre étude (80%). De leur côté, Admon et al. (99) n'ont pas enregistré de différence significative dans la diminution de la glycémie lors d'un exercice de 45 minutes à 60% du  $VO_{2peak}$  exécuté 2 heures après le déjeuner entre la

diminution du débit basal de 50 % ( $-4,1 \pm 2,8$  mmol/L) et la suspension de la pompe ( $-3,3 \pm 3,2$  mmol/L) au début de l'exercice.

La diminution moyenne de la glycémie dans la seconde partie de l'exercice observée dans les trois stratégies de notre étude est d'environ la moitié de la diminution totale, suggérant une diminution plutôt constante du début à la fin de l'exercice (Tableau 2 et Figure 2 de l'article au Chapitre 6). Pourtant, nous aurions pu nous attendre à ce que la diminution de la glycémie soit plus abrupte après 20-30 minutes d'exercice. En effet, d'autres études mesurant les niveaux d'insuline plasmatique ont enregistré les plus hautes valeurs d'insulinémie 20 minutes (99) et 30 minutes (100) après le début de l'exercice lorsque le débit basal d'insuline était suspendu ou réduit au début de l'exercice, et ce, même lors d'exercices pratiqués à distance du bolus d'insuline prandial. Cette élévation de l'insulinémie à l'exercice pourrait s'expliquer par l'activation de la circulation sanguine dans le tissu adipeux sous-cutané (102, 108). De plus, le rapport insuline active/dose totale quotidienne d'insuline a été identifié comme un facteur prédominant dans l'évolution de la glycémie à l'exercice (109).

L'insulinémie n'a pas été mesurée dans l'étude RIDE-1, mais nous estimons que les trois moments testés n'ont sans doute pas permis de réduire suffisamment le niveau d'insuline circulante. En rétrospective, la réduction de 80% du débit basal à T-20 dans notre étude représente, en moyenne, une réduction de seulement 0,24 unité d'insuline dans les 20 minutes précédant l'exercice. Pour le confirmer, il aurait été pertinent de mesurer les niveaux d'insuline circulante et les niveaux de glucose plasmatique afin de mieux décrire ce qui se passe pendant l'exercice. Par contre, cela aurait impliqué plus de désagréments pour les participants puisque l'installation d'un cathéter pour les trois différentes visites aurait été requise.

Le message clinique qui peut être tiré est que, pour un exercice donné, la baisse de la glycémie est raisonnablement prévisible. Par exemple, si un exercice dure 60 minutes, la mesure de la glycémie après 30 minutes permettrait de prévoir la baisse glycémique des 30 dernières minutes.

#### **7.2.4 Consommation de glucides et combinaison de stratégies**

Malgré la réduction du débit basal de 80% à T-40, T-20 ou T0, la consommation de glucides (21g) dans les 15 minutes précédant l'exercice pour une glycémie  $< 5,0$  mmol/L a été

requis dans 14 de nos interventions. Parmi celles-ci, seulement quatre interventions n'ont pas nécessité de traitement pour hypoglycémie pendant l'exercice. C'est donc dire qu'une majorité (71%) des interventions où des glucides ont été consommés tout juste avant le début de l'exercice, en plus de la réduction du taux basal d'insuline de 80%, a tout de même exigé un traitement pour hypoglycémie. Par contre, moins de participants ont dû consommer des glucides supplémentaires avant et pendant l'exercice avec la stratégie T-40. Il est donc probable que, pour ce type d'exercice pratiqué trois heures après le repas, la consommation de glucides, en plus d'une réduction du débit de base, soit requise. Selon un sondage auprès de 100 jeunes de 10 à 18 ans, cette combinaison de stratégies (glucides supplémentaires et réduction d'insuline) est déjà pratiquée par les patients (110). En effet, 84% des répondants ont affirmé ajuster la dose d'insuline (basale ou prandiale) en prévision de l'exercice et 70% ont dit consommer une collation dans l'heure précédant l'exercice.

Dans l'étude d'Admon et al. (99), la consommation d'une collation contenant 20g de glucides au début de l'exercice, peu importe la valeur de glycémie, a été protecteur pour tous leurs participants. En effet, les auteurs n'ont pas observé davantage d'hypoglycémie durant l'exercice chez les 10 enfants/adolescents recevant leur débit basal habituel en comparaison avec ceux pour qui la perfusion était suspendue (exercice de 40-45 minutes, deux heures après le déjeuner). Par contre, plus d'hypoglycémies ont été observées dans la période post exercice chez les participants n'ayant pas arrêté leur pompe. Par ailleurs, d'autres types de combinaison de stratégies étudiées ont permis de réduire l'hypoglycémie à l'exercice comme la réduction de l'insuline prandiale de 50% en plus de la suspension du débit basal d'insuline quand l'exercice est pratiqué 90 minutes après le repas (81).

Puisque les hypoglycémies restent très fréquentes même avec une réduction de 80% du débit de base d'insuline 40 minutes avant le début de l'exercice, il semble probable que les individus devront fort probablement prendre des glucides avant et peut-être même pendant l'exercice. Intuitivement, une réduction du débit de base plus précoce (>40 minutes) devrait permettre de réduire la quantité de glucides requise. Cette quantité réduite sera probablement plus acceptable pour les individus pour qui le contrôle du poids fait partie des objectifs thérapeutiques.

### 7.3 Forces et limites de l'étude

Cette étude a été développée pour tester trois moments pragmatiques de réduction du débit basal de perfusion d'insuline pour un exercice de 45 minutes d'intensité moyenne pratiqué trois heures après le repas. Les tendances observées ne s'appliquent donc qu'à ces modalités d'exercice. Par contre, les moments choisis sont plus faciles à mettre en place par les patients qu'une réduction plus hâtive en prévision de l'exercice. De plus, l'horaire (fin d'après-midi), le type d'exercice (aérobie), la durée (45 minutes) et l'intensité (modérée) testés correspondent à une pratique similaire à celle d'activités de loisir et au cœur des recommandations canadiennes en AP (111).

Nos résultats apportent de nouvelles notions pour cette question de recherche en particulier puisque très peu d'études ont regardé le moment optimal pour la réduction du débit basal d'insuline. De plus, le design de l'étude en chassé-croisé et la standardisation des repas et collations peuvent être considérés comme des forces. La collecte de données était également rigoureuse, incluant une visite médicale avec un endocrinologue. L'utilisation de glycémies capillaires pour les analyses statistiques est également un avantage puisqu'elle est plus fiable pendant l'exercice que la lecture de la glycémie en continue (19). De plus, la taille de l'échantillon (22 participants) est supérieure à celle de plusieurs études concernant la prévention de l'hypoglycémie à l'exercice chez les adultes vivant avec le DbT1. Cependant, un calcul de puissance effectué en rétrospective nous indique que l'échantillon requis pour que l'analyse primaire soit statistiquement significative s'élève à  $n=68$  avec une corrélation intra-groupe de 0,25.

Bien qu'on avisait les participants de ne pas consommer d'alcool et de ne pas faire d'exercice la veille des interventions, ces consignes n'ont pas toujours été respectées. Ce délai a été retenu puisqu'il est plus réaliste dans le cadre d'une étude clinique. On pourrait interpréter cela comme des scénarios plus près de la réalité. De plus, comme nous savons qu'une hypoglycémie peut avoir un impact sur la réponse de contre-régulation d'une hypoglycémie subséquente (112), de futures études devront prendre ceci en considération et possiblement remettre l'intervention si le participant a présenté une hypoglycémie le matin même.

Des périodes d'échauffement et de retour au calme n'étaient pas prévues lors des interventions afin de maximiser le temps passé à 60% du  $VO_{2peak}$ . Cependant, pour les participants pour qui le 60% du  $VO_{2peak}$  représentait un charge élevée sur le vélo, celle-ci était augmentée graduellement. Une standardisation de la méthodologie à cet égard aurait pu uniformiser le temps passé à 60% du  $VO_{2peak}$  et éliminer un biais potentiel. De plus, le stress possiblement causé par l'infrastructure du centre de recherche et son impact sur la glycémie des participants n'ont pas été évalués.

Autrement, notre analyse n'a pas tenu compte du contrôle glycémique post exercice qui est également un réel défi pour les patients (113). En effet, le risque d'hyperglycémie juste après l'exercice et le risque d'hypoglycémie tardive pourraient faire l'objet d'études à eux seuls. Les données recueillies par le SSGC porté par les participants jusqu'au matin suivant les interventions feront l'objet d'analyses subséquentes, mais ne sont pas présentées dans ce mémoire.

## **8 Chapitre 8 : Implications cliniques et perspectives de recherche**

Les professionnels de la santé doivent promouvoir la pratique d'AP auprès de leur clientèle vivant avec le DbT1 surtout pour les bienfaits cardiométaboliques et le bien-être qui y sont associés (4). De plus, la sédentarité est très présente chez les personnes avec le DbT1 et le principal facteur limitant est la crainte de l'hypoglycémie (6). Bien que des recommandations en matière de quantité et fréquence d'AP existent (4), il manque de données probantes pour pouvoir recommander aux patients les ajustements thérapeutiques à effectuer pour prévenir, ou à tout le moins réduire, le risque d'hypoglycémie pendant et après l'exercice. Les lignes directrices consensuelles publiées en 2017 (7) et les résultats d'études guidant l'ajustement de l'insuline ou la consommation de glucides supplémentaires pour prévenir l'hypoglycémie pendant et après l'AP représentent de bons principes directeurs, mais doivent être individualisés et, surtout, testés par les patients. Les connaissances publiées jusqu'à ce jour peuvent servir de point de départ pour les professionnels de la santé et les patients, mais chacun devra les mettre en pratique afin d'individualiser les stratégies pour des modalités d'exercice données et tenir compte de multiples facteurs qui influencent la glycémie à l'exercice tels le moment de la journée, la température, la glycémie, le stress de la compétition, le type d'exercice, sa durée, son intensité (Figure 1 de l'article au Chapitre 3).

Certaines réponses au sondage de Roberts et al. (110) démontrent que plus d'éducation en matière d'AP est nécessaire, du moins chez les jeunes avec le DbT1, puisque seulement un tiers des répondants qui consomment une collation en prévision de l'exercice la compose d'aliments glucidiques principalement. De plus, seulement une minorité a rapporté agir dans le but de prévenir l'hypoglycémie nocturne suivant la pratique d'AP et, de façon inattendue, les répondants ont affirmé diminuer davantage la perfusion d'insuline pour un exercice composé d'intervalles à intensité élevée que pour un exercice d'endurance. Bref, cela démontre une mauvaise compréhension par les patients de la physiologie de l'exercice, du risque d'hypoglycémie et une application approximative des recommandations d'ajustement du traitement. Tous ces sujets gagneraient à être abordés lors du suivi clinique de la personne avec le diabète. De plus, les objectifs des patients en matière d'AP doivent être au centre de la

démarche puisque les ajustements permettant d'aider à prévenir l'hypoglycémie, notamment en matière de consommation de glucides, devront être individualisés. En effet, une personne peu active désirant perdre du poids et un athlète souhaitant améliorer ses performances ou développer sa masse musculaire n'auront pas les mêmes ajustements à effectuer. La première préférera probablement prioriser la baisse d'insuline alors que le second intégrera beaucoup plus volontiers les glucides non seulement pour prévenir les hypoglycémies, mais aussi pour améliorer la performance. Cette dernière option contribuera sans doute à complexifier le contrôle glycémique.

Notre étude a tenté de donner un meilleur aperçu du moment et du pourcentage optimal de réduction du débit basal d'insuline en prévision d'un exercice aérobique à distance du repas. Or, selon les connaissances actuelles, un apport en glucides doit souvent être jumelé à la réduction de l'insuline basale ou prandiale et celui-ci pourrait contribuer à l'apport calorique et au risque d'hyperglycémie (114). Dans ce sens, nos résultats permettent d'émettre une nouvelle hypothèse de recherche, soit que, pour le même type d'exercice (45 minutes à intensité moyenne) à distance du repas, la réduction du débit basal de 80% devra se faire plus de 40 minutes avant l'exercice et devra peut-être être jumelée avec une consommation de glucides. Le but étant qu'avec une bonne planification et une réduction appropriée de la perfusion d'insuline, la quantité de glucides requise, si c'est le cas, soit peu élevée et puisse faire partie intégrante d'une saine gestion de poids.

À la suite de l'étude RIDE-1, l'équipe de l'IRCM a entamé le protocole RIDE-1 *bis* qui évalue la diminution de la glycémie pour un exercice de 45 minutes à 60%  $VO_{2peak}$  pratiqué 3 heures après le repas avec une réduction du débit basal d'insuline 40 minutes avant l'exercice ou 90 minutes avant l'exercice. En plus de mesurer les mêmes paramètres que dans RIDE-1, nous mesurons la glycémie plasmatique, l'insulinémie et analysons ce qui se passe au niveau musculaire. Nous pensons que des variations de la vasoréactivité musculaire constituent un des facteurs qui pourrait expliquer la variabilité intra- et interindividuelle de la réponse glycémique lors de l'exercice. L'hémodynamie musculaire est mesurée afin d'explorer si la diminution de la vasoréactivité secondaire à la diminution des niveaux d'insuline (115) est associée à la diminution du temps passé en hypoglycémie musculaire. En effet, en plus de son rôle clé dans la captation musculaire de glucose, l'insuline influence également le tonus vasculaire agissant



ainsi sur la perfusion musculaire et donc sur la disponibilité du glucose pour les muscles. L'exploration de la vasoréactivité en fonction des différents niveaux d'insulinémie induits par une baisse du débit basal de perfusion d'insuline à deux moments très différents avant un exercice permettra d'avoir une meilleure compréhension des mécanismes sous-jacents à l'hypoglycémie induite par l'exercice.

En parallèle, l'équipe de l'IRCM étudie la répartition glucidique pendant l'exercice, toujours dans le but de réduire l'hypoglycémie à l'exercice. Pour un exercice comparable à celui réalisé pour notre étude RIDE-1, l'étude SNACK-1 compare deux stratégies de prise de glucides correspondant à 0,5g de glucides/kg de poids corporel consommés soit en entier au début de l'exercice ou répartis de la façon suivante 40% au début, 30% après 20 minutes d'exercice et 30% après 40 minutes d'exercice. Dans les deux études (RIDE-1 *bis* et SNACK-1), des stratégies pour prévenir l'hypoglycémie nocturne sont également à l'étude, car, ici aussi, la littérature est incomplète et n'a pas encore permis d'établir des lignes directrices cliniques.

Par ailleurs, dans un domaine de recherche scientifique relativement nouveau comme la prévention de l'hypoglycémie pendant l'AP chez les personnes avec le DbT1, les perspectives sont grandes. Une autre avenue prometteuse est celle du pancréas artificiel externe (PA). Bien qu'il manque d'études pour confirmer l'efficacité du PA à l'exercice, il a été démontré que, lorsque l'exercice est annoncé au PA à double hormone (insuline et glucagon), les fluctuations glycémiques durant l'exercice sont atténuées et le temps passé dans les cibles glycémiques augmenté lors de la nuit suivante (93). Cependant, le manque de précision des SSGC, composante importante du PA, à l'exercice (19) représente un obstacle. Une description plus détaillée du PA et des défis liés à l'exercice ont été présentés au Chapitre 3.

Il reste donc beaucoup à faire pour permettre aux patients de minimiser les risques d'hypoglycémie pendant et à distance de l'AP. Les professionnels de la santé et les patients ont besoin de consignes pour savoir quand et comment jouer sur les deux principaux leviers qui sont la baisse des doses d'insuline et l'apport en glucides supplémentaires. L'étude RIDE-1 a contribué à démontrer que, pour les personnes qui utilisent une pompe à insuline, une baisse significative du débit basal de perfusion d'insuline (-80%) réalisée de façon pragmatique près de l'exercice (40 ou 20 minutes avant de débiter ou au moment de débiter) ne permet pas une

réduction significative du risque d'hypoglycémie. Il faut donc considérer une réduction du débit de base appliquée plus tôt ou la combinaison avec une prise de glucides.

## Conclusion

Malgré l'étude de différentes stratégies pour prévenir l'hypoglycémie induite par l'AP, celle-ci reste fréquente pour les personnes vivant avec le DbT1. Pour les utilisateurs de la pompe à insuline, nos résultats démontrent que le risque d'hypoglycémie n'a pas pu être réduit en appliquant une réduction de 80% du débit basal de perfusion d'insuline appliquée jusqu'à 40 minutes avant l'exercice. Ceci suggère que la réduction du débit basal devra fort probablement être plus hâtive, mais également combinée à une consommation de glucides. Le meilleur moment pour réduire le débit basal d'insuline et la quantité de glucides requise pour différents types d'AP, mais également différentes durées, intensités, moment de l'AP, types d'exercice, etc. restent à être déterminés.

De futures études sont également requises pour adresser les multiples aspects pouvant affecter la glycémie à l'exercice avant de possiblement pouvoir émettre des recommandations cliniques plus élaborées. Ceci est sans oublier que ces dernières devront toujours être individualisées. En somme, les stratégies pour prévenir l'hypoglycémie (durant et après l'AP) par l'ajustement des doses d'insuline et la consommation de glucides additionnels ont encore besoin d'être peaufinées afin que les personnes vivant avec le DbT1 puissent pleinement profiter des nombreux bienfaits de l'AP.

## Bibliographie

1. Diabetes Statistics in Canada [Internet]: Diabetes Canada; 2015 [cited 2018 13 mars]. Available from: <http://www.diabetes.ca/how-you-can-help/advocate/why-federal-leadership-is-essential/diabetes-statistics-in-canada>.
2. Diabetes C, Complications Trial Research G, Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-86.
3. Writing Group for the DERG. Coprogression of Cardiovascular Risk Factors in Type 1 Diabetes During 30 Years of Follow-up in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care*. 2016;39(9):1621-30.
4. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S40-4.
5. Chu L, Hamilton J, Riddell MC. Clinical management of the physically active patient with type 1 diabetes. *Phys Sportsmed*. 2011;39(2):64-77.
6. Brazeau AS, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2108-9.
7. 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.
8. American Diabetes A. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27.
9. American Diabetes A. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2009;32 Suppl 1:S62-7.
10. Haller MJ, Atkinson MA, Schatz D. Type 1 diabetes mellitus: etiology, presentation, and management. *Pediatr Clin North Am*. 2005;52(6):1553-78.
11. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Ekoe JM, Punthakee Z, Ransom T, Prebtani AP, Goldenberg R. Screening for type 1 and type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S12-5.
12. Hamalainen AM, Knip M. Autoimmunity and familial risk of type 1 diabetes. *Curr Diab Rep*. 2002;2(4):347-53.
13. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics*. 2014;133(4):e938-45.
14. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005;353(25):2643-53.
15. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Berard LD, Blumer I, Houlden R, Miller D, Woo V. Monitoring glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S35-9.

16. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Imran SA, Rabasa-Lhoret R, Ross S. Targets for glycemic control. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S31-4.
17. Consensus C. Consensus statement on the worldwide standardization of the hemoglobin A1C measurement: the American Diabetes Association, European Association for the Study of Diabetes, International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, and the International Diabetes Federation. *Diabetes Care*. 2007;30(9):2399-400.
18. Boyne MS, Silver DM, Kaplan J, Saudek CD. Timing of changes in interstitial and venous blood glucose measured with a continuous subcutaneous glucose sensor. *Diabetes*. 2003;52(11):2790-4.
19. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes Technol Ther*. 2016.
20. Klonoff DC. Continuous glucose monitoring: roadmap for 21st century diabetes therapy. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1231-9.
21. Garg SK, Voelmler MK, Beatson CR, Miller HA, Crew LB, Freson BJ, et al. Use of continuous glucose monitoring in subjects with type 1 diabetes on multiple daily injections versus continuous subcutaneous insulin infusion therapy: a prospective 6-month study. *Diabetes Care*. 2011;34(3):574-9.
22. Oskarsson P, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Krger J, Weitgasser R, Bolinder J. Impact of flash glucose monitoring on hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes managed with multiple daily injection therapy: a pre-specified subgroup analysis of the IMPACT randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2017.
23. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacotherapy in type 1 diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S56-60.
24. Guide 2017 des produits pour personnes diabétiques: Diabète Québec; 2017 [cited 2018 31 janvier]. Available from: <https://www.diabete.qc.ca/fr/comprendre-le-diabete/ressources/documents-utiles>.
25. Thabit H, Hovorka R. Continuous subcutaneous insulin infusion therapy and multiple daily insulin injections in type 1 diabetes mellitus: a comparative overview and future horizons. *Expert Opin Drug Deliv*. 2016;13(3):389-400.
26. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(1):CD005103.
27. Kulkarni K, Castle G, Gregory R, Holmes A, Leontos C, Powers M, et al. Nutrition Practice Guidelines for Type 1 Diabetes Mellitus positively affect dietitian practices and patient outcomes. The Diabetes Care and Education Dietetic Practice Group. *J Am Diet Assoc*. 1998;98(1):62-70; quiz 1-2.
28. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M, Food, Nutrition Board of the Institute of Medicine TNA. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc*. 2002;102(11):1621-30.
29. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Dworatzek PD, Arcudi K, Gougeon R, Husein N, Sievenpiper JL, et al. Nutrition therapy. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S45-55.

30. Group DS. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7367):746.
31. Mehta SN, Haynie DL, Higgins LA, Bucey NN, Rovner AJ, Volkening LK, et al. Emphasis on carbohydrates may negatively influence dietary patterns in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2174-6.
32. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Stone JA, Fitchett D, Grover S, Lewanczuk R, Lin P. Vascular protection in people with diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S100-4.
33. Harjutsalo V, Forsblom C, Groop PH. Time trends in mortality in patients with type 1 diabetes: nationwide population based cohort study. *BMJ*. 2011;343:d5364.
34. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Burden AC, Morris A, Waugh NR, et al. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes. *Diabetologia*. 2003;46(6):760-5.
35. Laing SP, Swerdlow AJ, Slater SD, Botha JL, Burden AC, Waugh NR, et al. The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1999;16(6):466-71.
36. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Poirier P, Dufour R, Carpentier A, Larose E. Screening for the presence of coronary artery disease. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S105-9.
37. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, McFarlane P, Gilbert RE, MacCallum L, Senior P. Chronic kidney disease in diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S129-36.
38. American Diabetes A. 10. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S105-S18.
39. Mayfield JA, Reiber GE, Sanders LJ, Janisse D, Pogach LM, American Diabetes A. Preventive foot care in people with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26 Suppl 1:S78-9.
40. Building Competencies in Diabetes Education: The Essentials. 4th ed: Canadian Diabetes Association; 2013. 679 p.
41. Fazeli Farsani S, Brodovicz K, Soleymanlou N, Marquard J, Wissinger E, Maiese BA. Incidence and prevalence of diabetic ketoacidosis (DKA) among adults with type 1 diabetes mellitus (T1D): a systematic literature review. *BMJ Open*. 2017;7(7):e016587.
42. Patterson CC, Dahlquist G, Harjutsalo V, Joner G, Feltbower RG, Svensson J, et al. Early mortality in EURODIAB population-based cohorts of type 1 diabetes diagnosed in childhood since 1989. *Diabetologia*. 2007;50(12):2439-42.
43. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S72-6.
44. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert C, Clayton D, Woo V, Yale JF. Hypoglycemia. *Can J Diabetes*. 2013;37 Suppl 1:S69-71.
45. Boyle PJ, Schwartz NS, Shah SD, Clutter WE, Cryer PE. Plasma glucose concentrations at the onset of hypoglycemic symptoms in patients with poorly controlled diabetes and in nondiabetics. *N Engl J Med*. 1988;318(23):1487-92.
46. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. *Diabetes*. 1991;40(2):223-6.

47. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
48. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. The DCCT Research Group. *Am J Med.* 1991;90(4):450-9.
49. Cryer PE. Mechanisms of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med.* 2013;369(4):362-72.
50. Cryer PE. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes.* 2008;57(12):3169-76.
51. Zammitt NN, Frier BM. Hypoglycemia in type 2 diabetes: pathophysiology, frequency, and effects of different treatment modalities. *Diabetes Care.* 2005;28(12):2948-61.
52. McCrimmon RJ, Sherwin RS. Hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2010;59(10):2333-9.
53. Frier BM. How hypoglycaemia can affect the life of a person with diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2008;24(2):87-92.
54. Lu CL, Shen HN, Hu SC, Wang JD, Li CY. A Population-Based Study of All-Cause Mortality and Cardiovascular Disease in Association With Prior History of Hypoglycemia Among Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1571-8.
55. Effects of intensive diabetes therapy on neuropsychological function in adults in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Intern Med.* 1996;124(4):379-88.
56. Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, Kappelle LJ, Kessels RP. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2005;28(3):726-35.
57. Chimen M, Kennedy A, Nirantharakumar K, Pang TT, Andrews R, Narendran P. What are the health benefits of physical activity in type 1 diabetes mellitus? A literature review. *Diabetologia.* 2012;55(3):542-51.
58. Dorman JS, Laporte RE, Kuller LH, Cruickshanks KJ, Orchard TJ, Wagener DK, et al. The Pittsburgh insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) morbidity and mortality study. Mortality results. *Diabetes.* 1984;33(3):271-6.
59. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Physical Activity Reduces Risk of Premature Mortality in Patients With Type 1 Diabetes With and Without Kidney Disease. *Diabetes Care.* 2017.
60. Tielemans SM, Soedamah-Muthu SS, De Neve M, Toeller M, Chaturvedi N, Fuller JH, et al. Association of physical activity with all-cause mortality and incident and prevalent cardiovascular disease among patients with type 1 diabetes: the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia.* 2013;56(1):82-91.
61. Tikkanen-Dolenc H, Waden J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Frequent and intensive physical activity reduces risk of cardiovascular events in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(3):574-80.
62. Herbst A, Kordonouri O, Schwab KO, Schmidt F, Holl RW, Germany DPVlotGWGfPD. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in children with type 1 diabetes: a multicenter study of 23,251 patients. *Diabetes Care.* 2007;30(8):2098-100.
63. Yardley JE, Hay J, Abou-Setta AM, Marks SD, McGavock J. A systematic review and meta-analysis of exercise interventions in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;106(3):393-400.
64. Kennedy A, Nirantharakumar K, Chimen M, Pang TT, Hemming K, Andrews RC, et al. Does exercise improve glycaemic control in type 1 diabetes? A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013;8(3):e58861.

65. Quirk H, Blake H, Tennyson R, Randell TL, Glazebrook C. Physical activity interventions in children and young people with Type 1 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2014;31(10):1163-73.
66. Adamo M, Codella R, Casiraghi F, Ferrulli A, Macri C, Bazzigaluppi E, et al. Active Subjects With Autoimmune Type 1 Diabetes Have Better Metabolic Profiles Than Sedentary Controls. *Cell Transplant*. 2017;26(1):23-32.
67. Kriska AM, LaPorte RE, Patrick SL, Kuller LH, Orchard TJ. The association of physical activity and diabetic complications in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: the Epidemiology of Diabetes Complications Study--VII. *J Clin Epidemiol*. 1991;44(11):1207-14.
68. Waden J, Tikkanen HK, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn LM, Saraheimo M, et al. Leisure-time physical activity and development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. *Diabetologia*. 2015;58(5):929-36.
69. Makura CB, Nirantharakumar K, Girling AJ, Saravanan P, Narendran P. Effects of physical activity on the development and progression of microvascular complications in type 1 diabetes: retrospective analysis of the DCCT study. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:37.
70. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol*. 2017;54(7):615-30.
71. Koivisto VA, Felig P. Effects of leg exercise on insulin absorption in diabetic patients. *N Engl J Med*. 1978;298(2):79-83.
72. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Morrey S, Wasserman DH, Davis SN. Effect of antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to subsequent euglycemic exercise in type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52(7):1761-9.
73. Ertl AC, Davis SN. Evidence for a vicious cycle of exercise and hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev*. 2004;20(2):124-30.
74. MacDonald MJ. Postexercise late-onset hypoglycemia in insulin-dependent diabetic patients. *Diabetes Care*. 1987;10(5):584-8.
75. Younk LM, Mikeladze M, Tate D, Davis SN. Exercise-related hypoglycemia in diabetes mellitus. *Expert Rev Endocrinol Metab*. 2011;6(1):93-108.
76. 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;39(11):2065-79.
77. Magkos F, Tsekouras Y, Kavouras SA, Mittendorfer B, Sidossis LS. Improved insulin sensitivity after a single bout of exercise is curvilinearly related to exercise energy expenditure. *Clin Sci (Lond)*. 2008;114(1):59-64.
78. Riddell MC, Iscoe KE. Physical activity, sport, and pediatric diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(1):60-70.
79. 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;92(3):963-8.
80. Tsalikian E, Mauras N, Beck RW, Tamborlane WV, Janz KF, Chase HP, et al. Impact of exercise on overnight glycemic control in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2005;147(4):528-34.



81. Sonnenberg GE, Kemmer FW, Berger M. Exercise in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Prevention of exercise induced hypoglycaemia. *Diabetologia*. 1990;33(11):696-703.
82. Bhatia V, Wolfsdorf JL. Severe hypoglycemia in youth with insulin-dependent diabetes mellitus: frequency and causative factors. *Pediatrics*. 1991;88(6):1187-93.
83. Cryer PE. Hypoglycemia: still the limiting factor in the glycemetic management of diabetes. *Endocr Pract*. 2008;14(6):750-6.
84. Bally L, Zueger T, Buehler T, Dokumaci AS, Speck C, Pasi N, et al. Metabolic and hormonal response to intermittent high-intensity and continuous moderate intensity exercise in individuals with type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(4):776-84.
85. Guelfi KJ, Ratnam N, Smythe GA, Jones TW, Fournier PA. Effect of intermittent high-intensity compared with continuous moderate exercise on glucose production and utilization in individuals with type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2007;292(3):E865-70.
86. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, et al. Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol*. 2002;544(Pt 3):963-75.
87. Rooijackers HM, Wieggers EC, van der Graaf M, Thijssen DH, Kessels RPC, Tack CJ, et al. A Single Bout of High-Intensity Interval Training Reduces Awareness of Subsequent Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2017;66(7):1990-8.
88. Maran A, Pavan P, Bonsembiante B, Brugin E, Ermolao A, Avogaro A, et al. Continuous glucose monitoring reveals delayed nocturnal hypoglycemia after intermittent high-intensity exercise in nontrained patients with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2010;12(10):763-8.
89. 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. *Diabetic Medicine*. 2011;28(7):824-32.
90. Riddell MC, Zaharieva DP, Yavelberg L, Cinar A, Jamnik VK. Exercise and the Development of the Artificial Pancreas: One of the More Difficult Series of Hurdles. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(6):1217-26.
91. Plotnikoff RC, Taylor LM, Wilson PM, Courneya KS, Sigal RJ, Birkett N, et al. Factors associated with physical activity in Canadian adults with diabetes. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(8):1526-34.
92. Riddell MC. Type 1 diabetes and vigorous exercise: applications of exercise physiology to patient management. *Canadian Journal of Diabetes*. 2006;30(1):63.
93. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Ladouceur M, et al. Efficacy of single-hormone and dual-hormone artificial pancreas during continuous and interval exercise in adult patients with type 1 diabetes: randomised controlled crossover trial. *Diabetologia*. 2016;59(12):2561-71.
94. Rabasa-Lhoret R, Bourque J, Ducros F, Chiasson JL. Guidelines for premeal insulin dose reduction for postprandial exercise of different intensities and durations in type 1 diabetic subjects treated intensively with a basal-bolus insulin regimen (ultralente-lispro). *Diabetes Care*. 2001;24(4):625-30.
95. 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;36(8):2217-24.
96. Adolfsson P. Evaluation of glucose control when a new strategy of increased carbohydrate supply is implemented during prolonged physical exercise in type 1 diabetes. *European Journal of Applied Physiology*. 2015;115(12):2599.
97. Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009;10(s12):154-68.
98. Diabetes Research in Children Network Study G, Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, Beck RW, Fiallo-Scharer R, et al. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care*. 2006;29(10):2200-4.
99. Admon G, Weinstein Y, Falk B, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, et al. Exercise with and without an insulin pump among children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics*. 2005;116(3):e348-55.
100. Franc S, Daoudi A, Pochat A, Petit MH, 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;17(12):1150-7.
101. Edelmann E, Staudner V, Bachmann W, Walter H, Haas W, Mehnert H. Exercise-induced hypoglycaemia and subcutaneous insulin infusion. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 1986;3(6):526-31.
102. McAuley SA, Horsburgh JC, Ward GM, La Gerche A, Gooley JL, Jenkins AJ, et al. Insulin pump basal adjustment for exercise in type 1 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2016;59(8):1636-44.
103. Larose S. TN, Roy-Fleming A., Suppère C., Messier V., Ladouceur M., Rabasa-Lhoret R. CA-009: Comparaison de la surveillance continue du glucose avec la glycémie capillaire au repos et lors de l'exercice aérobie chez les patients diabétiques de type 1 sous pompe Société Francophone du Diabète; Nantes2018
104. Zaharieva DP, Riddell MC. Prevention of exercise-associated dysglycemia: a case study-based approach. *Diabetes Spectr*. 2015;28(1):55-62.
105. Tansey MJ, Tsalikian E, Beck RW, Mauras N, Buckingham BA, Weinzimer SA, et al. The effects of aerobic exercise on glucose and counterregulatory hormone concentrations in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(1):20-5.
106. Abraham MB, Davey RJ, Cooper MN, Paramalingam N, O'Grady MJ, Ly TT, et al. Reproducibility of the plasma glucose response to moderate-intensity exercise in adolescents with Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2017;34(9):1291-5.
107. Yardley JE, Iscoe KE, Sigal RJ, Kenny GP, Perkins BA, Riddell MC. Insulin pump therapy is associated with less post-exercise hyperglycemia than multiple daily injections: an observational study of physically active type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther*. 2013;15(1):84-8.
108. Frayn KN, Karpe F. Regulation of human subcutaneous adipose tissue blood flow. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(8):1019-26.

109. Ben Brahim N, Place J, Renard E, Breton MD. Identification of Main Factors Explaining Glucose Dynamics During and Immediately After Moderate Exercise in Patients With Type 1 Diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2015;9(6):1185-91.
110. Roberts AJ, Yi-Frazier JP, Aitken KE, Mitrovich CA, Pascual MF, Taplin CE. Do youth with type 1 diabetes exercise safely? A focus on patient practices and glycemic outcomes. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(5):367-75.
111. Directives canadiennes en matière d'activité physique à l'intention des adultes âgées de 18 à 64 ans [Internet]: Société canadienne de physiologie de l'exercice; [updated 2018; cited 2018 25 mai]. Available from: <http://csepguidelines.ca/fr/adults-18-64/>.
112. Galassetti P, Tate D, Neill RA, Richardson A, Leu SY, Davis SN. Effect of differing antecedent hypoglycemia on counterregulatory responses to exercise in type 1 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2006;290(6):E1109-17.
113. 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.
114. Yardley JE, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2015;28(1):32-8.
115. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation*. 1993;88(6):2510-6.