

Université de Montréal

Comparaison de deux stratégies d'apport en glucides pour améliorer le contrôle de la glycémie pendant l'activité physique chez les adolescents et adultes atteints de diabète de type 1

Par

Lucas Goulet Gélinas

Département de nutrition

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de

Maitrise en nutrition avec mémoire

Mai 2020

© Lucas Goulet Gélinas, 2020

Université de Montréal

Ce mémoire intitulé

Comparaison de deux stratégies d'apport en glucides pour améliorer le contrôle de la glycémie pendant l'activité physique chez les adolescents et adultes atteints de diabète de type 1

Présenté par

Lucas Goulet Gélinas

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Marie-Ève Mathieu
Présidente-rapporteur

Rémi Rabasa-Lhoret
Directeur de recherche

Valérie Marcil
Membre du Jury

Résumé

L'activité physique (AP) est liée à plusieurs bénéfices pour la santé chez les personnes atteintes de diabète de type 1 (DT1), mais elles sont peu actives dû à la peur des hypoglycémies liée à l'AP. Un apport en glucides est souvent requis pour prévenir les hypoglycémies lors d'une AP, mais il y a un manque de connaissances quant à la quantité à consommer et la distribution temporelle idéales des glucides. Notre objectif est de comparer l'efficacité de 2 stratégies de collation pour maintenir la glycémie dans les cibles (4,0 - 10,0 mmol/L) lors d'une AP chez les adolescents et adultes avec le DT1.

Les participants (N=33) ont effectué 2 interventions durant lesquelles une heure d'ergocycle à intensité moyenne a été réalisée. Ils consommaient un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel et cet apport était aléatoirement consommé en une prise unique (PU) avant l'AP ou en une prise répartie (PR) avant et pendant l'AP. La GC était mesurée toutes les 10 minutes durant l'AP.

Quatre participants ont eu une hypoglycémie durant l'AP avec la PU comparativement à 6 participants pour la PR (P=0,42). Il n'y avait pas de différence significative pour le pourcentage de temps passé dans les cibles entre les deux stratégies (PU : $75 \pm 35\%$; PR : $87 \pm 26\%$; P=0,12).

Nos résultats suggèrent qu'un apport en glucide de 0.5g/kg du poids corporel est une option raisonnable pour une AP d'intensité moyenne d'une heure. Les deux stratégies sont similaires pour prévenir les hypoglycémies lors de l'AP.

Mots-clés : Diabète de type 1, activité physique, hypoglycémie, contrôle glycémique, apport en glucides.

Abstract

Physical activity (PA) is associated to many health benefits in people living with type 1 diabetes (T1D), but these patients are not very active due to the fear of PA-related hypoglycemia. Carbohydrate intake is often required to prevent hypoglycemia during PA, but there is a lack of knowledge about the ideal amount to consume and the timing distribution of carbohydrates. Our objective is to compare the efficacy of two snack strategies to maintain glucose levels in the target range (4.0 – 10.0 mmol/L) during PA in adolescents and adults living with T1D.

The participants (N = 33) took part in 2 interventions during which one hour of moderate intensity ergocycle was performed. They consumed a carbohydrate intake of 0.5g/kg of body weight and this intake was randomly consumed in a single intake (SI) before PA or in a distributed intake (DI) before and during PA. Capillary blood glucose was measured every 10 minutes during PA.

Hypoglycemia occurred in 4 participants with SI compared to 6 participants for DI (P = 0.42). There was no significant difference in the percentage of time spent in the target range between the two strategies (SCI: $75 \pm 35\%$; DCI: $87 \pm 26\%$; P = 0.12).

Our results suggest that a carbohydrate intake of 0.5g/kg of body weight is a reasonable option for one hour of moderate PA. The two snack strategies are similar to prevent hypoglycemia during PA.

Keywords: Type 1 diabetes, physical activity, hypoglycemia, glycemic control, carbohydrate intake.

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Liste des sigles et abréviations.....	viii
Remerciements.....	x
Introduction	1
Chapitre 1 – Diabète de type 1	3
1.1 Définition	3
1.2 Diagnostic.....	3
Chapitre 2 – Complications liées au diabète de type 1.....	4
2.1 Complications aiguës	4
2.2 Complications à long terme	5
2.2.1 Complications macrovasculaires.....	5
2.2.2 Complications microvasculaires.....	6
2.2.3 Complications hypoglycémies.....	7
2.2.4 Complications psychologiques	8
2.3 Cibles glycémiqes.....	9
Chapitre 3 – Gestion du diabète de type 1	11
3.1 Guérison.....	11
3.2 Traitement	11

3.2.1 Types d'insuline.....	12
3.2.2 Méthodes d'injections d'insuline	13
3.2.3 Méthodes de mesure de la glycémie	15
3.3 Autres éléments de la gestion du diabète	16
Chapitre 4 – Activité physique et diabète de type 1.....	17
4.1 Les bénéfices associés à la pratique de l'activité physique.....	17
4.2 Situation actuelle	18
4.3 Problématique de l'activité physique	18
4.3.1 Activité physique aérobie chez les individus sans diabète de type 1.....	19
4.3.2 Activité physique aérobie chez les individus atteints de diabète de type 1	20
4.3.3 Activité physique anaérobie	21
4.3.4 Activité physique intermittente	21
4.3.5 La variation de la glycémie suite à l'activité physique	22
4.3.6 Autres facteurs qui influencent la glycémie lors de l'activité physique	22
4.4 Stratégies et recommandations actuelles.....	24
4.5 Limites dans la littérature pour la prise de glucides afin de prévenir une hypoglycémie lors de l'activité physique.	29
Chapitre 5 – Hypothèse et objectif	31
5.1 Hypothèse	31
5.2 Objectif.....	31
5.3 Contribution de l'étudiant	31
Chapitre 6 – Méthodologie	32
6.1 Design de l'étude et participants	32
6.2 Collecte de données.....	34

6.2.1 Visite d'admission	34
6.2.2 Visites d'intervention	35
6.2.3 Analyses statistiques	37
Chapitre 7 : Résultats	39
Chapitre 8 : Discussion	63
8.1 Pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques lors de l'activité physique.....	64
8.2 Hypoglycémies lors de l'activité physique	66
8.3 Facteurs qui influencent l'apport en glucides et la glycémie lors de l'activité physique	68
8.3.1 Glycémie au début de l'activité physique	68
8.3.2 Concentration d'insuline plasmatique au début de l'activité physique.....	69
8.3.3 Le type de glucides.....	70
8.3.4 Caractéristiques individuelles	71
8.4 La glycémie suite à l'activité physique	74
8.5 Forces et limites du projet	74
Chapitre 9 : Implications cliniques	76
Chapitre 10 : Perspective de recherche	77
Conclusion.....	79
Bibliographie	80

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude	33
Tableau 2. Comparaison des deux stratégies et des deux groupes d'âge durant l'AP.....	73

Liste des figures

Figure 1. Premiers symptômes ressentis lors de l'apparition du diabète de type 1 (22).....	4
Figure 2. Effets du traitement intensif sur les complications microvasculaires. Adapté de l'étude DCCT (3).....	7
Figure 3. Les complications aiguës ou chroniques reliées ou associées aux hypoglycémies. Adapté de la présentation du Dr Rabasa-Lhoret : Severe hypoglycemia. A canadian perspective, Diabetes Update 2020.(26-29).....	8
Figure 4. Action des différents types d'insuline. Adapté de l'article révisé Insulin analogues (44)	13
Figure 5. Variation de la glycémie chez les patients atteints de DT1 lors de l'AP (4).....	19
Figure 6. Régulation de la glycémie lors d'une AP aérobie chez individu atteint de DT1 et un individu sans DT1(67). Adaptation de la présentation de Yardley : intensity matters Exercise in type 1 diabetes, 2017.	21
Figure 7. Ajustement de la réduction du bolus en fonction de l'AP (4).....	27
Figure 8. Les actions possibles afin de réduire le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie relié à l'AP (90)	29
Figure 9. Résumé de la visite d'admission et des interventions.....	37
Figure 10. Médiane et interquartile de la glycémie lors de l'AP.....	66

Liste des sigles et abréviations

AP : Activité physique

CGM : Lecteur de glycémie en continue (CGM pour *continuous glucose monitoring*)

cm : centimètre

CSII : Perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII pour *continuous subcutaneous insulin infusion*)

DT1 : Diabète de type 1

DCCT : *The Diabetes Control and complications Trial*

iDXA : *Intelligent Dual X-Ray Absorptiometry*

EDIC : *The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*

g : gramme

GC : glycémie capillaire

HbA_{1c} : Hémoglobine glyquée

h : heure

IMC : indice de masse corporelle

kcal : kilocalorie

kg : kilogramme

m : mètre

MDI : Injections quotidiennes d'insuline (MDI pour *multiple daily injections*)

mmol/L : Millimole par litre

SMBG : Auto-surveillance de la glycémie (SMBG pour *self-monitoring of blood glucose*)

À la fierté inconditionnelle d'une mère pour son fils

À un père dévoué pour sa famille

Remerciements

Je tiens sincèrement à remercier le Dr Rémi Rabasa-Lhoret de m'avoir choisi dans son laboratoire et de m'avoir donné l'opportunité de découvrir le monde de la recherche scientifique. La passion du Dr Rémi Rabasa-Lhoret pour la recherche sur le diabète de type 1 est contagieuse. Il est une personne dévouée pour ses patients et son équipe de recherche et il met un sourire aux lèvres à toutes les personnes qui le croisent. Il est une personne inspirante qui nous donne le goût de nous surpasser dans toutes les sphères de notre vie. Il est facile d'apprendre avec le Dr Rémi Rabasa-Lhoret puisqu'il est un très bon vulgarisateur et une sommité dans son domaine de recherche. Il est une personne rassurante qui se soucie beaucoup de ses étudiants et son équipe de recherche. Je vous suis reconnaissant pour ce parcours à la maîtrise que vous m'avez offert. Vous m'avez beaucoup fait rire durant mon cheminement et je garde un beau souvenir des moments que j'ai passé avec vous.

Je tiens aussi à exprimer ma gratitude envers l'équipe exceptionnelle du Dr Rémi Rabasa-Lhoret. Chaque personne amène une facette de sa personnalité, ce qui mène à un milieu de recherche agréable et réconfortant où règne entraide et partage. Tout comme le Dr Rémi Rabasa-Lhoret, les membres de son équipe apportent du bonheur auprès des patients, des participants et des collègues avec lesquels ils interagissent. Je suis choyé d'avoir eu la chance de côtoyer cette belle équipe remplie d'expertise, de compassion et de générosité tout au long de mon passage à L'IRCM. Merci à : Danijela Bovan, Katherine Desjardins, Virginie Messier, Corinne Suppère, Nadine Taleb, Andréanne Fortin, Annie Gaumond, Marie Raffray, Valérie Parent, Catherine Leroux, Amélie Roy-Fleming, Inès Boukabous, Sémah Tagougui, Josée Gagnon, Diane Mignault, Khiem Nguyen et Josée Therrien. Je garde un doux souvenir de chaque interaction avec vous, dont les nombreux showers de bébé du laboratoire. Un merci spécial à Corinne Suppère et Nadine Taleb qui m'ont beaucoup appuyé, encouragé et appris tout au long de ma maîtrise. Merci aussi à Andréanne Fortin et Marie-Béatrice Saade pour votre aide dans le projet.

Enfin, je tiens à remercier tous les étudiants du laboratoire du Dr Rémi Rabasa-Lhoret : Valérie, Catherine, Johann, Anne, Cindy, Élisabeth pour votre aide et pour tous les beaux moments que nous avons passés ensemble. Vous avez mis de la joie et du réconfort dans mon parcours. Un merci spécial à Valérie Boudreau pour ton support, ta gentillesse et ta générosité durant ces 3 années.

Introduction

Au Canada, 3 millions de personnes vivent avec le diabète, dont 9% des cas diagnostiqués qui sont atteints de diabète de type 1 (DT1) (1). Le DT1 est caractérisé par la destruction des cellules bêta du pancréas occasionnée par un processus auto-immun dont les causes sont inconnues (2). La destruction des cellules bêta conduit progressivement en une absence totale de sécrétion d'insuline et à un état hyperglycémique ($> 10,0$ mmol/L) (2). L'hyperglycémie chronique est associée significativement à des complications macro- et microvasculaires à long terme (2). Par conséquent, les patients se font prescrire une insulinothérapie suite au diagnostic. L'insulinothérapie intensive peut diminuer les risques de développer des complications (3). Cependant, le traitement intensif augmente le risque des patients atteints de DT1 de faire des hypoglycémies ($< 4,0$ mmol/L) qui entraînent des symptômes aigus perturbateurs et peuvent mener à un coma ou même la mort. Le principal objectif du traitement est donc de limiter les hyperglycémies tout en évitant les hypoglycémies afin de diminuer les complications liées au DT1. Les patients doivent de la sorte bien gérer leur diabète en s'assurant de rester dans les cibles glycémiques (4,0 - 10,0 mmol/L).

En plus de l'insulinothérapie intensive, la pratique régulière d'activité physique (AP) est associée à plusieurs bénéfices pour la santé chez les personnes atteintes de DT1 (4). Effectivement, faire fréquemment de l'AP chez les patients enfants, adolescents et adultes peut diminuer les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (4-10). De plus, effectuer régulièrement de l'AP est associé à un risque plus faible de mortalité prématurée toutes causes confondues et de mortalité cardiovasculaire chez les personnes atteintes de DT1 (11). La pratique régulière de l'AP permettrait aussi d'améliorer le contrôle de la glycémie des patients qui vivent avec le DT1 (4, 6, 7, 12, 13).

Malgré tous les bénéfices que la pratique régulière de l'AP peut procurer pour la santé, les personnes atteintes de DT1 sont majoritairement sédentaires (6). La peur des hypoglycémies reliées aux AP est la principale barrière qui empêche les enfants, adolescents et adultes atteints de DT1 de pratiquer régulièrement de l'AP (4, 14-18). Effectivement, les hypoglycémies induites par l'AP sont fréquentes et apparaissent souvent après 45 minutes d'AP aérobie chez les personnes atteintes de DT1 (4). Contrairement aux personnes sans DT1, lors d'une AP aérobie, les effets combinés d'une concentration élevée d'insuline supraphysiologique et d'une grande absorption tissulaire du glucose augmentent les risques d'hypoglycémie chez les patients atteints de DT1 (19).

Les recommandations afin d'améliorer la gestion de la glycémie lors de l'AP sont essentielles pour aider les personnes atteintes de DT1 à pratiquer des AP de façon fluide, agréable et sécuritaire. Cependant, il y a peu d'études qui ont évalué les apports en glucides à consommer afin de prévenir les hypoglycémies et la plupart des recommandations se basent sur des études faites chez de jeunes hommes athlétiques atteints de DT1 (20). Ainsi, il y a un manque de recommandations spécifiques pour les adolescents et adultes atteints de DT1 qui pratiquent des AP de façon récréative et pour la santé générale.

Le présent mémoire porte sur les recommandations et stratégies utilisées afin de limiter les hypoglycémies lors de l'AP aérobie chez les individus vivant avec le DT1. Le projet porte sur la comparaison de deux stratégies d'apport en glucides afin d'améliorer le contrôle de la glycémie durant l'AP. Le chapitre 1 décrit le DT1, tandis que le chapitre 2 explique les complications liées au DT1 et le chapitre 3 la gestion du DT1. Enfin, le chapitre 4 approfondi les bénéfices et les problématiques reliés à l'AP chez les individus vivant avec le DT1.

Chapitre 1 – Diabète de type 1

1.1 Définition

Le DT1 est caractérisé par la destruction des cellules bêta du pancréas occasionné par un processus auto-immun dont les causes sont inconnues (2). Cependant, des facteurs environnementaux tels qu'une infection virale pourraient favoriser cette pathologie chez des gens ayant une prédisposition génétique (21). La destruction des cellules bêta conduit progressivement en une absence totale de sécrétion d'insuline et à un état hyperglycémique (2). Parmi les 3 millions de Canadiens atteints de diabète, le DT1 représente 9 % des cas diagnostiqués (1). La prévalence standardisée selon l'âge du diabète diagnostiqué a augmenté de 37,3 % entre 2003-2004 et 2013-2014 (1). Selon une analyse plus récente de la fédération mondiale du diabète, on comptait 224 900 enfants et adolescents (0 à 19 ans) atteints de DT1 dans la région Amérique du nord et caraïbes dont 78% aux États-Unis en 2019 (22).

1.2 Diagnostic

Étant donné que l'insuline est la seule l'hormone qui permet au glucose d'entrer dans les cellules, sans celle-ci il y a une accumulation importante de glucose dans le sang qui entraîne une hyperglycémie et peut mener à une acidocétose diabétique. Les premiers symptômes observés lors du développement du DT1 sont la polydipsie, la polyurie et la polyphagie (21). La **Figure 1** illustre les premiers symptômes. Le DT1 est souvent diagnostiqué chez les personnes âgées de 25 ans et moins, mais il peut se développer à tous les âges excepté pour les 6 mois et moins (2). Selon les dernières lignes directrices de pratique clinique (2018) de Diabète Canada, les critères de diagnostic du diabète sont : une glycémie plasmatique à jeun ≥ 7.0 mmol/L ou une hémoglobine glyquée (HbA_{1c}) $\geq 6,5\%$ chez les adultes ou une glycémie plasmatique ≥ 11.0 mmol/L mesurée 2 heures suite à l'ingestion de 75 g de glucose ou mesurée à n'importe quel moment de la journée (2). L' HbA_{1c} est décrite au volet 2.3. Comme ces critères s'appliquent principalement pour le diabète de type 2, il faut rechercher des critères et symptômes spécifiques au DT1 afin de le diagnostiquer. Chez une personne atteinte de DT1, un poids plus faible est généralement observé (mais la personne peut aussi être en surpoids ou obèse), il y a la présence d'auto-anticorps des îlots de Langerhans, une faible concentration du peptide C (ou une concentration non détectable) et une absence de production d'insuline (2). Malheureusement, le diagnostic de DT1 est souvent retardé jusqu'à

l'hospitalisation du patient pour une hyperglycémie sévère avec souvent la présence d'acidocétose diabétique (22).

Figure 1. Premiers symptômes ressentis lors de l'apparition du diabète de type 1 (22)



Chapitre 2 – Complications liées au diabète de type 1

2.1 Complications aiguës

Les complications aiguës du DT1 sont le résultat d'une concentration de glucose trop élevée (hyperglycémie) ou trop basse (hypoglycémie) dans le sang et elles peuvent occasionner un coma diabétique ou même le décès (22). Les hyperglycémies surviennent lorsqu'il n'y a pas suffisamment d'insuline dans le sang par rapport à la quantité de glucose en circulation. Parmi les causes possibles, on compte : un apport élevé en glucides, une diminution de l'AP, une injection insuffisante d'insuline, une maladie ou un stress (23). Plusieurs symptômes peuvent indiquer la présence d'une hyperglycémie : une soif intense, une faim exagérée, une vision embrouillée, de la somnolence et de l'irritabilité (23). Si cette hyperglycémie n'est pas corrigée avec de l'insuline, une utilisation majeure des lipides comme source d'énergie se traduit par la production de corps cétoniques qui peuvent s'accumuler dans le sang. Ces corps cétoniques occasionnent une acidose qui peut mener à une acidocétose diabétique et celle-ci peut engendrer un coma ou même un décès.

Au niveau des hypoglycémies, elles surviennent lorsqu'il y a une concentration trop élevée d'insuline dans le sang par rapport à la concentration de glucose, par exemple lorsqu'un repas est sauté ou qu'une AP est non planifiée. Il existe 3 catégories d'hypoglycémies, soit les hypoglycémies légères, modérées et sévères (2). Lors d'une hypoglycémie légère, il y a présence de symptômes adrénergiques et le patient est capable de se traiter lui-même. Lors d'une hypoglycémie modérée, il y a présence de symptômes adrénergiques ainsi que neuroglycopéniques et le patient est capable de se traiter lui-même. Une hypoglycémie est dite sévère (habituellement $< 2,8$ mmol/L) lorsque le patient n'est pas en mesure de se traiter lui-même. Une autre personne doit alors lui donner des glucides ou parfois une injection de glucagon (une hormone hyperglycémisante) s'il y a perte de conscience ou une incapacité à avaler. Une hypoglycémie sévère qui n'est pas corrigée rapidement peut mener à un coma diabétique et même dans de rares cas à un décès. Les symptômes adrénergiques ressentis par les patients sont habituellement : des tremblements, des palpitations, de la transpiration, des nausées, de l'anxiété et une faim urgente (23). Tandis que les symptômes neuroglycopéniques, qui sont dus à une absence de glucose au cerveau, ressentis par les patients sont : de la fatigue, un changement d'humeur, de la difficulté à se concentrer, de la confusion et de l'agressivité (23). Afin de corriger une hypoglycémie non sévère, la première étape est le diagnostic avec une mesure de la glycémie. Ensuite, les patients doivent consommer 15g de glucides à action rapide et attendre 15 minutes pour vérifier si leur glycémie est revenue à la normale. Sinon, un 2^e traitement peut être nécessaire si la valeur glycémique reste inférieure à 4,0 mmol/L.

2.2 Complications à long terme

2.2.1 Complications macrovasculaires

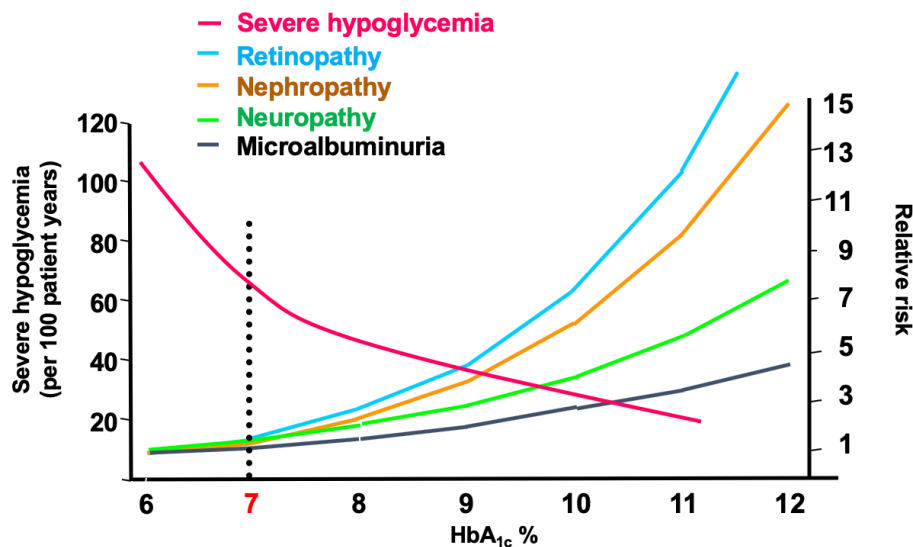
L'hyperglycémie chronique est associée significativement avec des complications macro- et microvasculaires à long terme (2). Au niveau macrovasculaire, c'est le cœur et les gros vaisseaux sanguins qui sont touchés (vaisseaux vers le cerveau ou les membres inférieurs), entraînant des événements cardiovasculaires qui peuvent causer une invalidité majeure ou une mort subite ou prématurée. Ces événements comprennent l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral, l'angine de poitrine, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et la revascularisation coronarienne ou des membres inférieurs (21). Les individus qui vivent avec le DT1 ont jusqu'à dix fois plus de risque d'avoir un événement cardiovasculaire que leurs pairs du même âge sans DT1

(21). Ce risque peut être réduit de 42% avec un traitement intensif qui vise des glycémies proches de la normale plutôt qu'un traitement traditionnel qui vise à éviter les symptômes associés à l'hyperglycémie (21). Comme le montrent l'étude *The Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) (3) et son suivi *The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) (24), à moyen et long terme le bon contrôle du diabète réduit à la fois le risque d'évènements cardiovasculaires, mais aussi la mortalité. Les traitements sont décrits davantage au chapitre 3.2.

2.2.2 Complications microvasculaires

Les complications microvasculaires du DT1 comprennent la néphropathie, la rétinopathie et la neuropathie (21). Ces complications doivent être évaluées et prises en charge, car elles peuvent mener à de graves problèmes de santé et nuire à la qualité de vie des patients. Effectivement, la rétinopathie diabétique peut entraîner une perte de la vision et elle est la principale cause de cécité chez l'ensemble des personnes âgées de 20 à 64 ans (23). Une néphropathie diabétique peut conduire à la perte totale de la fonction rénale si un patient ne maîtrise pas bien son diabète (23). Enfin, la neuropathie diabétique peut endommager les nerfs, particulièrement ceux situés aux extrémités (23). Par exemple, un patient peut avoir une perte de sensation aux pieds et se blesser sans le savoir. Cette blessure peut s'infecter et peut mener à la gangrène et à l'amputation (23). La neuropathie diabétique peut aussi toucher les nerfs de l'estomac (par exemple avec un ralentissement de la vidange : gastroparésie), de la vessie (par exemple avec de l'incontinence), du cœur (par exemple avec de la tachycardie) et des organes génitaux (par exemple chez l'homme avec de l'impuissance), dans ces cas on parle de neuropathie autonome. Encore une fois, le traitement intensif, plutôt que le conventionnel, peut diminuer les risques de développer ces complications microvasculaires (3). La **Figure 2** illustre les effets majeurs du traitement intensif pour réduire les complications microvasculaires, cependant au prix d'un accroissement du risque d'hypoglycémie (voir **section 2.2.3**). Les effets bénéfiques d'un bon contrôle glycémique s'observent aussi bien en prévention primaire (éviter l'apparition d'une complication) qu'en prévention secondaire (éviter l'aggravation d'une complication déjà présente).

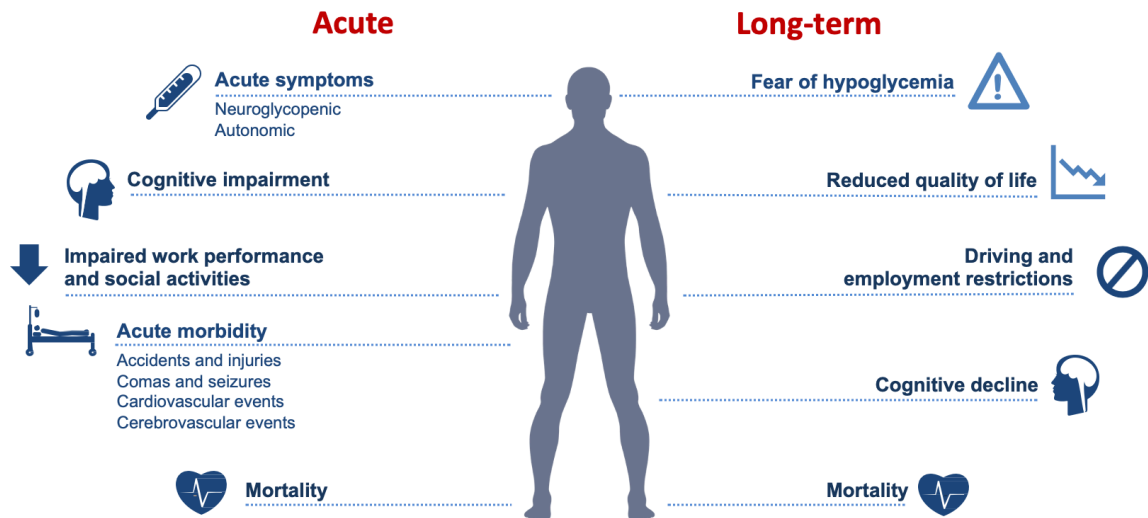
Figure 2. Effets du traitement intensif sur les complications microvasculaires. Adapté de l'étude DCCT (3)



2.2.3 Complications hypoglycémies

Le traitement intensif augmente le risque des patients atteints de DT1 de faire des hypoglycémies et ceci constitue la complication iatrogénique la plus fréquente du DT1 (3). Il existe des populations de patients plus à risque par exemple les patients plus jeunes ou à l'opposé plus âgés, mais aussi ceux qui ont fréquemment des hypoglycémies. Les hypoglycémies non sévères sont considérées comme étant fréquentes lorsqu'elles surviennent plus de 2 à 4 fois par semaine. Les hypoglycémies fréquentes peuvent réduire la capacité des patients à ressentir leurs hypoglycémies ou diminuer le seuil glycémique de l'apparition d'une réponse hormonale contre-régulatrice, augmentant ainsi les risques d'hypoglycémie sévère (25). Environ 25% des individus qui vivent avec le DT1 ont une baisse de leur capacité à ressentir leurs symptômes d'hypoglycémies et ils ont 6 fois plus d'épisodes d'hypoglycémie sévère (25). De multiples autres complications peuvent survenir à la suite d'une hypoglycémie, par exemple des chutes, blessures, perte de productivité ou absentéisme au travail. La **Figure 3** résume les complications aiguës ou chroniques liées ou associées aux hypoglycémies. Les hypoglycémies peuvent aussi affecter psychologiquement les personnes vivant avec le DT1.

Figure 3. Les complications aiguës ou chroniques reliées ou associées aux hypoglycémies. Adapté de la présentation du Dr Rabasa-Lhoret : Severe hypoglycemia. A Canadian perspective, Diabetes Update 2020.(26-29)



2.2.4 Complications psychologiques

Effectivement, les hypoglycémies ont une grande répercussion dans la vie des patients qui vivent avec le DT1. Chez des adultes âgés de 18 à 35 ans, l'augmentation de la peur des hypoglycémies était significativement associée à une diminution de la qualité de vie (30). Les adultes sont aussi anxieux par rapport aux conséquences que les hypoglycémies peuvent avoir sur leur vie personnelle, sociale et professionnelle (31). Plusieurs études ont démontré que la peur des hypoglycémies est également une préoccupation clinique importante chez les enfants et adolescents qui vivent avec le DT1 (25). Effectivement, la peur des hypoglycémies est associée à des symptômes d'anxiété chez les jeunes patients (32) et peut occasionner une gestion moins optimale de leur diabète (25). L'entourage des patients, dont les membres de leur famille, sont aussi touchés par les complications aiguës des hypoglycémies et par leur imprévisibilité, les amenant à développer également des symptômes d'anxiété (25). Aussi, chez des parents d'enfants et adolescents atteints de DT1, le score de leur santé psychosociale augmentait avec la diminution du nombre d'épisode d'hypoglycémie de l'enfant (33).

Ces aspects sont aussi valables pour les hyperglycémies et les complications à long terme. Effectivement, la crainte des complications ou la présence de complications à long terme reliées

aux hyperglycémies affectent la qualité de vie des personnes atteintes de DT1 au plan physique, émotionnel et social (30, 31). Les hyperglycémies sont gênantes et déplaisantes pour les patients et elles peuvent nuire à leur activité durant la journée due à la gestion de celles-ci et aux symptômes qu'elles entraînent (31). C'est ainsi l'ensemble de la gestion du DT1 qui a une répercussion sur la vie des patients. Une glycémie mal contrôlée occasionne chez ces patients une détresse psychologique, des humeurs négatives, des difficultés cognitives, de l'irritabilité et des problèmes relationnels, de confiance en soi et d'image de soi (31). Dans une étude faite auprès de 30 000 patients adultes atteints de DT1 aux États-Unis, ils ont trouvé qu'une plus grande proportion de patients avec un faible contrôle de leur glycémie souffrait de dépression comparativement à ceux qui avaient un meilleur contrôle (34). Chez des parents d'enfants et adolescents atteints de DT1, le score de l'évaluation de la qualité de vie augmentait avec la diminution du nombre d'épisodes d'hyperglycémie (33). Chez les patients les plus jeunes, des symptômes d'anxiété sont associés avec une hémoglobine glyquée élevée, une faible autogestion et une fréquence moindre de vérification de la glycémie (32). Il y a aussi une prévalence élevée de symptômes de dépression chez les jeunes, ce qui a un impact négatif sur la gestion de leur diabète et le contrôle de leur glycémie (35). Les personnes atteintes de DT1 peuvent aussi être accablées par le regard des autres face à leur pathologie. Chez 380 patients âgés de 14 à 24 ans, il y avait une prévalence de 65% de stigmatisation par rapport à leur DT1 et elle était plus marquée lorsque le contrôle de la glycémie était faible (36).

2.3 Cibles glycémiques

Les individus atteints de DT1 doivent éviter le plus possible de se retrouver en hypo- et en hyperglycémie afin de limiter les complications à court et à long terme. La principale mesure utilisée pour s'assurer qu'un individu atteint de DT1 est dans les cibles glycémiques est l'HbA_{1c}. Le glucose sanguin se lie à l'hémoglobine située dans les globules rouges. Ainsi, plus il y a de glucose dans le sang, plus il va se fixer à l'hémoglobine et plus le taux d'HbA_{1c} va être élevé (23). La mesure de l'HbA_{1c} s'effectue à l'aide d'une prise de sang analysée en laboratoire et elle représente le contrôle de la glycémie du patient lors des deux à trois derniers mois (23). Un taux d'HbA_{1c} au-dessus de 7,0% est associé à une hausse du risque d'apparition ou de progression des complications micro- et macrovasculaires (2). Par conséquent, le traitement des patients devrait, en général, cibler un taux d'HbA_{1c} $\leq 7,0$ %, mais les cibles doivent être spécifiques à chaque individu (2). Par exemple, les cibles peuvent être plus élevées (7,1 à 8,5%) pour un patient qui a

plusieurs épisodes d'hypoglycémie par semaine, qui ne ressent pas ses hypoglycémies ou qui a des épisodes récurrents d'hypoglycémies sévères (2). Afin d'atteindre un taux d'HbA_{1c} ≤ 7,0 %, les patients doivent avoir une glycémie entre 4,0 et 7,0 mmol/L à jeun et entre 7,0 et 10,0 mmol/L 2 heures après un repas (2). Chez les enfants et les adolescents (< 18 ans), le taux cible d'HbA_{1c} est plus élevé (≤ 7,5 %) que les adultes afin de limiter la fréquence et la sévérité des hypoglycémies puisque celles-ci pourraient avoir un impact sur leurs fonctions cognitives (2). L'utilisation de l'HbA_{1c} a révolutionné la prise en charge des patients qui vivent avec le DT1 puisque ce biomarqueur est très bien corrélé au risque de complications liées au diabète et que l'étude du DCCT a démontré les multiples bénéfices associés à une HbA_{1c} ≤ 7,0 % (3). Cependant, l'HbA_{1c} est aussi critiquée puisque sa mesure couvre une grande période (2 à 3 mois) et qu'elle ne reflète pas les variations de la glycémie ni le nombre d'hypo- et d'hyperglycémies que le patient a eues durant les derniers mois (37). Par conséquent, deux patients peuvent avoir le même résultat d'HbA_{1c} même si un des deux patients a eu plus d'hypo- et d'hyperglycémies durant les derniers mois. De plus, certaines conditions du patient (anémie, hémoglobinopathies) peuvent venir entraver la mesure de l'HbA_{1c} (37).

Chez les patients atteints de DT1 l'utilisation des lecteurs de la glycémie en continu (CGM pour *continuous glucose monitoring*) augmente de plus en plus et ils permettent d'avoir un portrait beaucoup plus précis des fluctuations de la glycémie. Les CGM sont décrits plus amplement dans la section 3.2.3. La nouvelle mesure complémentaire proposée pour évaluer le contrôle de la glycémie des patients est le temps passé dans les cibles glycémiques. Cette observation devrait idéalement se faire sur une période d'au moins deux semaines afin d'obtenir un profil plus précis. L'objectif est de passer moins de 4% du temps en hypoglycémie, moins de 25% du temps en hyperglycémie et surtout plus de 70% du temps dans les cibles glycémiques (37). Cette recommandation permettrait aux patients de diminuer les risques de complications microvasculaires confirmant que les mesures obtenues avec un CGM permettent de prédire le risque de complication tout comme l'HbA_{1c} (37). La variabilité de la glycémie (élévation et diminution de la glycémie dans un période de temps donnée) semble aussi être une mesure intéressante à regarder pour évaluer le contrôle de la glycémie des patients et cette mesure s'effectue aussi à l'aide d'un CGM. Une étude effectuée chez 100 patients a indiqué que plus la glycémie fluctuait, plus le temps passé en hypoglycémie était important (38). Par contre, il faut savoir que les CGM ne sont pas accessibles à tous étant donné les coûts élevés que cela peut

engendrer pour les patients. Il existe aussi une petite catégorie de patients qui refusent de porter sur eux un dispositif en permanence.

Chapitre 3 – Gestion du diabète de type 1

3.1 Guérison

Il n'existe présentement aucun moyen applicable afin de guérir les patients atteints de DTb1. Pour mener à la guérison, il faudrait trouver des moyens d'arrêter l'attaque du système immunitaire sur les cellules bêta (déjà présentes ou nouvelles) du pancréas et il faudrait permettre au corps de retrouver sa capacité à produire sa propre insuline (39). Heureusement, il y a présentement des recherches prometteuses à ce sujet comme le remplacement des cellules bêta en utilisant des cellules souches encapsulées dérivées de cellules bêta. Il faut noter que les essais cliniques en sont encore aux premières phases et qu'il ne faut pas sous-estimer les risques et la complexité de la transplantation de cellules souches (40). De plus, il faut trouver le moyen de protéger ces cellules contre le système immunitaire et aussi trouver une méthode pour produire suffisamment de cellules souches afin de répondre à la demande de tous les patients qui ont besoin du traitement (41). Certaines interventions d'immunomodulation à un stade précoce de la maladie pourraient permettre de différer la survenue de l'hyperglycémie et du besoin de débiter une insulinothérapie (42).

3.2 Traitement

Les personnes atteintes de DT1 doivent ainsi s'injecter de l'insuline à vie afin de se traiter et pallier le manque d'insuline, une hormone vitale. Le principal objectif du traitement est de limiter les hyperglycémies tout en évitant les hypoglycémies afin de diminuer les complications liées au DT1. Par conséquent, suite au diagnostic de DT1, les patients se font prescrire une insulinothérapie. Celle-ci doit être personnalisée en fonction des objectifs et de plusieurs caractéristiques du patient, par exemple le mode de vie, l'âge, la présence éventuelle de complications et leur degré et l'état de santé général (43). L'insulinothérapie intensive mise de l'avant grâce à l'étude du DCCT (3) est maintenant la forme de traitement la plus utilisée et nous avons vu son efficacité pour retarder l'apparition de certaines complications liées au DT1 (3). Comparativement à la thérapie conventionnelle, la thérapie intensive vise des glycémies proches de la normale et elle comprend les éléments suivants pour atteindre cet objectif : plus d'injections d'insuline par jour (3)

ou plus ou l'utilisation d'une pompe à insuline), plus de vérifications de la glycémie par jour (minimum 4), un ajustement des doses d'insuline par le patient et enfin un suivi médical plus fréquent (3).

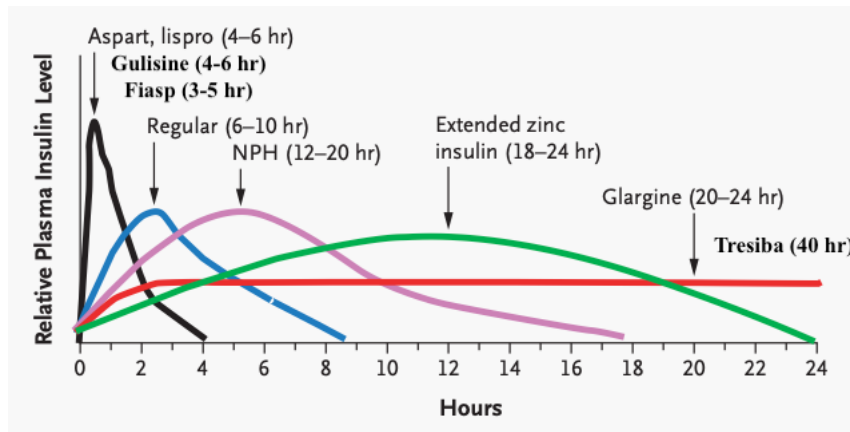
3.2.1 Types d'insuline

L'insulinothérapie intensive comprend ainsi plusieurs injections d'insuline par jour où on alterne entre l'insuline basal et prandial (schéma basal-prandial). La **Figure 4** illustre l'action des différents types d'insuline.

L'insuline basale (lente ou ultra lente) a un délai d'action plus long (1 à 3 heures), une durée d'action plus longue (jusqu'à 42 h) et un pic d'action plus long (2, 43). L'insuline basale sert à diminuer les variations de la glycémie entre les repas le jour et la nuit. Les patients vont prendre celle-ci une à deux fois par jour généralement au lever et/ou au coucher afin d'avoir de l'insuline en circulation tout au long de la journée. Le(s) moment(s) d'injection et la quantité à injecter sont prescrits par des professionnels de la santé en fonction des caractéristiques du patient.

L'insuline prandiale (bolus) (rapide ou ultra rapide) a un délai d'action beaucoup plus rapide (10 à 15 minutes), une durée d'action (3 à 5 heures) et un pic d'action plus courts (2, 43). Les patients vont utiliser celle-ci principalement avant un repas ou une collation afin de contrer l'augmentation de la glycémie occasionnée par une consommation de glucides. Pour ce faire, il est conseillé aux patients de calculer le nombre de glucides compris dans le repas et d'utiliser leur ratio d'unité d'insuline par gramme de glucides prescrit pour avoir un contrôle efficace de leur glycémie. Les bolus sont aussi utilisés pour corriger les épisodes d'hyperglycémie à l'aide d'un facteur de correction (unité d'insuline/mmol/L de glycémie) personnalisé pour chaque patient. L'insulinothérapie intensive tente ainsi de reproduire la sécrétion d'insuline par un pancréas sain (43).

Figure 4. Action des différents types d'insuline. Adapté de l'article révisé Insulin analogues (44)



3.2.2 Méthodes d'injections d'insuline

L'insuline est injectée au niveau sous-cutané à l'aide d'une seringue, d'un stylo injecteur ou d'une pompe à insuline. Lorsqu'un patient utilise une seringue ou un stylo injecteur, le mode de traitement se nomme injection quotidienne d'insuline (MDI pour *multiple daily injections*). Ce traitement correspond aux injections d'insuline lente et rapide décrite précédemment.

Lorsqu'un patient utilise une pompe à insuline, le traitement se fait par perfusion sous-cutanée continue d'insuline (CSII pour *continuous subcutaneous insulin infusion*) et il s'effectue à l'aide d'un appareil électronique, souvent porté à la taille, et d'un cathéter, souvent inséré au niveau de l'abdomen. La perfusion d'insuline se fait alors en continu via la pompe et seule de l'insuline rapide sera perfusée de deux façons différentes. Tout d'abord, elle sera perfusée en plus petite quantité avec un certain débit par heure prescrit au patient, et ce sur une période de 24 heures, afin de reproduire l'action de l'insuline lente (basal). Puis, lors des repas, des collations et des épisodes d'hyperglycémie, l'insuline sera perfusée en plus grande quantité (bolus) afin de limiter les excursions glycémiques. Il faut savoir que l'achat et l'utilisation d'une pompe à insuline sont très coûteux.

À l'automne 2018, un système de pancréas artificiel externe (Medtronic, MinimedTM 670G) a été mis sur le marché canadien et, plus récemment, ce fut au tour de la technologie Basal-IQTM pour les pompes t:slim X2TM de TandemTM de faire son entrée sur le marché canadien. Le système de pancréas artificiel externe, ou système d'administration de l'insuline en boucle fermée (45), est une

pompe à insuline connectée avec un CGM. Avec les versions actuelles, le débit basal de l'insuline est ajusté de façon dynamique grâce à un algorithme en fonction du profil glycémique obtenu avec le CGM, on parle de boucle fermée hybride puisque les patients doivent toujours ajuster les doses d'insuline dans différentes situations telles que les repas, l'AP ou la conduite automobile. Le but de ce système est de reproduire les fonctions physiologiques du pancréas. De la sorte, lorsque la glycémie s'élève le système augmente automatiquement le débit basal administré et lorsque la glycémie diminue il abaisse automatiquement le débit basal administré (45). Par exemple, pour le système MinimedTM 670G, le débit basal est ajusté aux 5 minutes selon les rétroactions du CGM. Plusieurs laboratoires de recherche travaillent à améliorer leur propre algorithme, alors il faut s'attendre à une grande évolution de ce système dans les prochaines années. Encore une fois, cette technologie est très coûteuse et n'est pas nécessairement accessible à tous.

Plusieurs chercheurs et professionnels de la santé se sont questionnés sur l'efficacité des modes d'injection d'insuline sur le contrôle de la glycémie des patients atteints de DT1. Étant donné la nouveauté des systèmes des pancréas artificiels externes, il y a plus de comparaison dans la littérature entre le traitement CSII et MDI. Selon une méta-analyse qui comparait le traitement par CSII avec le traitement par MDI, il y a une légère différence significative au niveau du taux d'HbA_{1c}, qui serait plus bas avec le traitement par CSII (46). Ainsi, cette méta-analyse semble démontrer que le traitement par CSII aide davantage au contrôle de la glycémie. Toutefois, Pickup J.C. (47) mentionne que les deux traitements peuvent mener à un bon contrôle de la glycémie chez les personnes avec de la motivation, qui ont eu de l'éducation structurée sur leur diabète et qui ont des suivis continus avec des professionnels de la santé (47). Cependant, le traitement par CSII aiderait grandement les patients qui n'arrivent pas à atteindre les cibles glycémiques sans avoir des épisodes d'hypoglycémie avec le traitement MDI (47). Dans une méta-analyse qui compare l'efficacité des deux modes de traitement chez des individus âgés de moins de 18 ans, l'HbA_{1c} était significativement plus basse avec le traitement par CSII (48). Néanmoins, il n'y avait pas de différences entre les deux types de traitements en ce qui concerne l'incidence des hypoglycémies et d'acidocétose diabétique.

Concernant les systèmes de pancréas artificiels externes disponibles sur le marché présentement, une étude a été faite sur 15 000 usagers qui ont effectué une mise à jour de la pompe à insuline Tandem t:slim X2TM afin d'obtenir la version du pancréas artificiel (basal IQ). Les chercheurs ont

analysé les données avant et après l'utilisation du pancréas artificiel et ont observé une diminution du temps passé en hypoglycémie et une augmentation du temps passé dans les cibles glycémiques significatives avec l'utilisation du pancréas artificiel (49). Pour ce qui est de la Minimed 670G de Medtronic™, une étude effectuée auprès de 3141 usagés dans laquelle les chercheurs comparaient, encore une fois, des données avant et après l'utilisation du pancréas artificiel a montré une amélioration significative du temps passé dans les cibles glycémiques, en hypoglycémie et en hyperglycémie avec le pancréas artificiel (50). Malgré ces données positives pour les systèmes de pancréas artificiels externes, ce type de traitement n'est pas nécessairement la meilleure solution pour toutes les personnes atteintes de DT1. En effet, au-delà du coût et de l'accessibilité, certains patients ont des particularités personnelles (temps et attention demandée par le système) et dans leur traitement (cibles glycémiques différentes) auxquelles le pancréas artificiel ne peut pas convenir (51).

3.2.3 Méthodes de mesure de la glycémie

Il est indispensable pour un individu atteint de DT1 de mesurer sa glycémie afin d'ajuster la ou les insulines prescrites et d'obtenir des glycémies qui se rapprochent des cibles tout en limitant le risque d'hypoglycémie. Alors que la méthode traditionnelle a longtemps été les glycémies capillaires (GC), les CGM sont maintenant une récente alternative qui gagne en popularité.

La GC se mesure à l'aide d'une goutte de sang prise à l'extrémité d'un doigt et d'un lecteur. Cette méthode se nomme autosurveillance de la glycémie (SMBG pour *self-monitoring of blood glucose*) puisque c'est le patient lui-même qui doit prendre la mesure. Cette méthode peut être utilisée de façon sous-optimale par certains patients. Autrement dit, ils ne vont pas avoir tendance à utiliser celle-ci plusieurs fois par jour puisque la pique à l'extrémité du doigt n'est pas plaisante, qu'elle stigmatise le patient comme vivant avec le diabète et qu'elle peut endommager les doigts à long terme.

Les CGM sont apparues dans la dernière décennie et il existe maintenant plusieurs modèles. Ceux-ci estiment la glycémie à l'aide d'une lecture faite dans le liquide interstitiel et mesuré en continu (généralement à chaque minute) à l'aide du capteur, souvent installé au niveau de l'abdomen ou du triceps brachial, et d'un appareil qu'on nomme récepteur qui peut être dans certains cas l'écran de la pompe à insuline. Ces systèmes permettent une lecture constante de la glycémie et sont couplés

à des systèmes d'alarme qui avertissent le patient selon des paramètres préétablis afin de minimiser les hypo et hyperglycémies.

Il y a aussi le système Freestyle™ de Abbot™ qui est très similaire aux CGM, mais la lecture de la glycémie se fait seulement à l'aide d'un balayage (récepteur) du capteur et les données sont enregistrées au 5 minutes. On parle alors de système CGM-flash. Ces systèmes ne sont pas associés à une fonction d'alarme, mais ils sont moins coûteux que les systèmes en continu et souvent beaucoup plus accessibles.

L'avantage des CGM est qu'ils donnent un portrait beaucoup plus précis de la glycémie durant toute la journée afin de mesurer la variabilité de celle-ci. Le patient et l'équipe soignante peuvent donc mieux ajuster leur traitement. De façon générale l'utilisation du CGM réduit le temps passé en hypoglycémie, en hyperglycémie, augmente le temps passé dans les cibles et réduit la variabilité glycémique (52). Les CGM permettent aussi d'améliorer la qualité de vie des patients et d'améliorer l'HbA_{1c} (52).

3.3 Autres éléments de la gestion du diabète

Il y a aussi d'autres éléments très importants dans la gestion du DT1 qui sont l'AP, la nutrition et la gestion du stress (23). L'apport de l'AP dans la gestion du DT1 est développé au chapitre 4. La thérapie nutritionnelle a pour but de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie, la santé physiologique et nutritionnelle (2). Elle a aussi comme objectif de prévenir les complications à court et long terme du diabète et permet d'améliorer le contrôle de la glycémie (2). Comme vu précédemment, le DT1 est une pathologie qui peut entraîner des symptômes de dépression et de l'anxiété. Il est important que les patients gèrent bien leur stress puisqu'il peut causer une augmentation de la glycémie à court ou moyen terme selon la source de stress (23). Indirectement, le stress peut aussi entraîner chez les patients une moins bonne gestion de leur diabète et des épisodes d'hypoglycémie (23). Conséquemment, ces patients doivent utiliser les multiples moyens qui existent pour gérer leur stress, dont l'AP.

Chapitre 4 – Activité physique et diabète de type 1

4.1 Les bénéfices associés à la pratique de l'activité physique

La pratique régulière de l'AP est associée à plusieurs bénéfices pour la santé chez les personnes atteintes de DT1 (4).

Au niveau macrovasculaire, faire quotidiennement de l'AP chez les patients enfants, adolescents et adultes peut diminuer les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire (4-10). Effectivement, cette pratique leur permet d'améliorer leur profil lipidique, leur pression artérielle, leur composition corporelle et leur niveau de forme physique (4-7, 9, 10, 12, 53, 54). D'ailleurs, effectuer régulièrement de l'AP est associé à un risque plus faible de mortalité prématurée toutes causes confondues et de mortalité cardiovasculaire chez les personnes atteintes de DT1 (11).

Au niveau microvasculaire, la présence de rétinopathie et de microalbuminurie serait moindre chez les patients adultes qui sont plus actifs physiquement (4). De plus, la pratique régulière de l'AP pourrait jouer un rôle important dans la prévention de la progression de la neuropathie périphérique (55).

Le contrôle de la glycémie est essentiel afin de limiter les complications micro- et macrovasculaires chez les personnes qui vivent avec DT1 et l'AP permettrait d'améliorer celui-ci. En effet, des études ont montré que la pratique régulière de l'AP est associée à une amélioration du contrôle de la glycémie chez les enfants, adolescents et adultes atteints de DT1 (4, 6, 7, 12, 13). L'AP augmente aussi la sensibilité à l'insuline à court et à long terme et ceci permet aux patients de diminuer leurs doses d'injections d'insuline quotidiennes (5-7, 13). L'AP pourrait être favorable chez les patients qui ressentent peu ou plus tardivement l'apparition des hypoglycémies et qui sont donc plus à risque d'avoir des hypoglycémies sévères. Une étude a montré qu'un entraînement à haute intensité aurait possiblement la capacité de rétablir partiellement les réponses hormonales, symptomatiques et cognitives aux hypoglycémies (56).

La pratique régulière d'AP aurait aussi un effet positif sur la santé mentale des personnes atteintes de DT1 en apportant un bien-être psychologique (4, 5, 7, 8, 57). Plusieurs études ont montré que l'AP était associé à une réduction de l'anxiété en milieu clinique (58). De plus, des interventions comprenant un programme d'AP pourraient aider à traiter la dépression (59).

4.2 Situation actuelle

Malgré tous ces bénéfices que l'AP peut procurer pour la santé, les personnes atteintes de DT1 sont majoritairement sédentaires (6). En fait, les adolescents (12) et adultes (60) atteints de DT1 sont moins actifs que leurs pairs sans DT1. De plus, les enfants et adolescents n'atteignent pas les recommandations en termes de niveau d'AP par semaine (14). Effectivement, chez les 96 participants inclus dans l'étude, la moyenne d'heure d'AP par semaine était de 3.5 heures tandis qu'il est recommandé de faire une heure d'AP par jour. L'inactivité physique pourrait contribuer à l'augmentation des facteurs de risque cardiométabolique récemment observés chez les individus atteints de DT1 (53, 61, 62). La peur des hypoglycémies reliées aux AP est la principale barrière qui empêche les enfants, adolescents et adultes atteints de DT1 de pratiquer régulièrement de l'AP (4, 14-18). La perte de contrôle du diabète et le manque de connaissances sur la gestion de la glycémie lors de l'AP sont également des obstacles à l'AP (4, 15, 17). Chez les jeunes, le faible niveau de condition physique semble aussi être une limitation à la pratique d'AP (14, 18). Par conséquent, il est primordial de trouver des stratégies pour contrer les hypoglycémies lors de l'AP et de mieux encadrer et éduquer les patients afin qu'ils deviennent confiants face à la pratique régulière d'AP.

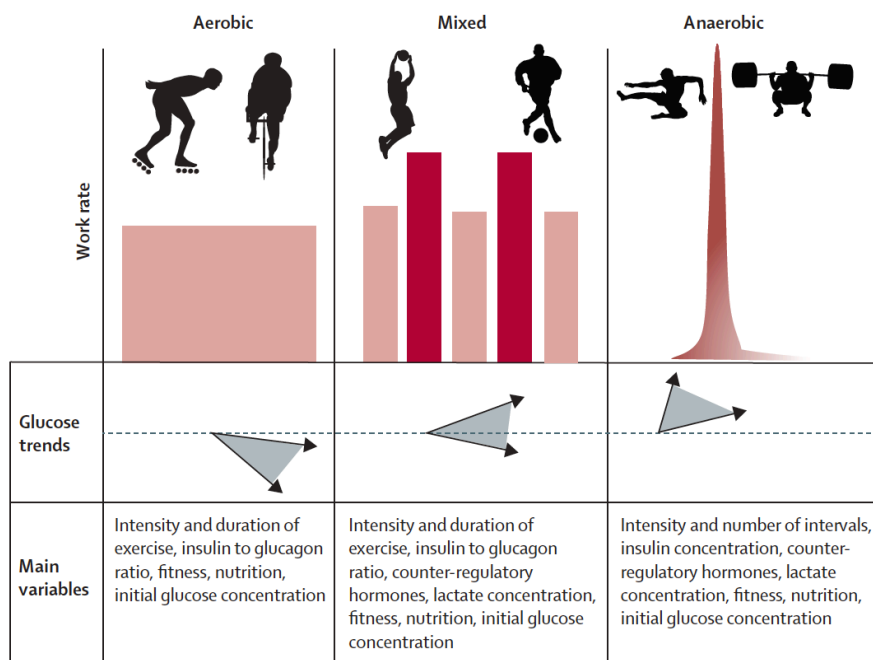
4.3 Problématique de l'activité physique

La gestion quotidienne de la glycémie afin de la maintenir dans les cibles est difficile et représente une grande préoccupation chez les personnes atteintes de DT1. L'AP est un des principaux facteurs parmi les 42 identifiés qui peuvent faire varier la glycémie d'un individu atteint de DT1 (63). Puisque la gestion des fluctuations glycémiques induites par l'AP est complexe, cela représente un fardeau de plus dans la gestion du diabète. Effectivement, l'AP peut faire varier la glycémie en fonction de son type, de son intensité et de sa durée (64).

La **Figure 5** illustre la variation de la glycémie chez les patients atteints de DT1 lors de l'AP. Ces facteurs sont à prendre en considération pour prédire le mieux possible la tendance de la glycémie durant et après l'AP puisqu'ils influenceront les filières énergétiques qui seront sollicitées par l'individu et ainsi l'utilisation du glucose sanguin. Une AP comme la randonnée pédestre, la course à pied ou le vélo qui est maintenue à une intensité légère à moyenne va majoritairement solliciter le système aérobie (65). Les sprints, la musculation et les autres activités à haute intensité et de

courte durée vont recourir au système anaérobie (65). Enfin, les AP intermittentes comme les sports d'équipe, l'entraînement par intervalles et autres AP similaires vont utiliser les deux systèmes (65).

Figure 5. Variation de la glycémie chez les patients atteints de DT1 lors de l'AP (4)



4.3.1 Activité physique aérobie chez les individus sans diabète de type 1

Lors des AP aérobies, les principales sources d'énergie proviennent de l'oxydation des lipides et du glucose libéré dans le sang par le foie (4). De plus, l'absorption du glucose par les muscles sollicités peut augmenter jusqu'à 50 fois (19). Chez les individus sans DT1, afin de s'adapter à cette nouvelle demande énergétique des muscles, la sécrétion d'insuline va très rapidement diminuer alors que la sécrétion de glucagon et d'autres hormones contre-régulatrices (exemple : catécholamines) va augmenter et ces changements de concentration vont permettre de garder une euglycémie entre 4,0 - 6,0 mmol/L durant l'AP (4). Plus précisément, la concentration d'insuline est un important messager qui contrôle la mise en réserve du glucose sous forme de glycogène (glycogénogenèse) dans les tissus (muscles, foie) et la mobilisation de celui-ci hors des tissus (19). Une concentration élevée d'insuline privilégie ainsi le stockage du glucose dans les tissus alors qu'une diminution de sa concentration facilite la libération du glucose du foie (19). Dans le même ordre d'idée, l'augmentation de la concentration du glucagon et des autres hormones contre-

régulatrices va accroître la glycolyse et faciliter la libération du glucose hépatique afin de s'adapter à la plus grande demande en glucose provenant des muscles sollicités. Bien que l'insuline aide à l'absorption du glucose dans les tissus, la diminution de celle-ci durant les AP aérobies ne vient pas contrer l'absorption en glucose des muscles, puisque la contraction musculaire permet la translocation des GLUT 4, une protéine membranaire qui facilite l'entrée du glucose dans les muscles (64).

4.3.2 Activité physique aérobie chez les individus atteints de diabète de type 1

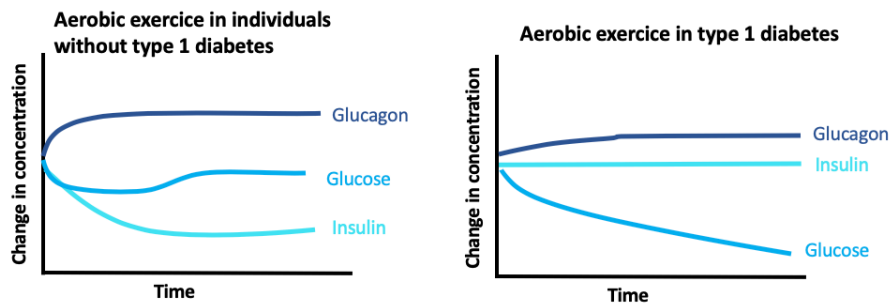
Lors d'une AP aérobie chez une personne atteinte de DT1, la concentration d'insuline présente dans le corps ne peut pas diminuer en fonction des besoins puisqu'elle est injectée au niveau sous-cutané où son absorption va principalement dépendre de la pharmacocinétique de l'insuline (voir **Figure 4**, p.14). Ainsi, elle est relativement stable et le niveau de concentration va varier en fonction du type, de la quantité et du moment où l'insuline a été injectée (19). Lors de l'AP, la concentration d'insuline peut même s'accroître à cause de l'augmentation de la circulation sanguine vers les tissus adipeux sous-cutanés (4). Conséquemment, en l'absence de réduction de l'insuline, l'AP va donc être réalisée avec des concentrations d'insuline supraphysiologiques qui vont avoir de multiples impacts favorisant le risque d'hypoglycémie.

Effectivement, une concentration élevée d'insuline peut retarder la lipolyse et donc accroître la dépendance au glucose comme source d'énergie (4). De plus, l'utilisation musculaire du glucose va augmenter dû à la combinaison de l'effet direct de l'insuline et celui de la contraction musculaire. Les patients vont souvent faire de l'AP avec des concentrations d'insuline qui inhibent la libération du glucose par le foie dû à l'action inhibitrice que l'insuline exerce sur la dégradation du glycogène (19). De plus, l'action du glucagon et des hormones contre-régulatrices va être altérée par la concentration élevée d'insuline (4, 66). La sécrétion du glucagon semble peu augmenter durant l'AP aérobie chez les personnes atteintes de DT1 et cette altération pourrait être occasionnée par des antécédents d'hypoglycémie (67). Or, une plus grande libération de glucagon par le pancréas est nécessaire pour augmenter la glycolyse et la gluconéogenèse (66). L'adaptation à l'effort entraîne aussi une augmentation de la sensibilité à l'insuline durant l'AP, ce qui accentue son action (66).

Ainsi, lors d'une AP aérobie, les effets combinés d'une concentration élevée d'insuline et d'une grande absorption musculaire du glucose augmentent les risques d'hypoglycémie chez les patients

atteints de DT1 (19). Les hypoglycémies induites par l'AP sont donc fréquentes et elles apparaissent souvent après 45 minutes d'AP aérobie chez la plupart des personnes atteintes de DT1 (4). La **Figure 6** illustre la différence de la régulation de la glycémie entre un individu sans DT1 et un individu atteint de DT1 lors d'une AP aérobie.

Figure 6. Régulation de la glycémie lors d'une AP aérobie chez individu atteint de DT1 et un individu sans DT1(67). Adaptation de la présentation de Yardley : intensity matters Exercise in type 1 diabetes, 2017.



4.3.3 Activité physique anaérobie

En ce qui concerne les AP de types anaérobies, les principales voies énergétiques utilisées sont le système ATP-PCr et le système glycolytique lors des premières 90 secondes (65). L'intensité et le stress qu'occasionnent ce type d'AP créent une augmentation de la libération du glucose par le foie via la production des catécholamines, d'hormones contre-régulatrices et de lactate (64). Toutefois, l'absorption du glucose par les muscles sollicités est moindre que le glucose présent en circulation dû aux systèmes énergétiques utilisés et cela entraîne une hyperglycémie transitoire autant chez les individus atteints de DT1 que ceux sans DT1 (64). Chez les personnes sans DT1, la concentration d'insuline diminue moins drastiquement qu'une AP aérobie dû à la durée de l'AP. Ceci va donc permettre de limiter l'hyperglycémie. Chez les individus atteints de DT1, l'hyperglycémie peut être prolongée selon le niveau d'insuline en circulation et peut nécessiter un bolus de correction (64).

4.3.4 Activité physique intermittente

Lors des AP de type intermittent, le système anaérobie et le système aérobie sont tous les deux sollicités ce qui provoque une trajectoire de la glycémie qui peut être difficile à prédire chez les individus atteints de DT1. La glycémie durant l'AP peut autant augmenter, diminuer ou rester

stable selon plusieurs facteurs qui peuvent faire varier la glycémie lors de l'AP (4). Ceux-ci vont être développés plus bas dans cette section.

4.3.5 La variation de la glycémie suite à l'activité physique

La glycémie des individus atteints de DT1 peut aussi varier après l'AP. En effet, suite à l'AP, les muscles renouvellent leur réserve de glycogène, augmentant ainsi la demande en glucose pour une période pouvant aller jusqu'à 48 heures, selon la durée et l'intensité de l'AP (68). De plus, les transporteurs de glucose (GLUT 4) restent actifs jusqu'à 2 heures après l'AP et les muscles conservent de la sorte une absorption élevée du glucose (68). Sans oublier que la sensibilité à l'insuline peut être augmentée jusqu'à 24 heures après l'AP, encore une fois, selon la durée et l'intensité de l'AP (68). Ces phénomènes exposent les individus atteints de DT1 à un risque d'hypoglycémie suite l'AP et ce risque peut être plus grand durant la nuit étant donné que durant cette période il n'y a pas de prise de glucides et que la perception des symptômes d'hypoglycémie est moindre (19). Autant les AP intermittentes que les AP aérobies et anaérobies peuvent entraîner des hypoglycémies après l'AP (4), incluant les hypoglycémies nocturnes, et les AP intermittentes pourraient même augmenter davantage le risque d'hypoglycémie nocturne (4). De plus, les AP effectuées en soirée augmentent le risque de faire des hypoglycémies nocturnes (4). Ces hypoglycémies difficiles à anticiper et à détecter peuvent occasionner une grande crainte chez les patients ainsi que chez leur entourage (2, 26, 69).

Suite à l'AP, une hyperglycémie peut aussi se produire selon le type d'AP et la quantité d'insuline active (68). Par exemple, suite à une AP effectuée à haute intensité le patient peut se retrouver en hyperglycémie dû aux hormones contre-régulatrices.

4.3.6 Autres facteurs qui influencent la glycémie lors de l'activité physique

Plusieurs autres facteurs peuvent influencer la glycémie lors de l'AP et ils doivent être pris en compte avant de débiter l'AP afin de limiter les hypo- et les hyperglycémies.

La **condition physique** du patient peut entraîner une réponse glycémique différente lors de l'AP. Un patient athlétique utilisera moins de glucose à une intensité élevée qu'un patient moins entraîné. Ceci s'explique par le « *crossover concept* » qui est une adaptation du corps à l'AP qui fait en sorte que l'athlète va utiliser plus de lipides que de glucose à une intensité donnée (70). Cependant, il a été souligné que les personnes atteintes de DT1 avec un VO_{2max} plus élevé semblaient être plus

susceptibles de faire une hypoglycémie lors de l'AP (71). Cet aspect pourrait être causé par une meilleure sensibilité à l'insuline de ces individus et de leur seuil d'entraînement qui est plus élevé (71).

La **composition corporelle** du patient pourrait aussi entraîner une réponse glycémique différente lors de l'AP. Une corrélation positive a été observée entre le pourcentage de gras au niveau des jambes et du tronc et la glycémie à la fin de l'AP (72). L'une des hypothèses expliquant cette corrélation serait la présence d'une sensibilité à l'insuline plus faible engendrée par un pourcentage élevé de masse grasse (72).

Le **stress** face à l'AP peut avoir un impact sur la glycémie lors de l'AP. Par exemple, une compétition importante peut entraîner un stress au patient qui va favoriser la sécrétion de catécholamines et induire ainsi une hyperglycémie (64).

Un **antécédent d'hypoglycémie** dans les dernières 24 à 48 heures avant l'AP peut altérer les réponses contre-régulatrices d'un patient et faire en sorte qu'il est plus à risque de faire une hypoglycémie durant l'AP (4, 64, 73). Ce risque sera encore plus accentué si le patient a eu une hypoglycémie sévère récente et/ou qu'il ne ressent peu ou pas ses symptômes d'hypoglycémies (2, 4).

Comme mentionné précédemment, les **insulines** ont différents profils et durées d'action. Il faut alors connaître la quantité et le type d'insuline qui a été utilisé avant l'AP afin d'estimer le potentiel de son action lors de l'AP. Un niveau élevé d'insuline durant l'AP peut induire une hypoglycémie et le contraire une hyperglycémie (4, 19, 64, 68).

Le **site où l'insuline est administrée** est aussi à prendre en considération. Une injection proche d'un groupe musculaire sollicité lors de l'AP peut accentuer l'action de l'insuline due à l'augmentation de la circulation sanguine dans cette région et augmenter le risque de faire une hypoglycémie (64). Il est donc préférable que le patient s'injecte l'insuline au niveau de la région abdominale s'il effectue du vélo par exemple.

L'**alimentation** des personnes atteintes de DT1 peut influencer leur glycémie lors de l'AP. La distance entre le dernier repas et l'AP, la qualité des aliments consommés et la quantité d'insuline administrée sont importants à prendre en considération. La qualité et la quantité de glucides consommés avant, durant et après l'AP jouent un rôle encore plus important (74). La quantité et la

qualité de glucides consommés doivent être adaptés au contexte (distance de l'AP) et à l'AP pratiqué.

Le **moment dans la journée** où l'AP est pratiquée peut aussi avoir un impact sur la glycémie. La pratique de l'AP en matinée avant le déjeuner pourrait limiter l'abaissement de la glycémie durant et après l'AP (75, 76).

Enfin, la **glycémie du patient avant de commencer l'AP** est un facteur très important à mesurer puisqu'une glycémie basse augmente évidemment les risques de faire une hypoglycémie lors de l'AP. Toutefois, une étude a observé chez 120 jeunes atteints de DT1 que les changements de glycémie durant l'AP étaient négativement corrélés avec la glycémie de départ (77). Autrement dit, plus la glycémie était élevée au début de l'AP, plus celle-ci diminuait lors de l'AP. Ainsi, une glycémie de départ élevée ne protégerait pas nécessairement le patient d'une hypoglycémie.

De la sorte, la gestion de la glycémie des personnes atteintes de DT1 lors des AP représente encore à ce jour une équation complexe qui demande de trouver des stratégies spécifiques à chaque situation.

4.4 Stratégies et recommandations actuelles

Les recommandations et les stratégies afin d'améliorer la gestion de la glycémie lors de l'AP sont essentielles pour aider les personnes atteintes de DT1 à pratiquer des AP de façon fluide, agréable et sécuritaire. En effet, dans une étude faite auprès de 120 jeunes atteints de DT1 ayant effectué 60 minutes d'AP à intensité moyenne sans appliquer de stratégie pour prévenir les hypoglycémies, 93% d'entre eux ont eu une diminution cliniquement significative de leur glycémie et 44% d'entre eux ont présenté une hypoglycémie lors de l'AP (77). Comme nous avons vu, les hypoglycémies induites par l'AP représentent une grande contrainte et une préoccupation à la pratique régulière d'AP chez les individus atteints de DT1 (4, 14-18). Puisque ce sont les AP de type aérobie qui sont les plus susceptibles d'entraîner des hypoglycémies lors de l'AP et qu'elles sont souvent pratiquées pour une durée d'une heure, les prochains paragraphes se concentreront sur les stratégies et recommandations à appliquer avant et pendant l'AP afin de prévenir les hypoglycémies induites par ce type d'AP.

L'une des stratégies utilisées pour prévenir les hypoglycémies lors des AP aérobies est la **réduction du débit basal** de la pompe à insuline avant l'AP. Une étude a expérimenté chez 22 adultes atteints

de DT1 une réduction de 80% du débit basal 40, 20 et 0 minute avant une AP de 45 minutes à 60% du VO_{2peak} sur vélo stationnaire (78). Les interventions étaient effectuées en après-midi (15 h 30) 3 heures après le dernier repas. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence significative entre les trois temps de réduction du débit basal pour le pourcentage de temps passé $< 4,0$ mmol/L. Toutefois, bien que la différence n'était pas significative, la réduction du débit basal 40 minutes avant l'AP avait une tendance positive au niveau du nombre d'épisodes d'hypoglycémie $< 3,3$ mmol/L (T40 : 6; T20 : 12; T0 : 11) et du temps avant l'apparition d'une hypoglycémie ($< 3,9$ mmol/L) (T40 : 28; T20 : 24; T0 : 22 minutes) comparativement aux deux autres moments de réduction du débit basal (78). Seulement 6 participants (27%) parmi les 22 n'ont pas eu besoin de correction d'hypoglycémie lors des 3 interventions (78). Ainsi, les hypoglycémies étaient fréquentes dans cette étude. De plus, comme il a été mentionné précédemment, la plupart des hypoglycémies apparaissent après 45 minutes d'AP aérobie (4), donc il y aurait peut-être eu plus d'hypoglycémies si l'AP avait duré 60 minutes. Selon les résultats de cette étude, on constate que le débit basal devrait être réduit davantage à l'avance de l'AP. Riddell et al. ont testé chez 17 adultes atteints de DT1 une réduction du débit basal de 50% (R50%) et 80% (R80%) 90 minutes avant l'AP ainsi qu'une suspension (SP) de la pompe à insuline au début de l'AP lors d'une séance de 60 minutes de tapis roulant effectuée à 45 - 55% du VO_{2peak} (79). Les interventions avaient lieu en après-midi (15 h 00) 3 heures après le dernier repas. Les résultats montrent que pour la stratégie R80% la diminution de la glycémie durant l'AP était significativement moins importante comparativement aux deux autres stratégies. Les stratégies R50% et R80% ont occasionné significativement moins d'épisodes d'hypoglycémies ($< 3,9$ mmol/L) (1 participant sur 17 chacun) que la stratégie SP (7 participants sur 17) (79). Il est important de savoir que la glycémie de départ était élevée pour toutes les stratégies (R80% : 9,1; R50% : 10,6; SP : 9,1 mmol/L). Ceci pourrait ainsi expliquer le faible nombre d'hypoglycémies pour les deux stratégies de réduction. De plus, l'AP était divisé en 4 sections de 15 minutes qui étaient alternées avec 5 minutes de repos, ce qui est une pratique d'AP peu courante et ce qui pourrait diminuer les risques d'avoir une hypoglycémie puisque l'effort n'est pas maintenu durant 60 minutes consécutives. Ainsi, le pourcentage de réduction du débit basal et le moment optimal pour effectuer la réduction avant l'AP restent à déterminer.

L'utilisation d'un système de **pancréas artificiel** externe pourrait aussi être une stratégie à utiliser afin de prévenir les hypoglycémies lors de l'AP. Il y a peu d'études qui ont évalué spécifiquement

le pancréas artificiel durant l'AP, mais celles-ci ont montré une meilleure performance que les pompes à insuline même si la prévention des hypoglycémies n'a pas été atteinte (80). Étant donné qu'il y a plusieurs facteurs qui peuvent influencer la glycémie lors de l'AP, les développeurs de systèmes de pancréas artificiels externes doivent élaborer un algorithme qui s'ajuste en fonction de ces facteurs afin de prévenir les hypoglycémies. Par exemple, il faudrait que l'algorithme soit en mesure de reconnaître le type d'AP et le moment où elle débute (20). Comme mentionné précédemment, une suspension totale du débit basal au moment de débiter l'AP n'est pas suffisante pour prévenir les hypoglycémies (20, 79). Ainsi, il reste plusieurs configurations à ajuster au niveau des pancréas artificiels et, pour l'instant, l'algorithme doit être avisé lorsqu'il y a une AP qui va être effectuée (80). Il faut aussi prendre en compte que les pompes à insuline et les pancréas artificiels sont très coûteux donc ces stratégies s'appliquent seulement aux gens qui ont les moyens d'utiliser ces traitements.

Pour les patients qui utilisent les MDI comme mode de traitement, la stratégie **de réduction de la dose d'insuline** peut se faire principalement **lors du repas qui précède l'AP** afin de prévenir les hypoglycémies durant l'AP. Ils doivent donc réduire le bolus qu'ils s'injectent avant le repas et le pourcentage de réduction va dépendre, entre autres, du type, de l'intensité et de la durée de l'AP (4, 81). La **Figure 7** illustre l'ajustement de la réduction du bolus en fonction de l'AP. Par exemple, pour une AP de 60 minutes à 50% du VO_{2max} effectuée dans les 90 minutes après le repas, une réduction de 75% du bolus est recommandée (4). Ces stratégies s'appliquent aussi pour les patients utilisant un mode traitement CSII. Cependant, les réductions de bolus sont seulement appropriées lorsque l'AP est planifiée, que son intensité est prévisible et qu'elle est effectuée dans les 3 heures suivant le repas (4). Effectivement, les AP sont souvent effectuées à des moments variables, particulièrement chez les adolescents (64), et elles peuvent être difficiles à prédire. De plus, les réductions de bolus sont souvent associées à une hyperglycémie avant l'AP (82). Par exemple, si l'AP est annulée ou moins longue que prévu, la réduction d'insuline pourrait engendrer un épisode d'hyperglycémie chez les patients. Les stratégies de réduction d'insuline peuvent aussi engendrer des hyperglycémies suite à l'AP (68). Ces aspects s'appliquent aussi pour la réduction du débit basal avec les pompes à insuline.

Figure 7. Ajustement de la réduction du bolus en fonction de l'AP (4)

	Exercise duration	
	30 min	60 min
Mild aerobic exercise (~25% VO ₂ max)	-25%	-50%
Moderate aerobic exercise (~50% VO ₂ max)	-50%	-75%
Heavy aerobic exercise (70-75% VO ₂ max)	-75%	NA
Intense aerobic or anaerobic exercise (>80% VO ₂ max)	No reduction recommended	NA

Our recommendations are based on published studies.^{52,56,75,101} NA=not assessed, since exercise intensity is typically too high to be sustained for 60 min for most individuals. VO₂max=maximal oxygen consumption.

Table 3: Suggested reduction in bolus insulin dose before exercise, based on intensity of exercise, for exercise started within 90 min of consumption of the meal

Pour ces raisons, la consommation de glucides avant l'AP est souvent nécessaire (AP non planifiée, glycémie basse) et préférée par les patients étant donné qu'elle est plus pratique et demande moins d'anticipation (4, 78, 83-85). De plus, une étude faite chez 18 personnes atteintes de DT1 utilisant les MDI comme mode de traitement suggère qu'une consommation de 15 à 30g de glucides durant l'AP serait plus efficace pour prévenir les hypoglycémies qu'une réduction de 50% du bolus du repas précédent l'AP (1 heure) (86). Cependant, cette étude comporte des limites puisqu'il s'agit d'une analyse rétrospective de deux essais cliniques indépendants effectués avec un petit échantillon. La quantité de glucides nécessaire peut varier selon le type d'insulinothérapie, le moment où l'AP est effectuée (à distance ou non d'un repas), le type d'AP et la glycémie au début de l'AP (87). En ce qui concerne la glycémie au début de l'AP, les plus récentes recommandations du consensus publié dans *The Lancet* pour 60 minutes d'AP aérobie sont de consommer 10 à 20g de glucides si la glycémie est < 5,0 mmol/L et de consommer 10g si la glycémie se situe entre 5,0 et 6,9 mmol/L avant l'AP (4). De la sorte, si la glycémie de départ se situe au-dessus 7,0 mmol/L aucun apport en glucides n'est nécessaire avant l'AP. Toutefois, afin de prévenir les hypoglycémies pendant une AP aérobie de 30 à 60 minutes effectuée avec une faible concentration d'insuline, une consommation de 10 à 20g de glucides par heure est recommandée (4). Pour une AP aérobie de 60 à 150 minutes effectuée avec une faible concentration d'insuline, les mêmes auteurs recommandent un apport de 30 à 60g de glucides par heure afin de prévenir les hypoglycémies lors de l'AP et augmenter la performance physique (4). Chez les enfants et les adolescents, les recommandations du plus récent consensus (ISPAD) sont les mêmes pour l'apport en glucides selon la glycémie de

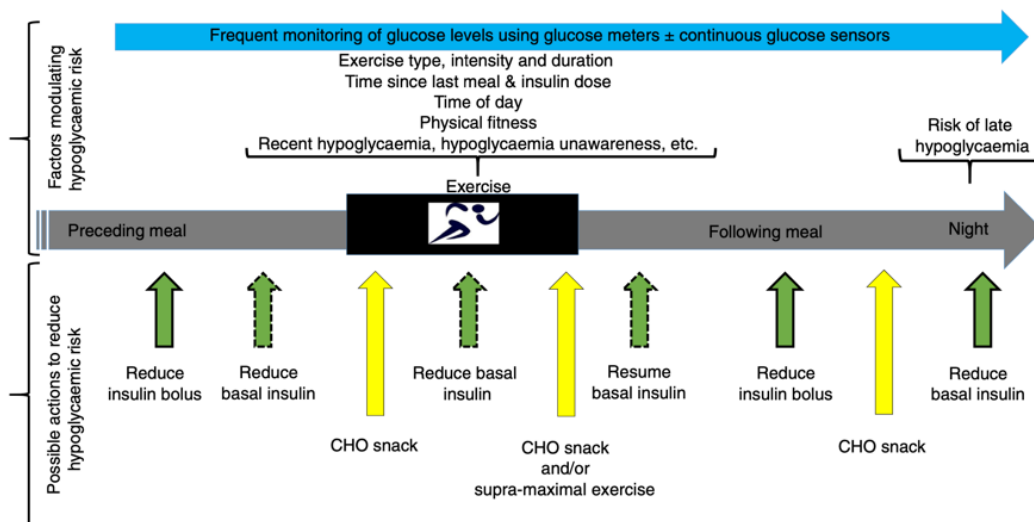
départ (64). Pour une AP aérobie d'une heure, ils recommandent un apport en glucides de 0,2 à 0,5 g/kg du poids corporel afin de prévenir les hypoglycémies et de 1g/kg du poids corporel pour une performance optimale (64).

Malgré ces recommandations, peu d'études ont évalué la quantité de glucides à consommer avant l'AP afin de prévenir les hypoglycémies durant l'AP aérobie chez les personnes atteintes de DT1. Murillo et al. (88) ont testé deux apports en glucides (0,35g ou 0,7g/kg du poids corporel) chez 18 adultes atteints de DT1 divisé en deux groupes lors d'une course de 10 km d'une durée moyenne de 55 minutes. L'apport en glucides était consommé 30 minutes avant le début de l'AP qui avait lieu 3 heures après le dernier repas. L'apport moyen en glucides était de 55,5g (groupe 0,7g/kg) et de 29,7g (groupe 0,35g/kg). La glycémie du groupe ayant consommé 0,7g/kg a significativement augmenté (+ 3,8 mmol/L) entre le début et la fin de la course tandis que la glycémie du groupe qui a consommé 0,35g/kg est restée plus stable (- 1,9 mmol/L). Il n'y a pas eu d'épisode d'hypoglycémie pour les deux groupes. Les auteurs suggèrent ainsi que le plus petit apport aide à maintenir une glycémie plus stable (88). Cependant comme il y a eu une réduction de 30% du bolus du repas avant la course cette approche combine les 2 principales stratégies : les apports en glucides et la réduction de dose de l'insuline. Il est important de noter que la glycémie de départ des deux groupes n'est pas mentionnée dans cette étude et ceci est un facteur qui influence beaucoup la glycémie lors de l'AP. Aussi, il y a seulement une mesure de la glycémie avant et après la course ce qui ne permet pas de voir la variabilité de la glycémie lors de la course. De plus, les interventions n'étaient pas randomisées et en chassé-croisé, ce qui enlève de la puissance aux résultats. Enfin, la course était effectuée à haute intensité, selon les auteurs, par des patients qui s'entraînent beaucoup alors ces apports en glucides concernent seulement cette situation. Perrone et al. (89) ont examiné deux apports en glucides chez 16 adolescents atteints de DT1 lors de 60 minutes de vélo stationnaire à 55 - 60% du VO_{2peak} afin de prévenir la diminution de la glycémie lors de AP. La séance de vélo avait lieu 3 heures après l'injection d'insuline. Les glucides étaient consommés sous la forme d'un breuvage contenant 8% ou 10% de glucides. Le calcul effectué pour déterminer la quantité de glucides à donner à chaque participant n'était pas mentionné, mais la moyenne de glucides consommés était de 53,3g (8%) et 66,5g (10%) et le poids moyen des participants de 60kg. Quatre épisodes d'hypoglycémie (< 3,3 mmol/L) sont survenus avec la solution contenant 8% de glucides suggérant que la solution contenant 10% de glucides est préférable (0 hypoglycémie) pour prévenir les hypoglycémies (89). Les auteurs de cette étude n'ont pas précisé le moment où les

glucides sont consommés ni le calcul utilisé pour déterminer le nombre de glucides à donner aux participants. Les auteurs n'ont pas mentionné non plus la capacité physique des participants et ceci peut influencer les résultats. Enfin, les hypoglycémies mentionnées étaient à partir de 3,3 mmol/L suggérant que certains participants ont probablement eu une glycémie en dessous de 4,0 mmol/L lors de l'AP.

Comme mentionné plus haut le risque d'hypoglycémie persiste après la pratique de l'AP. La gestion de ce risque est en dehors du sujet de ce mémoire. Les possibles actions sur les apports en glucides et/ou la gestion des doses d'insuline à prendre avant, pendant, mais aussi après l'AP sont résumées dans la **Figure 8**.

Figure 8. Les actions possibles afin de réduire le risque d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie relié à l'AP (90)



4.5 Limites dans la littérature pour la prise de glucides afin de prévenir une hypoglycémie lors de l'activité physique.

Il y a donc peu d'études qui ont évalué les apports en glucides à consommer avant une AP afin de prévenir les hypoglycémies. Ainsi, il y a un manque d'informations sur la quantité de glucides requise afin de maintenir la glycémie dans les cibles durant l'AP chez les patients atteints de DT1 (82). Certaines études ont plutôt évalué les apports en glucides à consommer durant l'AP lorsque la glycémie diminuait sous 7,0 mmol/L (82, 86, 91), mais ceci demande aux patients d'être attentifs

à leur glycémie pendant toute la durée de l'AP ou de se procurer un CGM avec des alarmes qui est coûteux, et ces stratégies ne remplacent pas nécessairement l'apport en glucides à consommer avant l'AP. De plus, la variété des protocoles utilisés et le faible nombre de participants inclus dans ces études font en sorte qu'il est difficile d'obtenir des recommandations quantitatives pour toutes les conditions d'AP et cela fait en sorte que les recommandations sont plus qualitatives (19). Les recommandations sont aussi souvent basées sur des études faites chez de jeunes hommes athlétiques atteints de DT1 (20). Les recommandations peuvent donc représenter un apport en glucides supérieur aux besoins de la majorité des patients et ainsi entraîner une hyperglycémie. Il n'y a donc pas de recommandations spécifiques pour les adolescents et adultes atteints de DT1 qui pratiquent des AP de façon récréative et pour la santé générale. Comme mentionné précédemment, la condition physique peut influencer la glycémie lors de l'AP, et donc l'apport en glucides requis. De plus, les recommandations pour les adultes ne prennent pas en considération le poids de l'individu et ceci peut influencer le besoin en glucides. Encore une fois, les recommandations peuvent être supérieures au besoin du patient et engendrer une hyperglycémie. Elles peuvent aussi générer une crainte de prise de poids qui va en retour limiter le désir de pratiquer de l'AP. Dans un contexte où une proportion de plus en plus importante des patients qui vivent avec le DT1 présentent un surpoids et des caractéristiques du syndrome métabolique (92) limiter les prises excessives de glucides semble important.

Afin de contrer ces problématiques, nous avons choisi d'évaluer un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel, ce qui représente 35g chez une personne avec un poids moyen de 70kg et est donc dans la limite inférieure des récentes recommandations pour une heure d'AP aérobie (30 - 60g/h) d'intensité moyenne (4). Nous avons aussi recruté un nombre similaire d'hommes et de femmes et nous n'avons pas ciblé particulièrement les athlètes pour cette étude. Dans les stratégies et recommandations actuelles, le moment avant l'AP où l'apport en glucides doit être consommé n'est pas identifié, alors les patients ne savent pas s'il est préférable de consommer les glucides 30 ou 5 minutes avant l'AP. De plus, elles ne permettent pas de savoir s'il est préférable de consommer les glucides en une seule fois ou de répartir cet apport. Une prise unique de l'apport en glucides pourrait entraîner une hyperglycémie transitoire tandis que la répartition de ce même apport pourrait être associée à un meilleur contrôle de la glycémie durant l'AP.

Chapitre 5 – Hypothèse et objectif

5.1 Hypothèse

Un apport en glucides réparti durant la période d'AP, va être plus efficace pour maintenir la glycémie dans la cible glycémique qu'un apport en glucides identique, mais pris en une seule fois avant une AP aérobie d'intensité moyenne et d'une durée de 60 minutes.

5.2 Objectif

Comparer l'efficacité de 2 stratégies d'apport en glucides comprenant la même quantité de glucides, mais avec une distribution temporelle différente, afin de maintenir la glycémie dans les cibles durant l'AP chez des adolescents et adultes atteints de DT1 utilisant les MDI comme mode de traitement.

5.3 Contribution de l'étudiant

Cette étude fut mon principal projet de maîtrise. Lorsque j'ai débuté avec l'équipe du Dr Rémi Rabasa-Lhoret, le protocole de recherche avait été rédigé et l'accord du comité d'éthique obtenu. Les 3 premiers participants avaient été recrutés alors j'ai donc pu m'impliquer dans les visites d'admission et interventions pour ensuite rapidement effectuer celles-ci moi-même après avoir effectué les formations requises. J'ai fait une revue de la littérature afin de bien maîtriser la matière concernant le DT1 et l'AP. J'ai recruté la majorité des participants de l'étude (25/33) et assisté ou effectué l'ensemble des visites d'admissions et interventions. J'ai aussi fait la saisie et la vérification de données et analysé une partie de celles-ci. J'ai rédigé l'article *Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during physical activity in adolescents and adults with type 1 diabetes* et soumis celui-ci à la revue *Diabetes & Metabolism* puis à *Diabetes Care* et enfin à la *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. Malheureusement l'article ayant été refusé, nous sommes rendus à la quatrième soumission de l'article à la revue *Nutrition, Metabolism and CardiovascularDiseases*.

En parallèle à l'avancement de ce projet de recherche, j'ai contribué comme deuxième auteur à l'article *Association Between Body Composition and Blood Glucose During Exercise and Recovery in Adolescent and Adult Patients With Type 1 Diabetes* publié dans *Canadien Journal of Diabetes*. J'ai aussi effectué un second projet de recherche visant à évaluer l'efficacité d'apports en glucide

afin de prévenir les hypoglycémies lors de sports collectifs chez les enfants et adolescents atteints de DT1 lors d'un camp de vacances. J'ai rédigé le protocole de recherche, obtenu l'accord du comité d'éthique et effectué les interventions avec l'aide de deux stagiaires lors de l'été 2019. J'ai aussi effectué une grande partie de la saisie de données et nous attendons présentement les analyses de notre biostatisticienne. C'est pourquoi je ne présente pas ce projet dans le présent mémoire.

Chapitre 6 – Méthodologie

6.1 Design de l'étude et participants

Afin de répondre à cet objectif, nous avons conduit une étude d'intervention randomisée de type chassé-croisé à l'Institut de Recherches Cliniques de Montréal (IRCM). Le protocole de recherche a été approuvé par le comité d'éthique de l'IRCM et tous les participants ont signé le formulaire de consentement au début de l'étude. Pour les adolescents, le consentement a été obtenu par les parents ou tuteurs légaux et l'adolescent. Les participants adultes ont été recrutés à la clinique de l'IRCM et à l'aide de publicités sur les réseaux sociaux de Diabète Québec et de l'IRCM. Les participants adolescents ont été recrutés à la clinique de diabète du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine et à l'aide de publicités sur les réseaux sociaux de Diabète Québec et de l'IRCM. Trois visites par participant étaient prévues à l'IRCM pour cette étude. La première visite visait à confirmer l'éligibilité du participant. Durant cette visite, le participant rencontrait un endocrinologue afin de s'assurer qu'il respectait bien les critères d'inclusion et d'exclusion. Ceux-ci sont présentés dans le **Tableau 1**. Un examen médical et un électrocardiogramme de repos étaient également réalisés.

Tableau 1. Critères d'inclusion et d'exclusion de l'étude

Critères d'inclusion	Critères d'exclusion
Adultes : Homme et femmes ≥ 18 ans Adolescents : Garçons et filles entre 14 et 17 ans	Complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie) cliniquement significatives
Avoir un diagnostic clinique de diabète de type 1 ≥ 1 an.	Récent (< 3 mois) événement macrovasculaire (ex : chirurgie cardiaque)
Adultes : HbA1c $\geq 10,5\%$ (test effectué il y a moins de 2 mois)	Anémie et/ou hémogramme anormale
Adolescents : HbA1c $\geq 10,5\%$ (test effectué il y a moins de 3 mois)	Grossesse
	Épisode d'hypoglycémie sévère lors des deux semaines avant la visite d'admission
Utilisation du mode de traitement MDI (Schéma basal-prandial)	Autre maladie médicale grave susceptible d'interférer avec la participation à l'étude
	Utilisation d'une pompe à insuline comme mode de traitement
	Utilisation de médicaments ayant un effet sur la fréquence cardiaque (par exemple bêta-bloquants)

6.2 Collecte de données

6.2.1 Visite d'admission

Une fois que l'éligibilité du participant était confirmée, les données suivantes étaient collectées lors de la visite d'admission :

- Insulinothérapie (dose des 3 derniers jours, type d'insuline utilisée, ratio, facteur de correction);
- Pression artérielle au repos (mesurée avec un tensiomètre automatique en position assise après 5 minutes de repos et à partir de la moyenne de 3 mesures distancées de 3 minutes);
- Poids (mesuré avec une balance calibrée au 0,1 kg près, participant sans souliers et vêtu d'une jaquette d'hôpital);
- Taille (mesurée sans souliers avec un stadiomètre au 0,1 cm près après l'inspiration du participant)
- IMC (calculé avec le poids et la taille (kg/m^2));
- Tour de taille (mesurée avec un ruban à mesurer (Gulick II) au 0,1 cm près au-dessus de la crête iliaque et avec la moyenne de 3 mesures);
- Composition corporelle (mesurée avec un iDXA – *intelligent Dual X-Ray Absorptiometry*).

La consommation maximale d'oxygène ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) des participants était aussi mesurée lors de la visite d'admission avec un test à l'effort progressif et adapté sur un ergocycle (Ergoline 900, Germany chez les adultes ou Lode Corival Cpet, Netherlands chez les adolescents) jusqu'à l'épuisement volontaire (93-95). Durant les deux premières minutes du test, les participants restaient statiques sur l'ergocycle afin de mesurer les valeurs (tension artérielle, fréquence cardiaque, échelle de Borg et gaz expiré) au repos. Ensuite, il y avait une minute d'échauffement (40 watts) pour les adultes et 4 minutes (2 minutes à 25 watts puis 2 minutes à 50 watts) pour les adolescents. Puis, la résistance était augmentée de 10, 15, 20 ou 25 watts chaque minute pour les adultes selon leur forme physique et le jugement de l'investigateur. Pour les adolescents, la résistance était augmentée de 25 (< 160cm) ou 40 watts (> 160 cm) toutes les deux minutes selon leur taille. Lors du test, les gaz expirés étaient analysés à travers une chambre de mélange avec une station cardiorespiratoire (Moxus, AEI Technologies Inc, Bastrop, Texas, USA). La $\text{VO}_{2\text{peak}}$ était déterminée avec la valeur moyenne sur 30 secondes la plus élevée pendant le test.

Les participants recevaient aussi une formation donnée par une infirmière afin de bien maîtriser l'utilisation du CGM (Dexcom, G4™). Celui-ci était utilisé lors des interventions afin de mesurer la glycémie en continu. La **Figure 9** (p.38) résume la visite d'admission et les interventions.

6.2.2 Visites d'intervention

Les participants effectuaient deux interventions et la seule différence entre les deux séances était la stratégie d'apport en glucides utilisée. Les deux stratégies d'apports en glucides (jus de pomme) sont composées de 0,5g/kg du poids corporel. La stratégie de prise unique (PU) était consommée au complet 5 minutes avant le début de l'AP. La stratégie de prise répartie (PR) était consommée de la façon suivante : 40% 5 minutes avant le début de l'AP et 30% à la 20^e et 40^e minute de l'AP. Une randomisation par blocs était utilisée pour déterminer l'ordre de la stratégie utilisée. Les interventions étaient séparées d'un minimum de 3 jours et un maximum de 42 jours devait séparer la visite d'admission et la dernière intervention.

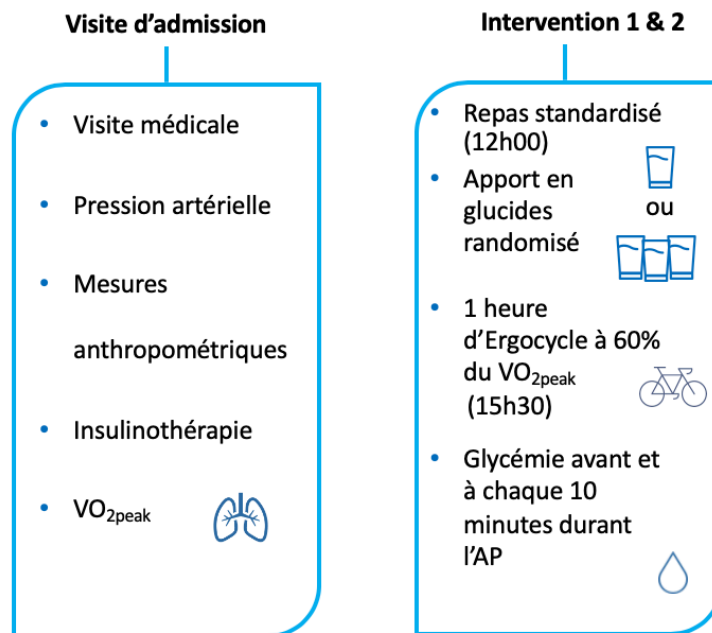
Le jour des interventions, les participants consommaient un dîner standardisé à 12 h 00. Le dîner était composé de 50g de glucides (~27g de protéines, ~14g de lipides) pour les femmes et de 60g de glucides (~36g de protéines, ~27g de lipides) pour les hommes. Les participants s'injectaient un bolus d'insuline selon leur ratio habituel. Autrement dit, aucune réduction de dose d'insuline n'était effectuée. Après le repas, les participants devaient s'abstenir de consommer de la nourriture et de la caféine à l'exception de glucides pour corriger une hypoglycémie au besoin. Il était aussi demandé aux participants de ne pas pratiquer d'AP d'intensité moyenne à élevée dans les 24 h qui précédaient les interventions.

À 14 h 00 les participants se présentaient à l'IRCM et une glycémie capillaire (GC) (Contour Next™, USB) était effectuée à 14 h 30. Si un participant adulte avait une GC entre 4,0 et 5,0 mmol/L, celui-ci consommait 16g de glucides (4 comprimés de Dex 4™). Si un participant adolescent avait une GC entre 4,0 et 6,0 mmol/L, il consommait une barre tendre contenant 15g de glucides, 5g de fibre, 5g de protéine et 10g de lipides puisque nous avons constaté chez ceux-ci que lorsque la glycémie n'était pas suffisamment élevée avant l'AP, leur glycémie descendait de façon trop importante lors de l'AP avec un risque plus majeur d'hypoglycémie. Dans tous les cas, si la GC était < 4,0 mmol/L le participant consommait 16g de glucides toutes les 15 minutes jusqu'à ce que l'hypoglycémie soit corrigée. Par la suite, les ajustements tout juste mentionnés (16g, barre tendre) s'appliquaient si la glycémie se trouvait dans ces valeurs.

À 15 h 25 une GC était effectuée et la stratégie d'apport en glucides (PU ou PR) était donnée au participant si la GC était $> 4,0$ mmol/L pour les adultes et $> 5,0$ mmol/L pour les adolescents. Nous avons visé à ce que la glycémie avant l'AP soit entre 5,0 et 15,0 mmol/L pour assurer la sécurité de la glycémie durant l'intervention chez les adolescents. Si la GC se situait en dessous de ces valeurs, 16g de glucides était donné au participant toutes les 15 minutes jusqu'à ce que la GC soit au-dessus des valeurs pour un maximum de 3 ajustements sinon l'intervention était annulée et reportée. Ces apports en glucides ne modifiaient pas la quantité de glucides utilisée pour la stratégie à appliquer.

L'AP débutait à 15 h 30 étant donné que les gens pratiquent souvent les AP en après-midi. Les participants effectuaient 60 minutes d'ergocycle à 60% de leur VO_{2peak} , ce qui représente une AP aérobie à intensité moyenne. Durant l'AP, la glycémie était mesurée à partir du CGM et d'une GC à toutes les 10 minutes. La fréquence cardiaque (RS800cx, PolarTM), la perception d'effort (échelle de Borg pour les adultes et OMNI pour les adolescents) ainsi que la vitesse de pédalage étaient notées toutes les 10 minutes. Durant l'AP, si la GC se situait entre 3,3 et 4,0 mmol/L et que le participant ne ressentait pas de symptômes, celui-ci décidait s'il voulait prendre une correction (16g de glucides). Si la CG était $< 3,3$ mmol/L 16g de glucides était donné toutes les 15 minutes jusqu'à ce que la GC soit $> 3,3$ mmol/L. L'AP était arrêtée durant 10 minutes si le participant demandait une pause due aux symptômes ou si la GC était $< 3,0$ mmol/L. À 16 h 30, une période de récupération d'une heure commençait et la glycémie était mesurée à partir du CGM et d'une GC toutes les 20 minutes. Durant cette période, si la GC était $< 4,0$ mmol/L 16g de glucides était donné toutes les 15 minutes jusqu'à ce que la GC soit $> 4,0$ mmol/L. À 17 h 30, le participant était dispensé si la GC était $> 4,0$ mmol/L et une collation était donnée s'il devait conduire un véhicule et que la GC était $< 5,0$ mmol/L.

Figure 9. Résumé de la visite d'admission et des interventions



6.2.3 Analyses statistiques

Les données ont été présentées comme des données numériques, des pourcentages, des moyennes (SD) ou médianes (IQR). Les données de GC ont été interpolées à la minute à partir des mesures prises aux 10 minutes. Avec ces données nous avons calculé le pourcentage de temps dans les cibles glycémiques, le pourcentage de temps en hyperglycémie et en hypoglycémie, les tendances glycémiques (augmentation ou diminution) et la moyenne glycémique. Les variables continues des deux stratégies d'apport en glucides (PU et PR) ont été comparées en utilisant un modèle multivarié linéaire à effet mixte avec le type de stratégie, la période de temps où les données ont été enregistrées et la séquence des stratégies pour un sujet comme effets fixes et le sujet imbriqué dans une séquence comme effet aléatoire. Une approche de rééchantillonnage *bootstrap* a été utilisée pour estimer la valeur de p pour chaque paramètre du modèle. Les valeurs P bilatérales $< 0,05$ ont été considérées comme statistiquement significatives. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel SAS version 9.4 (SAS Institute, Cary, Caroline du Nord).

L'issue primaire était le pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques (4,0 - 10,0 mmol/L), mesuré avec la GC, durant l'AP (60 minutes) combiné avec la période de récupération (60 minutes).

Les issues secondaires pour la période d'AP uniquement (60 minutes) et pour la période d'AP combinée avec la période de récupération (120 minutes) étaient les suivants :

- Pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques mesuré avec la GC (période d'AP uniquement) et CGM;
- Pourcentage de temps passé < 4,0 mmol/L mesuré avec GC et CGM;
- Pourcentage de temps passé > 10,0 mmol/L mesuré avec GC;
- Augmentation de la glycémie (valeur de début d'AP – valeur maximale) mesurée avec CG et CGM;
- Diminution de la glycémie (valeur de début d'AP – valeur minimale) mesurée avec CG et CGM;
- Nombre de participants avec une glycémie < 4,0 et < 3,5 mmol/L occasionné par l'AP mesurée avec GC;
- Nombre de participants ayant eu besoin d'une correction (16g de glucides) pour une hypoglycémie;
- Nombre d'hypoglycémies pour lesquelles une correction (16g de glucides) était requise;
- Temps moyen (minutes) avant l'apparition de la première hypoglycémie durant l'AP;
- Moyenne glycémique et écart-type mesurés avec GC et CGM.

Chapitre 7 : Résultats

Les résultats du projet décrit précédemment sont présentés dans ce mémoire sous forme d'article soumis à *Nutrition, Metabolism and CardiovascularDiseases*.

Les résultats préliminaires de ce projet ont été présentés par présentation oralement :

- ANZOS-ASLM-ICCR 2019, 16-18 octobre 2019, Sydney, (Australie)
- Journée de la recherche 2019 du département de médecine de l'Université de Montréal. 15 mai 2019, Montréal (Canada).
- Journée de la recherche des cycles supérieurs en nutrition 2019, 26 avril 2019, Montréal (Canada).
- Congrès annuel 2019 de la société francophone du diabète, 26-29 mars 2019, Marseille (France).
- 2e Forum scientifique de l'IRCM, 7-8 juin 2018, Sainte-Adèle (Canada)

Les résultats préliminaires de ce projet ont été présentés par affiche :

- *Annual Scientific Meeting Montreal Diabetes Research Center*, 2020, 2019, 2018, Montréal (Canada).
- Réunion scientifique annuelle de la SQLNM, du réseau CMDO et du Congrès COlosSus, 2019, 2018, Magog (Canada).
- *Diabetes Canada/CSEM Professional Conference and Annual Meetings* 2018, 11-13 octobre 2018, Halifax (Canada).
- Journée de la recherche des cycles supérieurs en nutrition 2018, 27 avril 2018, Montréal (Canada).

Comparison of two carbohydrate intake strategies to improve glucose control during physical activity in adolescents and adults with type 1 diabetes

Lucas Goulet-Gélinas.M. Sc.1,2,; Marie-Béatrice Saade. MD.1,3; Corinne Suppère.M. Sc.1; Andréanne Fortin. M Sc.1,2; Virginie Messier M. Sc.1; Nadine Taleb. MD, M. Sc.1; Sémah Tagougui.1,2,; Azadeh Shohoudi. Ph. D.4; Laurent Legault. MD. 5; Mélanie Henderson. MD, Ph. D.3,6; Rémi Rabasa-Lhoret. MD, Ph. D. 1,2,7

1 Montreal Clinical Research Institute(IRCM), 110 avenue des Pins Ouest, Montréal, Québec, Canada

2 Department of nutrition, Faculty of Medicine, Université de Montréal, 2405 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montréal, Quebec, Canada

3 Research Center of Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, 3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada

4 Altasciences, 1200 avenue Beaumont, Montréal, Québec, Canada

5 McGill, Division of Endocrinology, 845 rue Sherbrooke Ouest, Montreal, Quebec, Canada

6 Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Université de Montréal, 3175 chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada

7 Montreal Diabetes Research Center & Endocrinology division, 900 rue Saint-Denis, Montreal, Quebec, Canada

Abstract

Objective: To compare the efficacy of two carbohydrate (CHO)-intake strategies, same total amount but different distribution timing, to maintain glucose levels in the target range (4.0 – 10.0 mmol/l) during physical activity (PA) in people with type 1 diabetes treated with multiple daily injections.

Research design and methods: An open, randomized, crossover study in 33 participants (21 adults; 12 adolescents). Participants practiced 60-min PA sessions (ergocycle) at 60% VO_2 peak 3.5 hours after lunch comparing an intake of 0.5 g of CHO per kg of body weight applied in a pre-PA single CHO-intake (SCI) or in a distributed CHO-intake (DCI) before and during PA.

Results: Hypoglycemia (<4.0 mmol/L) occurred in 4 participants (12%) with SCI compared to 6 participants (18%) for DCI ($P = 0.42$). A non-significant favorable trend was observed with the DCI during PA for: percentage of time glucose spent in the target range (SCI: $75 \pm 35\%$; DCI: $87 \pm 26\%$; $P = 0.12$), percentage of time glucose spent >10.0 mmol/L (SCI: $18 \pm 33\%$; DCI: $7 \pm 23\%$; $P = 0.11$) and mean glucose levels (SCI: 7.6 ± 2.7 mmol/L, DCI: 6.6 ± 2.0 mmol/L; $P = 0.12$). Glucose levels increased more during PA with the SCI (1.1 ± 1.3 mmol/L) than with the DCI (0.5 ± 0.7 mmol/L) ($P=0.01$).

Conclusions: In people living with type 1 diabetes, for a 60-min unplanned moderate aerobic PA in the post-absorptive condition, a 0.5g/kg CHO-intake is associated with a low hypoglycemic risk. No clinically significant difference was observed between the SCI and the DCI strategies.

Abbreviation: CHO: carbohydrate, PA: physical activity, T1D: type 1 diabetes, SCI: single carbohydrate intake, DCI: distributed carbohydrate intake, MDI: multiple daily injections, CGM: continuous glucose monitoring, CBG: capillary blood glucose.

Keywords: type 1 diabetes, physical activity, carbohydrate intake, glycemic control & hypoglycemia.

Introduction

For adults and adolescents living with type 1 diabetes regular physical activity (PA) is associated with various health benefits and associated with a lower risk of premature all-cause mortality (1-5). Despite all these potential benefits, both adolescents (2) and adults (6) are less active than their peers without type 1 diabetes. Sedentary lifestyle could contribute to the increase in cardiometabolic risk factors observed in patients living with type 1 diabetes (7-9). Their main barrier for practicing PA is the fear of hypoglycemia (10, 11). Indeed, hypoglycemia is frequent and observed during and after PA, especially for prolonged aerobic PA performed at low to moderate intensity (1, 12). The principal cause of hypoglycemia during PA is the inability of these patients to reduce insulin levels as observed in subjects without type 1 diabetes (13). To reduce hypoglycemia during PA, meal-bolus or basal insulin reduction or/and carbohydrate (CHO)-intake (14) are recommended when PA exceeds 30-min (1, 15). CHO-intake is needed if pre-PA glucose level is below a certain threshold and could be the only option (e.g., unplanned PA) or the preferred option as it requires less planning and insulin adaptation (1, 15-18). This might be particularly relevant in adolescents who have a variable PA schedule and in patients using multiple daily injections (MDI) because they don't have the pump insulin basal rate reduction option.

Few studies have tested the amount of CHO-intake needed before PA to improve glucose control in adults and adolescents with type 1 diabetes. In combination with a pre-PA 30% meal-bolus reduction, Murillo et al. (19) tested 0.7g/kg or 0.35g/kg CHO taken 30-min before the start of a 10km run in 18 adults with type 1 diabetes. Glucose levels increased significantly in the 0.7g/kg group (from 8.0 to 11.7 mmol/L), while in the 0.35g/kg group, glucose levels remained more stable (10.8 to 9.0 mmol/L). In the recently published international recommendation, the amount of CHO-intake should mainly be based on pre-PA glucose level but also on the duration, type and intensity of the PA and estimated insulin on board (1). At PA onset, a 10 to 20g CHO intake is advised if glucose level is below 7 mmol/L and PA should not be started if glucose level is < 5 mmol/L (1). For 1-hour or more of low to moderate intensity aerobic PA undertaken under low insulin concentration, a 30-60g of CHO per hour is recommended to prevent hypoglycemia and enhance performance (1). These recommendations don't take in consideration the individual's body weight and are largely driven from evidence established with athletes who usually require higher amounts of CHO. This could result in an excessive caloric

intake and could lead to hyperglycemia during PA. In order to counter these gaps, we opted for a 0.5g/kg/h ratio, which represents 35g in an average person of 70kg and is at the lower range of current recommendation (30-60g/h). In addition to CHO amount, the timing of consumption could also impact glucose control during PA. Then, the optimal timing of CHO-intake remains to be determined both in adolescents and adults. Taking CHO as a single dose before PA could potentially induce transient hyperglycemia, while the same amount of CHO distributed during PA could be associated with a better glycemic profile and possibly offer a reduction of hypoglycemic risk during PA. Consequently, the objective of this study was to compare the efficacy of two CHO-intake strategies, same total amount but different distribution timing, to maintain glucose levels in the target range (4.0 – 10.0 mmol/l) during PA in adolescents and adults with type 1 diabetes treated with MDI.

Research design and methods

Study Design and participants

This was an open, randomized, crossover study to compare two CHO-intake strategies to improve glucose control during PA in adolescents (14 to 17 years old) and adults with type 1 diabetes treated with MDI using a basal long acting analogs combined with a rapid acting analogs.

Inclusion criteria were: 1) diagnosis of type 1 diabetes for at least 1 year, 2) age \geq 14 years old, 3) use of MDI with basal-bolus insulin regimen and 4) HbA1c \leq 10.5%.

Exclusion criteria were : 1) clinically significant microvascular complications (nephropathy “estimated glomerular filtration rate below 40 ml/min”, severe neuropathy or proliferative retinopathy), 2) recent “< 3 months” acute macrovascular event, 3) severe hypoglycemic episode within two weeks of screening, 4) use of medications with an effect on heart rate, 5) severe uncontrolled asthma or heart disease or orthopedics limitations likely to interfere with their ability to complete the PA sessions, 6) ongoing pregnancy and 7) abnormal blood panel (e.g. significant anemia, abnormal TSH, etc.). Adults were recruited from the diabetes clinics of the Clinical Research Institute of Montreal and adolescents from Sainte-Justine University Hospital Center. Research Ethical Committees of the two centers approved the study conducted according to the Helsinki declaration. Written informed consents were signed by all participants or their caregivers. A block-balanced randomization was used to determine the order of the interventions.

Procedures and interventions

Medical data, last HbA1c level and anthropometric measures were collected during the admission visit. Records of total daily insulin dose over the past 3 days were obtained by asking participant. Participants received training by a nurse on how to use a continuous glucose monitoring system (CGM) (Dexcom G4 Platinum, San Diego, CA).

Peak oxygen consumption (VO_{2peak}) was evaluated for each participant using a graded exercise test adapted (20-22) on an ergocycle (Ergoline 900, Germany for adults and Lode Corival Cpet 2015, Netherlands for adolescents) until voluntary exhaustion, with the power output being increased by 10, 15, 20 or 25 watts every minute for adults and 25 or 40 Watts every two minutes for adolescents. During the test, expired gas samples were analyzed through a mixing chamber using a Moxus (AEI Technologies Inc, Napierville, USA) cardiorespiratory test station. VO_{2peak} was determined as the highest 30-sec average value obtained during the test.

Each participant underwent two separate interventions which differed only by the CHO-intake strategy. Both CHO-intake strategies were weight-based and consisted of 0.5g of CHO (Apple juice, Oasis (Quebec, Canada)) per kilogram of body weight. In the single CHO-intake strategy (SCI), the whole juice was consumed 5 min prior to PA. In the distributed CHO-intake strategy (DCI), the juice was distributed with 40% consumed 5 min before PA, then 30% at 20 min and 30% at 40 min of PA.

Participants were instructed to avoid moderate to high intensity PA and to refrain from alcohol consumption in the preceding and same day of an intervention. They were asked to insert the CGM at least 24 hours before each intervention. On the day of the intervention visit, participants had a standardized lunch (50g of CHO for females and 70g of CHO for males) at 12:00 and were asked not to eat afterwards (except for hypoglycemia correction) and not to consume caffeine. Participants arrived at IRCM at 14:00 and capillary blood glucose (CBG) level (Contour Next USB, Contour Next) was obtained at 14:30 to ensure a CBG >5.0 mmol/l for adults and >6.0 mmol/L for adolescents. For adults, if the CBG was between 4.0 to 5.0 mmol/L, 16g of CHO (Dex 4) was given. For adolescents, if the CBG was between 4.0 to 6.0 mmol/L, a snack bar composed of 15g CHO, 5g fibers, 5g proteins, and 10g lipids were given. For all participants, if CBG was <4.0 mmol/L 16g of CHO was given with a repeated CBG and CHO-intake after 15 min until correction (<4.0 mmol/L) then the adolescents consumed the snack bar if CBG was

between 4.0 to 6.0 mmol/L.

At 15:25, CBG was measured again, and the corresponding CHO-intake strategy was given if CBG was >4.0 mmol/L for adults and >5.0 mmol/L for adolescents. If CBG values were under these ranges, 16g of CHO were given and repeated every 15 min until ranges were reached. If more than 3 treatments were required before PA onset the intervention was cancelled and rescheduled. The CHO-intake strategy randomized for an intervention was not modified or affected by any pre-PA CHO intake.

At 15:30, a 60-min PA on the ergocycle at 60% VO_{2peak} (continuous moderate intensity) was started. CBG and CGM value were measured at the start of PA and then every 10-min until its end. At 16:30, PA was completed and CBG and CGM were monitored every 20- min during the recovery period for one hour. At 17:30, the participant was discharged or monitored until CBG was > 4.0 mmol/L.

Safety measures

Hypoglycemia correction with 16g CHO was applied for all CBG < 3.3 mmol/L or upon patient's decision for CBG between 3.3 and 4.0 mmol/L, with a repeated treatment every 15 min until correction (> 3.3 mmol/L). The PA was stopped for 10-min if the CBG was < 3.0 mmol/L. Then, PA was resumed when CBG was > 4.0 mmol/L to complete a total of 60-min. After PA, hypoglycemia was treated if CBG was < 4.0 mmol/L.

Outcomes

The primary outcome was the percentage of time with CBG levels spent in target range (4- 10 mmol/L) during PA period and the following 1st hour. The following secondary outcomes were calculated based on CBG and on CGM data separately: percentage of glucose levels spent in target range, percentage of time spent < 4.0 mmol/l, maximal decrease and increase of glucose levels, mean glucose level and standard deviation values during PA and for the PA period and the following 1st hour. Additional outcomes were calculated using only CBG values: number of participants with PA-induced hypoglycemia < 4.0 mmol/l and < 3.5 mmol/l, number of participants requiring an oral treatment for hypoglycemia, total number of hypoglycemia episodes requiring treatment, mean time (minutes) to the first hypoglycemic event during PA,

percentage of time with CBG spent > 10 mmol/l. All outcomes were calculated and reported.

Statistical Analysis

To compare the efficacy of two CHO-intake strategies to maintain glucose levels in the target range during PA in adults and adolescents with type 1 diabetes, the sample size calculation was performed such that 20% mean difference in the primary endpoint between the two CHO-intake strategies which is considered clinically significant would be detected. In some previous study (23), the percentage of time of CBG spent between 4.0-10.0 mmol/L varies from 3.3% to 100% and the estimated standard deviation (SD) in the sample was 26%. A common estimate accepted for SD is defined by range/4 when data are normally distributed (23). For this study therefore, we assumed the SD to be approximately 24. At 5% two-sided significance level and with a power of 90%, a minimum sample size of 33 would be needed under a paired t-test. Recruitment was carried on to ensure at least 33 participants completed the trial.

Following study completion, the full collected data were analyzed and presented as follow: Continuous variables were expressed as mean \pm SD or median and interquartile range (IQR; 25th-75th percentile), based on normality of distribution. Categorical variables were presented as frequencies and percentages. Continuous outcomes were compared among different CHO-intake strategies (SCI vs DCI) using a random effect linear mixed model with period the outcome recorded, the sequence of strategies for the subject and strategy related to the outcome as fixed effects and subject effect nested in sequences as the random effect. The effect of study strategies on the categorical outcomes was assessed through a random effect generalized linear mixed model, with logit link function for count outcomes and log link function (assuming a Negative Binomial distribution to account for zero- inflation) for count outcomes. Time to event (such as hypoglycemia) was analyzed using a random effect generalized linear mixed model with log link function (assuming a Gamma distribution). A bootstrap resampling approach was employed to estimate the 95% confidence interval and p-value for each parameter in the model to obtain robust parameter estimate without the need for distributional assumptions to hold. In this approach, 500 samples with replacement have been taken from the original study sample. Two-tailed P-values <0.05 were considered statistically significant. All analyses were performed using SAS software version 9.4 (SAS Institute, Cary, North Carolina).

Results

Forty participants were initially enrolled but 4 dropped out after the admission visit and 3 dropped out after completing only one intervention due to time constraints, no longer met the admission criteria and loss of interest in participating in the study. The characteristics of participants are shown in **Table 1** and the flow chart of recruitment and study completion as supplementary material **Fig. A.1**.

Table 1. Baseline characteristics of study participants (n = 33)

Characteristic	Adults (21)	Adolescents (12)	Min–Max (33)
Gender (M/F)	12/9	6/6	
Age (years)	43 ± 14	15 ± 1	14–68
Body mass index (kg/m ²)	25.7 ± 4.3	23.6 ± 3.5	17.4–32.7
HbA _{1c} (mmol/mol)	56.7 ± 11.2	70.0 ± 11.2	54.1–79.2
HbA _{1c} (%)	7.3 ± 1.0	8.6 ± 1.0	7.1–10.5
Duration of diabetes (years)	20 ± 14	6 ± 4	1–42
Total daily insulin dose (U/kg)	0.64 ± 0.22	0.93 ± 0.26	0.29–1.34
VO _{2peak} (mlO ₂ ·Kg ⁻¹ ·min ⁻¹)	28.3 ± 8.7	34.9 ± 9.8	16.4–50.5

Values are presented as means ± SD and Min–Max. VO_{2peak}, Peak oxygen uptake

CBG data before PA

Out of the 33 participants, four required CHO (16g) in order to have their CBG in target (adults: >4.0; adolescents: >5.0 mmol/L) 5-min prior to PA with SCI and two participants with DCI. One adolescent required more than one CHO correction for both strategies (SCI: 2; DCI: 3). The mean CBG values at PA onset did not differ between the 2 strategies (SCI: 7.8 ± 2.7; DCI: 7.3 ± 2.2 mmol/L; P = 0.38) (Table 2).

CBG data during PA period and the following 1st hour

The percentage of time of CBG levels spent in target range during PA period and the following 1st hour was not different between the two strategies (SCI: 81 ± 31; DCI: 86 ± 25; P = 0.37). There was no significant difference between the two strategies regarding outcomes during this period; though, there was a favorable trend with DCI for the percentage of time spent > 10 mmol/L (SCI: 15 ± 30; DCI: 8 ± 24; P = 0.28) (**Table 2**).

CBG data during PA period

A non-significant favorable trend, based on CBG data, was observed during PA period with DCI for several endpoints: percentage of time spent in the target range (SCI: $75 \pm 35\%$; DCI: $87 \pm 26\%$; $P = 0.12$), percentage of time spent >10.0 mmol/L (SCI: $18 \pm 33\%$; DCI: $7 \pm 23\%$; $P = 0.11$), mean glucose level (SCI: 7.6 ± 2.7 mmol/L; DCI: 6.6 ± 2.0 mmol/L; $P = 0.12$). Hypoglycemia necessitating CHO treatment occurred in six participants under SCI and in seven participants under DCI ($P = 0.51$). For one participant in both strategies, we had to stop the PA for 10-min because the CBG was < 3.0 mmol/L. Then, PA was resumed when CBG were > 4.0 mmol/L to complete the total of 60-min. The delta of CBG (max value – onset value) increased more with SCI (1.1 ± 1.3 mmol/L) than with DCI (0.5 ± 0.7 mmol/L) ($P=0.01$). The variability of CBG was higher with SCI (0.91 ± 0.49 mmol/L) than with DCI (0.68 ± 0.43 mmol/L) ($P = 0.04$). A comparison of CBG outcomes for the 2 strategies during PA and PA period and the following 1st hour is presented in Table 2. Fig. 1 shows the CBG profile during PA period and the 1st hour following PA.

Table 2. Comparison of the two strategies during PA and PA period and the following 1st hour. Data based on CBG (n = 33)

Outcome	During PA		P-value	During PA + 1-hour		P-value
	SCI	DCI		SCI	DCI	
Number of participants requiring CHO 5 min prior to PA / total corrections given	4/5	2/4				
CBG at PA onset (median) (mmol/L)	7.8 ± 2.7	7.3 ± 2.2	0.38			
% of time between 4-10 mmol/L*	75 ± 35	87 ± 26	0.12	81 ± 31	86 ± 25	0.37
% of time > 10 mmol/L*	18 ± 33	7 ± 23	0.11	15 ± 30	8 ± 24	0.28
% of time < 4 mmol/L*	6 ± 18	6 ± 16	0.90	4 ± 10	5 ± 12	0.58
Mean glucose level (mmol/L)*	7.6 ± 2.7	6.6 ± 2.0	0.12	7.2 ± 2.4	6.8 ± 2.0	0.50
Maximal increase of glucose level (mmol/L) (max value – onset value)*	+1.1 ± 1.3	+0.5 ± 0.7	0.01	+1.4 ± 1.4	+1.2 ± 1.3	0.32
Maximal decrease of glucose level (mmol/L) (min value – onset value)*	-2.0 ± 1.7	-1.7 ± 1.4	0.48	-2.2 ± 1.9	-1.9 ± 1.5	0.44
Number of participants with < 3.5 mmol/L	4	4	1.0	4	5	0.71
Number of participants with < 4.0 mmol/L	4	6	0.42	6	9	0.32
Number of participants requiring treatment for hypoglycemia	4	5	0.71	6†	9‡	0.37
Total number of hypoglycemia episodes requiring treatment	6	7	0.51	8†	13‡	0.26
Mean time (minutes) to the first hypoglycemic event	27.5 ± 17	33.3 ± 18	0.91			
SD (mmol/L)	0.91 ± 0.49	0.68 ± 0.43	0.04	1.08 ± 0.52	0.89 ± 0.5	0.14

P-value < 0.05 is regarded as significant. Values is presented as means ± SD. PA, Physical activity; CHO, carbohydrate. * CBG values were interpolated at 1-min intervals for these outcomes † One adolescent had 3 hypoglycemia during PA ‡ One adolescent had 4 hypoglycemia events correction (3 during PA and 1 in the following hour) and another adolescent had 2 hypoglycemia (1 during AP and 1 in the following hour). SCI: single CHO-intake; DCI: distributed CHO-intake.

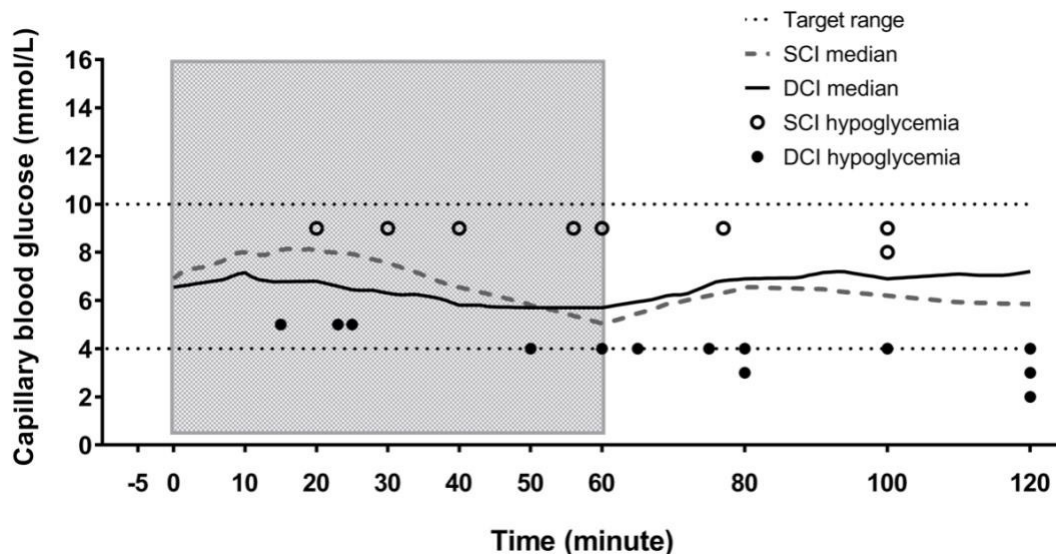


Fig. 1 CBG median profile of the two strategies during PA combined to the following 1st hour. The grey zone box represents the PA period. The circles are the total number of hypoglycemia episodes requiring treatment.

CGM data during PA and PA period and the following 1st hour

CGM outcomes during PA and PA period and the following 1st hour are presented in **Table 3**. The maximal increase of glucose levels during PA was better with DCI (DCI: $+0.3 \pm 0.4$ mmol/L; SCI: $+0.9 \pm 1.4$ mmol/L; $P = 0.01$). Like with CGB data, there is a positive trend during PA with the DCI for the percentage of time in the target range ($79 \pm 32\%$) and the mean glucose level (6.8 ± 2.3 mmol/L) compared to SCI ($70 \pm 34\%$; 7.6 ± 2.8 mmol/L). There was no significant difference between the two strategies regarding outcomes during PA period combined to the following 1st hour.

Table 3. Comparison of the two strategies during PA and PA period and the 1st following hour. Data based on interstitial glucose using CGM values (n = 33)

Outcome	During PA		P-value	During PA + 1-hour		P-value
	SCI	DCI		SCI	DCI	
% of time between 4-10 mmol/L	70 ± 34	79 ± 32	0.17	74 ± 30	78 ± 31	0.43
% of time < 4 mmol/L	10 ± 23	9 ± 23	0.98	13 ± 23	14 ± 25	0.85
Mean glucose level (mmol/L)	7.6 ± 2.8	6.8 ± 2.3	0.17	7.0 ± 2.4	6.5 ± 2.3	0.38
Maximal increase of glucose level (mmol/L) (max value – onset value)	+0.9 ± 1.4	+0.3 ± 0.4	0.01	+1.0 ± 1.3	+0.6 ± 0.9	0.18
Maximal decrease of glucose level (mmol/L) (max value – onset value)	-1.6 ± 1.8	-2.0 ± 1.4	0.25	-2.5 ± 2.6	-2.3 ± 1.5	0.81
SD (mmol/L)	0.87 ± 0.57	0.77 ± 0.49	0.43	1.18 ± 0.78	0.92 ± 0.45	0.052

P-value < 0.05 is regarded as significant. Values are presented as means ± SD. SCI: single CHO-intake; DCI: distributed CHO-intake.

Comparison of the two strategies by age group; adults (n=21) and adolescents (n=12)

As shown in **Table 4**, when data are analyzed separately for the adult and pediatric groups during PA with CBG outcomes, some distinctions appear. In adolescents, there was no difference observed between the two CHO-intake strategies. In adults, there were non-significant favorable trends with DCI for: the percentage of time of CBG levels spent in the target range (SCI: 74 ± 35; DCI: 91 ± 23 %; P = 0.09), the percentage of time > 10 mmol/L (SCI: 23 ± 34 ; DCI: 6 ± 22 %; P = 0.06) and the mean glucose level (SCI: 8.2 ± 2.6; DCI: 6.7 ± 2.0 mmol/L; P = 0.053). There was a significant difference for the maximal increase of glucose level (SCI: +1.5 ± 1.4; DCI: +0.5 ± 0.7 mmol/L; P = 0.001). The risk of developing hypoglycemia (< 4.0 mmol/L) necessitating CHO treatment during PA was numerically lower with the SCI (SCI: 0; DCI: 3; P = 0.08)

Table 4. Comparison of the two strategies during PA by age group. Data based CBG (n = 33)

Outcome	Adults (N = 21)		P-value	Adolescents (N=12)		P-value
	SCI	DCI		SCI	DCI	
Number of participants requiring CHO 5 min prior to PA / total corrections given	3/3	1/1		1/2	1/3	
CBG at PA onset (median)(mmol/L)	8.1 ± 2.9	7.3 ± 2.2	0.38	7.4 ± 2.3	7.2 ± 2.2	0.81
% of time between 4-10 mmol/L*	74 ± 35	91 ± 23	0.09	77 ± 36	80 ± 31	0.81
% of time > 10 mmol/L*	23 ± 34	6 ± 22	0.06	8 ± 29	9 ± 26	0.94
% of time < 4 mmol/L*	0 ± 0	2 ± 9	0.16	15 ± 27	11 ± 23	0.65
Mean glucose level (mmol/L)*	8.2 ± 2.6	6.7 ± 2.0	0.053	6.5 ± 2.5	6.5 ± 2.1	0.97
Maximal increase of glucose level (mmol/L) (max value – onset value)*	+1.5 ± 1.4	+0.5 ± 0.7	0.001	+0.5 ± 0.6	+0.7 ± 0.8	0.35
Maximal decrease of glucose level (mmol/L) (max value – onset value)*	-1.6 ± 1.7	-1.5 ± 1.3	0.88	-2.6 ± 1.6	-1.9 ± 1.7	0.24
Number of participants with < 3.5 mmol/L	0	2	0.16	4	2	0.33
Number of participants with < 4.0 mmol/L	0	3	0.08	4	3	0.59
Number of participants requiring treatment for hypoglycemia	0	3	0.08	4	2	0.34
Total number of hypoglycemia episodes requiring treatment	0	3	0.08	6	4	0.34
Mean time (minutes) to the first hypoglycemic event	n/a	47 ± 12		27 ± 17	20 ± 10	
SD (mmol/L)	0.92 ± 0.51	0.65 ± 0.42	0.11	0.9 ± 0.47	0.72 ± 0.44	0.23

P-value < 0.05 is regarded as significant. Values are presented as means ± SD. * CBG values were interpolated at 1-min intervals for these outcomes. SCI: single CHO-intake; DCI: distributed CHO-intake.

Discussion

PA could bring multiple benefits to people with T1D (1), but the majority of them remain less active than their peers without T1D (2, 6) mainly due to fear of PA-induced hypoglycemia (10). CHO-intake before and during PA is a practical strategy (15-18) to prevent PA-induced hypoglycemia, but there is a need to develop more specific recommendations for adolescents and adults with T1D. Thus, we compared two timing strategies (SCI and DCI) of CHO-intake (0.5g/kg) to improve glucose control during 1-hour of moderate PA undertaken 3.5-hours after lunch without prior insulin adjustment. Our study showed that this weight-based CHO-intake is a reasonable option to reduce the hypoglycemic risk in non-athletic adolescents and adults with T1D as the number of hypoglycemic and hyperglycemic episodes were relatively low. For multiple glucose control parameters there was no significant difference between the two strategies except for the maximal increase in glucose level and the variability of CBG during PA which was less pronounced with DCI. We observed favourable trends with DCI for some parameters (e.g., percentage of time spent in the target range and >10.0 mmol/L and mean CBG level), and this was more apparent in adults. However, these trends did not translate into a lower hypoglycemic risk as numerically more hypoglycemic episodes requiring treatment were needed with the DCI.

CGM is increasingly used by patients living with T1D (24). To achieve a level of glucose control, translating into a low risk for diabetes microvascular complications (e.g. retinopathy) an overall 70% time in target range (4-10 mmol/L) over 24-h is recommended for most patients (24). Since PA induces rapid glucose fluctuations, achieving such level of glucose control, specifically during PA, is challenging (1). In the present study, the percentage of time spent in the target range during PA is high (SCI: 75 ± 35 ; DCI: 87 ± 26) in comparison to a trial with similar PA conditions (timing and intensity) but a shorter duration (45-min). In the latter study, where a hypoglycemic prevention strategy based on different timings for pre-PA basal insulin rate reduction was applied, time spent in target ranged from 63% to 65% (16). Another central outcome with CGM is the percentage of time spent in hypoglycemia (< 4.0 mmol/L). This percentage was low in the present study (SCI: 6 ± 18 ; DCI: 6 ± 16) compared to the similar previous trial (16-26%) (16). Likewise, glucose control observed during this study using a body-weight

based CHO-intake strategy translates into a relatively lower number of hypoglycemic episodes (13 hypoglycemic episodes out of 66 tests: 20%) compared to the previous trial using insulin reduction strategy (31 hypoglycemic episodes out of 66 tests: 47%) (16). Conversely, it should be highlighted that this CHO-intake strategy did not induce significant hyperglycemia with a more favorable trend when the DCI was used.

One factor that can influence hypoglycemia during PA and the amount of CHO-intake is blood glucose levels at PA onset (1, 25). Thus, recent recommendation suggest starting aerobic PA only if CBG is between 7.0-14.0 mmol/L and a CHO-intake of 10g is advised if CBG is between 5.0-6.9 mmol/L (1). Then, a CHO-intake of 30-60g/h during aerobic PA lasting 1-hour or more is advised to prevent hypoglycemia and enhance performance (1). In the present study, participants' starting glucose levels averaged 7.8 ± 2.7 mmol/L with SCI and 7.3 ± 2.2 mmol/L with DCI. Both values are in the range where there is no specific CHO-intake recommendation before PA and the weight-based intake strategy of the present study resulted in an overall 35g of CHO-intake. Thus, this strategy stands at the lower range of current recommendations during PA and, although not preventing all hypoglycemic episodes, it provided a good glucose control. The mean amount of CHO-intake in this study is very close to the one established by Moser & al (median of 36g) for a comparable PA (25). Interestingly, the average glucose levels at the PA onset was lower for participants who had hypoglycemic events (6.0 ± 1.5 mmol/L) than for participants without hypoglycemia (7.84 ± 2.5 mmol/L; $P = 0.02$). This suggests that a calibrated CHO-intake, not only based on weight, but also on starting glucose levels could improve the hypoglycemia prevention.

Furthermore, plasma insulin levels influence glucose variation during PA and could affect the amount of CHO-intake required (1, 26). Insulin levels were not assessed in the present study but PA was undertaken in the post-absorptive conditions 3.5-hours after the last meal, thus in relatively low ambient insulin levels and probably without or only marginal meal CHO absorption. Additional studies will be required for PA closer to a meal. Also, the present study targeted patients using MDI, but the observed results could apply to patients using continuous subcutaneous insulin infusion especially if insulin basal rate reduction was not applied ahead of PA (16). Conversely, it is conceivable that a lower CHO amount could be required if insulin basal rate

reduction was applied 60 to 90-min before PA onset (16).

The quality of the CHO-intake can influence the glucose levels during PA (27). In the present study, we used apple juice which usually contains 11% of CHO. Among these CHO we count 5.7% fructose, 2.6% glucose and 1.26% sucrose (28). As fructose ingestion before PA could have a positive impact on glucose levels during PA (27), our results should not be extended to other sources of CHO without additional studies.

In clinical practice, it is often mentioned that a CHO-intake to prevent hypoglycemia is counter-productive for individuals with T1D who engage in PA with the desire to lose weight. However, in the present study, the average estimated energy expenditure of the participants during PA was approximately 3 times higher (410.2 ± 149.8 Kcal) than the calorie consumption with the CHO-intake strategies (152.3 ± 36.5 Kcal). Thus, with the current strategies this aspect should be highlighted as such amount can contribute to hypoglycemic risk reduction without compromising the possible objective of inducing a negative energy balance.

The physical fitness of individuals living with T1D can also influence the risk of hypoglycemia during PA with a higher hypoglycemic risk observed in patients with a high level of fitness (29). This aspect is also observed in our study with 6 of the 8 participants who had hypoglycemia during PA having a good fitness level (>75th percentile of this study) including 5 participants with a $\dot{V}O_{2peak} > 40$ mlO₂·Kg⁻¹·min⁻¹. This factor could perhaps explain the occurrence of hypoglycemia during PA for these participants in this study. Thus, CHO-intake might also need to be adjusted according to patients' fitness level.

Strengths and limitations

The main strength of this study is the randomized crossover design, being the first trial to compare a similar CHO-intake with a different timing distribution in adults and adolescents with CBG and CGM based reported outcomes. The use of CBG every 10-min during PA gives a more accurate picture of the blood glucose profile compared to CGM, which is less precise during PA (30, 31). Despite some numerical differences between CGM and CBG based outcomes, the overall clinical message was maintained

with both assessment methods.

This study had some limitations. As PA can come in multiple forms, intensity and timing, we cannot extend our results to other conditions. However, we have tested a frequently practiced type of PA and timing (distance from last meal). The adult participants had a good glucose control with a mean HbA1c that is close to recommended targets. However, our study included patients with a large range of glucose control and the inclusion of adolescents adds to the external validity of our results.

Conclusion

In adults and adolescents living with T1D, for a 60-min moderate aerobic PA undertaken in the post-absorptive conditions, a 0.5g/kg CHO-intake is associated with a low hypoglycemic risk. No clinically significant difference was observed between a single CHO-intake prior to PA onset or with a distributed strategy before and during PA. Patients can thus choose the strategy with which they feel comfortable.

Acknowledgments

We are thankful to all the participants who dedicated their time and effort to complete this study. We would also like to thank the following nurses from IRCM for their great help: Danijela Bovan, Annie Gaumond, Marie Raffray & Valérie Parent.

Funding & financial support

This study was supported by a Diabetes Investigator Award from Diabetes Canada & funded by J.A DeSève Chair. L.G-G received the support of IRSC, FQRS & Lucie Besner to participate to this study. M-B.S received the support of *JDRF-ISPAD Fellowship 2017* to participate to this study.

Conflict of interest

R.R-L: Research grants: Diabetes Canada, Astra-Zeneca, E Lilly, Cystic Fibrosis Canada, CIHR, Janssen, JDRF, Merck, NIH, Novo-Nordisk, Prometic Société Francophone du Diabète, Sanofi-Aventis, Vertex Pharmaceutical. Consulting /advisory panel : Abbott, Amgen, Astra-Zeneca, Boehringer I, Dexcom, E Lilly, HSL therapeutics, Insulet, Janssen, Medtronic, Merck, Neomed, Novo-Nordisk, Roche, Sanofi-Aventis. Honoraria for conferences : Abbott, Astra-Zeneca, Boehringer I, CPD Network, Dexcom, E Lilly, Janssen, Medtronic, Merck, Novo-Nordisk, Sanofi-Aventis, Vertex Pharmaceutical. Consumable gift (in Kind): Animas, E Lilly, Medtronic. Unrestricted grants for clinical and educational activities : Abbott, E Lilly, Medtronic, Merck, Novo Nordisk, Sanofi- Aventis. Patent: T2D risk biomarkers, catheter life. Purchase fees: E Lilly (artificial pancreas).

M.H: holds a Diabetes Junior Investigator Award from the Canadian Society of Endocrinology and Metabolism/AstraZeneca and a Fonds de Recherche du Québec - Santé Junior 2 salary award. L.L: Lilly and Dexcom advisory committee, research funds (paid to the institution): Merck, and Astra-Zeneca. Intellectual property in the field of closed loop (not marketed).

V.M: Purchase fees: E Lilly (artificial pancreas).

L.G-G, M-B.S, C.S, A.F, N.T, S.T & A.S have no relevant conflict of interest to disclose.

Author's contribution

M-B.S, C.S, A.F, V.M, N.T L.L, M.H and R.R-L contributed to design of the study. L.G-G, M-B.S, C.S, A.F and S.T contributed to data collection. L.G-G, V.M and A.S contributed to data analysis. L.G-G, N.T, A.S and R.R-L contributed to the interpretation of study results. L.G-G prepared the first draft of the manuscript, and all authors reviewed and approved the manuscript. R.R-L is the guarantor of this work.

Prior presentation

Preliminary data was presented as an abstract at Diabetes Canada/CSEM Professional Conference and Annual Meetings, Halifax, Canada, October 11-13 2018, as an oral presentation at the 44th annual conference of ISPAD, Hyderabad, India, October 11-14 2018, The annual conference of the SFD, Marseille, France, 26-29 mars 2019 and ANZOS-ASLM-ICCR 2019, Sydney, Australia October 16-18 2019.

References

1. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(5):377-90.
2. MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatric diabetes*. 2014;15(3):175-89.
3. 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.
4. 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.
5. 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;40(12):1727-32.
6. Keshawarz A, Piropato AR, Brown TL, Duca LM, Sippl RM, Wadwa RP, et al. Lower objectively measured physical activity is linked with perceived risk of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(11):975-81.

7. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(11):e402-8.
8. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes & metabolism*. 2017;43(3):217-22.
9. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015;25(5):444-51.
10. 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.
11. Michaud I, Henderson M, Legault L, Mathieu ME. Physical activity and sedentary behavior levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pump or injection therapy - The importance of parental activity profile. *Journal of diabetes and its complications*. 2017;31(2):381-6.
12. 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.
13. Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exerc Sport Sci Rev*. 2005;33(1):17-23.
14. Chowdhury EA, Western MJ, Nightingale TE, Peacock OJ, Thompson D. Assessment of laboratory and daily energy expenditure estimates from consumer multi-sensor physical activity monitors. *PloS one*. 2017;12(2):e0171720.
15. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes care*. 1999;22(5):667-73.
16. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppere C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial

exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial. *Diabetes & metabolism*. 2019;45(3):294-300.

17. Francescato MP, Geat M, Accardo A, Blokar M, Cattin L, Noacco C. Exercise and glycemic imbalances: a situation-specific estimate of glucose supplement. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(1):2-11.

18. Buoite Stella A, Assaloni R, Tonutti L, Manca E, Tortul C, Candido R, et al. Strategies used by Patients with Type 1 Diabetes to Avoid Hypoglycemia in a 24x1-Hour Marathon: Comparison with the Amounts of Carbohydrates Estimated by a Customizable Algorithm. *Can J Diabetes*. 2017;41(2):184-9.

19. Murillo S, Brugnara L, Del Campo E, Yague I, Duenas B, Novials A. Carbohydrate Management in Athletes with Type 1 Diabetes in a 10 km Run Competition. *Int J Sports Med*. 2015;36(10):853-7.

20. Skinner JS. *Exercise Testing and Exercise Prescription for Special Cases: Theoretical Basis and Clinical Application*: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.

21. Docherty D, Physiology CSfE. *Measurement in Pediatric Exercise Science: Human Kinetics*; 1996.

22. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Medicine and science in sports and exercise*. 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. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care*. 2019;42(8):1593-603.

26. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Pre- Exercise Blood Glucose Levels Determine the Amount of Orally Administered Carbohydrates during Physical Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes-A Randomized Cross-Over Trial. *Nutrients*. 2019;11(6).

27. Francescato MP, Ajcevic M, Accardo A. Carbohydrate Requirement for

Exercise in Type 1 Diabetes: Effects of Insulin Concentration. *Journal of diabetes science and technology*. 2019;1932296819826962.

28. Scott S, Kempf P, Bally L, Stettler C. Carbohydrate Intake in the Context of Exercise in People with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(12).

29. United States Department of Agriculture. *Apple juice, canned or bottled, unsweetened, without added ascorbic acid*, 18 february 2020. Available: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/173933/nutrients>.

30. Al Khalifah RA, Suppere C, Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Ladouceur M, Legault L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2016;33(12):1686-90.

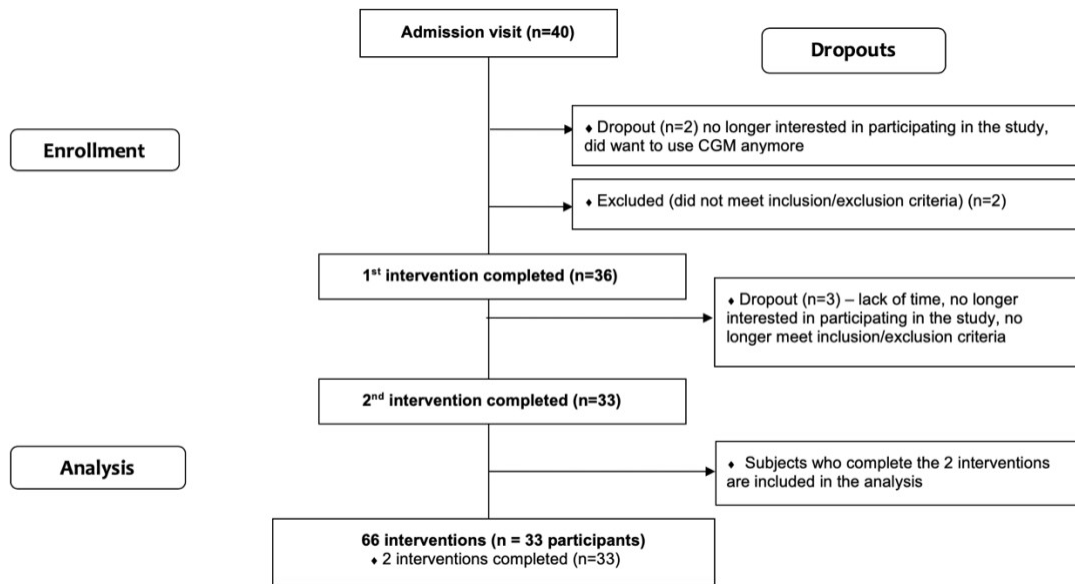
31. Taleb N, Emami A, Suppere C, Messier V, Legault L, Chiasson JL, et al. Comparison of Two Continuous Glucose Monitoring Systems, Dexcom G4 Platinum and Medtronic Paradigm Veo Enlite System, at Rest and During Exercise. *Diabetes technology & therapeutics*. 2016;18(9):561-7.

32. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Suppere C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(6):364-9.

Supplementary material

Fig. A.1

Flow chart of recruitment and study completion



Chapitre 8 : Discussion

La pratique régulière de l'AP est associée à plusieurs bénéfices pour la santé chez les personnes atteintes de DT1 (4). Malheureusement, ceux-ci sont en moyenne moins actifs que leurs pairs sans DT1 (12, 60) et la majorité d'entre eux sont peu actifs (6). La principale barrière à la pratique régulière d'AP identifiée auprès des patients est la peur des hypoglycémies provoquée par l'AP (4, 14-18). Le type d'AP la plus associée à la survenue d'hypoglycémies est l'AP aérobie de plus de 45 minutes (4). Ces hypoglycémies sont principalement dues à la concentration d'insuline supraphysiologique présente au moment de l'AP qui, contrairement aux personnes sans DT1, ne peut pas diminuer et entraîne des actions qui vont à l'encontre des besoins énergétiques (4, 19, 66). Autrement dit, il y a une inhibition de la production hépatique de glucose et une augmentation de l'utilisation périphérique du glucose musculaire. Afin de contrer ces hypoglycémies chez les personnes atteintes de DT1, des recommandations sur les stratégies de réduction d'insuline et d'apport en glucides ont été mises en place (4, 64). Cependant, les stratégies de réduction d'insuline demandent beaucoup d'anticipation et pour cette raison, les stratégies d'apport en glucides semblent plus pratiques et constituent la seule option en cas d'AP non planifiée (4, 78, 83-85). Toutefois, les recommandations pour la prise de glucides sont basées sur des études faites chez de jeunes hommes athlétiques atteints de DT1 et elles manquent de spécifications au niveau de la quantité de glucides à consommer et de la distribution temporelle de la consommation de cet apport en glucides (20). Nous avons donc essayé de contrer certaines de ces lacunes en proposant un apport en glucides spécifique au poids de l'individu (0,5g/kg du poids corporel) qui s'adresse à la population de patients en général plutôt qu'aux athlètes. De plus, nous avons comparé l'efficacité de deux distributions temporelles différentes de cet apport en glucides afin d'améliorer le contrôle de la glycémie lors d'une heure d'AP aérobie distancée de 3,5 heures du dernier repas (sans ajustement d'insuline) chez des adolescents et adultes atteints de DT1 qui utilisent les MDI comme mode de traitement. Les résultats montrent deux éléments importants pour la pratique, soit un profil glycémique comparable avec la stratégie de PU à et celle de PR et un faible nombre d'hypoglycémies lors de l'AP pour les deux stratégies. Avec ceci, nous venons à la conclusion qu'un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel semble être une

stratégie raisonnable afin de limiter les hypoglycémies lors d'une AP d'une heure chez les adolescents et adultes non athlétiques atteints de DT1. Ceux-ci peuvent donc recourir selon leurs préférences à l'une des deux stratégies de distribution temporelle (PU ou PR).

Contrairement à notre hypothèse de départ, la stratégie de PR n'est significativement pas plus efficace afin de maintenir la glycémie dans la cible que la stratégie de PU. Toutefois, la stratégie de PR entraîne significativement moins de variation de la glycémie lors de l'AP. Nous avons aussi observé des tendances positives pour la stratégie de PR au niveau du pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques, du pourcentage de temps passé en hyperglycémies et de la moyenne glycémique lors de l'AP. Cependant, cette tendance positive pour la stratégie de PR n'a pas diminué le risque d'hypoglycémie chez les participants lors de l'AP, puisqu'il y a eu un peu plus d'épisodes d'hypoglycémie qui ont nécessité une correction avec cette stratégie.

8.1 Pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques lors de l'activité physique

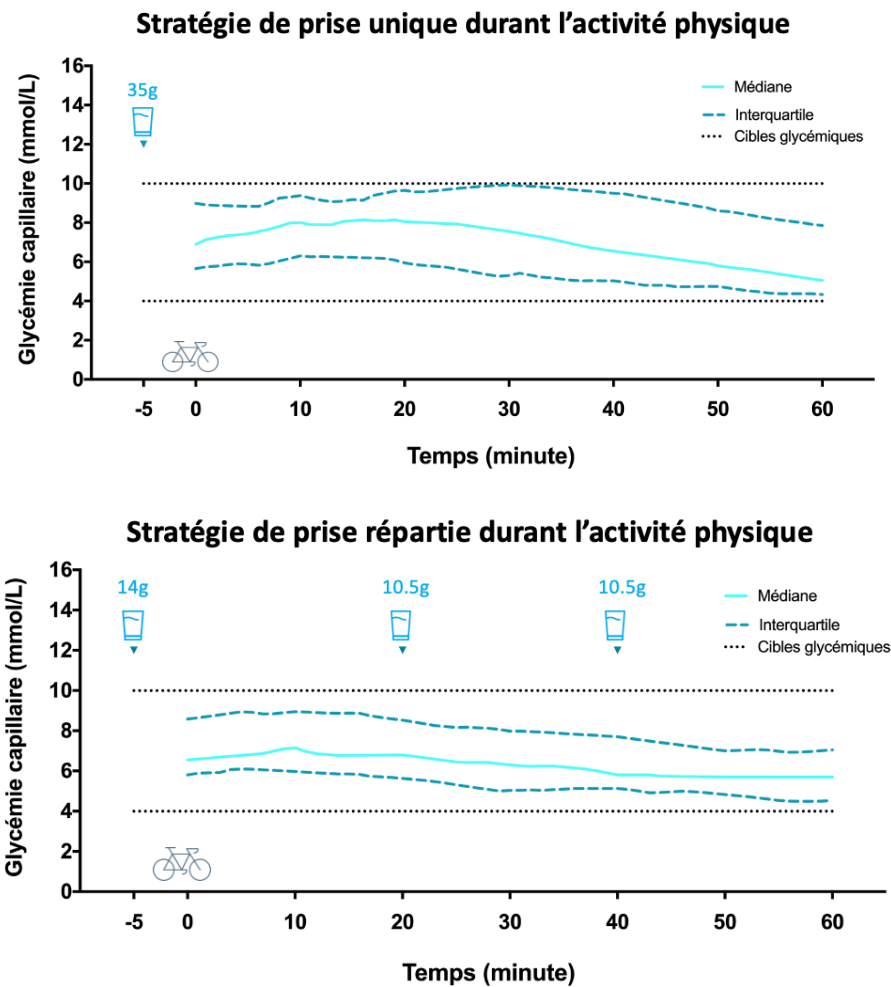
Tel que mentionné précédemment, le pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques est un facteur important à regarder pour la gestion du diabète (37). En effet, si une personne atteinte de DT1 passe au moins 70% du temps dans les cibles glycémiques sur une période de 24 h, elle réduirait le risque de développer des complications microvasculaires (37). Comme l'AP occasionne rapidement des fluctuations de glycémie, il peut être difficile pour les patients d'atteindre ces cibles glycémiques, spécifiquement lors de l'AP (4). Actuellement, il n'existe pas de recommandations en termes de pourcentage de temps dans les cibles lors de l'AP. À vrai dire, peu d'études d'intervention sur le contrôle de la glycémie lors de l'AP semblent avoir mesuré ce facteur. En effet, nous avons pu comparer nos résultats avec une seule étude pour cet aspect. Cette étude, présentée précédemment, a expérimenté chez 22 adultes atteints de DT1 une réduction de 80% du débit basal 40, 20 et 0 minute (T-40, T-20, T-0) avant une AP de 45 minutes à 60% du VO_{2peak} sur vélo stationnaire 3 heures après le dernier repas (78). Le pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques (GC interpolé) de nos participants lors de l'AP est plus élevé lorsqu'on compare nos résultats (PU : 75 ± 35 ; PR : $87 \pm 26\%$) à ceux de cette étude (T-40 : 63 ± 37 ; T-20 : 66 ± 25 ; T-0 : $65 \pm 31\%$) (78).

Il est aussi essentiel de réduire le plus possible le pourcentage de temps passé en hypoglycémie afin d'obtenir un contrôle de la glycémie sécuritaire (37). La recommandation est de passer moins de 4% du temps en dessous de 3,9 mmol/L sur une période de 24 h. Dans un contexte d'AP qui augmente le risque d'hypoglycémie, le pourcentage de temps passé en hypoglycémie ($< 4,0$ mmol/L) (GC interpolé) est plus bas dans notre étude (PU : 6 ± 18 ; PR : $6 \pm 16\%$) comparativement aux résultats de l'étude sur la réduction du débit basal (T-40 : 16 ± 25 ; T-20 : 26 ± 27 ; T-0 : $24 \pm 29\%$) (78). Toutefois, lorsqu'on isole les données des 21 adultes de notre étude, le pourcentage de temps passé en hypoglycémie est nettement plus bas (PU : 0 ± 0 ; PR : $2 \pm 9\%$). Nos deux stratégies d'apport en glucides semblent donc plus efficaces que les stratégies de réduction du débit basal dans un protocole similaire (horaire, type et intensité d'AP) avec cependant un mode de traitement différent (MDI vs. CSII). De plus, puisque l'AP dans le protocole de l'étude sur la réduction du débit basal est d'une durée de 45 minutes et que c'est souvent après cette période de temps que les hypoglycémies surviennent (4), le pourcentage de temps en hypoglycémie pourrait être plus élevé si l'AP avait duré 60 minutes.

Idéalement, les stratégies de réduction du risque d'hypoglycémie lors de l'AP ne doivent pas se traduire par une augmentation du risque d'hyperglycémie. La recommandation est de passer moins de 25% du temps au-dessus de 10,0 mmol/L sur une période de 24 h (37). Bien que nous n'ayons pas d'études avec lesquelles nous pouvons comparer nos résultats pour cet aspect, le pourcentage de temps passé $> 10,0$ mmol/L (GC interpolé) est relativement bas lors de l'AP pour les deux stratégies (PU : 18 ± 33 ; PR : $7 \pm 23\%$; $P = 0,11$) comparativement à la recommandation. Cependant, les participants passaient 11% plus de temps en hyperglycémie lorsqu'ils utilisaient la stratégie de PU. De plus, pour une glycémie de départ similaire (PU : $7,8 \pm 2$; PR : $7,3 \pm 2,2$ mmol/L; $P = 0,38$), la glycémie augmentait significativement plus lors de l'AP dans les interventions utilisant la stratégie de PU (PU : $+ 1,1 \pm 1,3$; PR : $+ 0,5 \pm 0,7$ mmol/L; $P = 0,01$). Il est important de noter que les participants consommaient en moyenne $35 \pm 8,3$ g de glucides 5 minutes avant l'AP avec la stratégie de PU comparativement à $14 \pm 3,5$ g avec la stratégie de PR. De la sorte, l'apport plus élevé en glucides au début de l'AP avec la stratégie de PU a probablement entraîné une hyperglycémie transitoire (voir **Figure 10**, p.66).

Ainsi, un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel semble une stratégie simple qui favorise un pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques élevé pour une heure d'AP aérobie à intensité moyenne débutant 3,5 h après le dernier repas sans ajustement d'insuline. Il n'y a pas de différences cliniquement significatives entre les stratégies de PU ou de PR, mais on note quelques tendances favorables pour la stratégie de PR.

Figure 10. Médiane et interquartile de la glycémie lors de l'AP



8.2 Hypoglycémies lors de l'activité physique

Les stratégies d'apport en glucides et de réduction d'insuline visent particulièrement à réduire le plus possible les hypoglycémies lors de l'AP. C'est ainsi plus souvent ce facteur qui est mesuré dans les études. Malheureusement, dû au faible nombre d'études sur les

stratégies d'apport en glucides et de réduction d'insuline afin de limiter les hypoglycémies lors de l'AP et des différentes durées, type et intensité d'AP utilisées dans les autres études, il est difficile de comparer nos résultats avec ceux d'autres études. Les deux stratégies d'apport en glucides semblent efficaces pour prévenir les hypoglycémies nécessitant un traitement lors de l'AP (13 hypoglycémies sur 66 tests : 20%) comparativement aux résultats de l'étude qui évalue les trois stratégies de réduction du débit basal de 80% 40, 20 et 0 minute avant une AP dont le protocole est similaire (31 hypoglycémies sur 66 tests : 47%) (78). Cette tendance se maintient même lorsqu'on compare notre stratégie qui a eu le plus d'hypoglycémie requérant un traitement (PR : 7 hypoglycémies sur 33 tests : 21%) avec la stratégie la plus efficace de l'étude avec laquelle nous nous comparons (T-40 : 6 hypoglycémies sur 33 tests : 27%) (78). Dans une autre étude où deux apports en glucides (53,3g (8%) et 66,5g (10%)) étaient évalués chez 16 adolescents atteints de DT1 lors de 60 minutes de vélo stationnaire à 55 - 60% du VO_{2peak} afin de prévenir la diminution de la glycémie lors de l'AP, quatre épisodes d'hypoglycémie (< 3,3 mmol/L) sont survenus avec la solution contenant 8% de glucides et 0 avec la solution contenant 10% de glucides. Par contre, il y a peut-être eu plus d'hypoglycémie en dessous de 4,0 mmol/L, mais cette information importante ne figure pas dans le manuscrit. Il se pourrait aussi que ce faible nombre d'hypoglycémies se soit traduit en un plus grand nombre d'épisodes d'hyperglycémie, mais cet élément important n'est pas non plus indiqué.

Par conséquent, un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel semble une stratégie pratique qui est associée à un faible nombre d'hypoglycémies lors de l'AP sans différence significative entre les stratégies de PU ou de PR. Une comparaison indirecte avec une étude ayant une méthodologie similaire, mais tentant de réduire le risque d'hypoglycémie avec des stratégies de réduction du débit basal chez des patients utilisant le traitement CSII suggère qu'un apport en glucides pourrait prévenir plus efficacement le risque d'hypoglycémie lors de l'AP.

8.3 Facteurs qui influencent l'apport en glucides et la glycémie lors de l'activité physique

Tel que mentionné, il y a plusieurs facteurs qui peuvent influencer l'apport en glucides nécessaire et la glycémie des personnes atteintes de DT1 durant l'AP (4, 19, 64, 87). Les prochains paragraphes explorent les éléments qui auraient pu agir sur la glycémie des participants lors des interventions et de la sorte influencer la quantité de glucides nécessaire.

8.3.1 Glycémie au début de l'activité physique

Bien que toutes les études ne rapportent pas ce facteur, la glycémie au début de l'AP peut augmenter les risques d'avoir un épisode d'hypoglycémie lors de l'AP, surtout si elle est basse (4). C'est pourquoi il est recommandé de consommer 10 à 20g de glucides si la glycémie est $< 5,0$ mmol/L et de consommer 10g de glucides si elle se situe entre 5,0 et 6,9 mmol/L avant une AP aérobie afin de prévenir les hypoglycémies (4). Puisque la glycémie de départ moyenne des participants était de $7,8 \pm 2,7$ mmol/L pour la stratégie de PU et de $7,3 \pm 2,2$ mmol/L pour la stratégie de PR, selon les recommandations actuelles, en moyenne aucun apport en glucides afin d'ajuster la glycémie n'aurait été nécessaire avant l'AP. Ces stratégies d'ajustement mises en place avant l'AP se combinent avec un autre apport en glucides à consommer durant l'AP afin de limiter les hypoglycémies. Cet apport en glucides est de 10 à 20g pour une AP aérobie de 30 à 60 minutes ou de 30 à 60g/heure pour une AP aérobie de 60 à 150 minutes effectuée avec une faible concentration d'insuline (4). Cela représente donc un apport de glucides allant de 20 à 80g à consommer avant et durant l'AP si la glycémie de départ est $< 7,0$ mmol/L. Ces recommandations comprennent une grande étendue d'apport en glucides et elles peuvent être difficiles à interpréter par les patients. Dans nos interventions, les deux stratégies d'apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel étaient consommées si la glycémie était $> 4,0$ mmol/L pour les adultes et $> 5,0$ mmol/L pour les adolescents. Ces deux stratégies sont donc plus simples à appliquer puisqu'il y a seulement un apport en glucides spécifique à consommer lorsque la glycémie de départ se trouve dans ces valeurs.

Comme mentionné, ce ratio de glucides en lien avec le poids corporel semble raisonnable pour limiter les hypoglycémies lors d'AP aérobie d'intensité moyenne. La quantité totale

moyenne de glucides consommés par les participants pour les deux stratégies était de $35 \pm 8,3$ g et est en accord avec l'étude de Moser et al. En effet, dans cette publication la quantité moyenne de glucides consommés afin de maintenir une euglycémie lors d'interventions similaires était de 35g (82). Dans cette étude, dont le protocole est en chassé-croisé, 9 participants atteints de DT1 ont effectué 5 sessions consécutives randomisées de 55 minutes de vélo stationnaire à 63% de leur VO_{2peak} sous 75% et 100% (contrôle) de leur dose d'insuline basale. Par contre, l'AP débutait seulement si la glycémie des participants était $> 7,0$ mmol/L et 15 à 30g de glucides était consommé avant et durant l'AP si la glycémie était $< 7,0$ mmol/L. Ainsi, l'apport en glucides (0,5g/kg) de notre étude pourrait seulement convenir lorsque que la glycémie avant l'AP est $> 7,0$ mmol/L afin de prévenir les hypoglycémies étant donné que la glycémie de départ moyenne des participants était $> 7,0$ mmol/L. Effectivement, lorsqu'on compare la glycémie de départ des 10 interventions ($6,0 \pm 1,5$ mmol/L) où il y a eu des hypoglycémies lors de l'AP comparativement aux 56 interventions ($7,8 \pm 2,5$ mmol/L) où il n'y a pas eu d'hypoglycémie, on s'aperçoit qu'il y a une différence significative ($P = 0,02$) entre ces interventions.

Conséquemment, un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel consommé avant et/ou durant une AP aérobie de 60 minutes d'intensité moyenne et débutée à distance du repas est simple à enseigner aux patients, mais il est possible que si la glycémie avant l'AP est inférieure à 7,0 mmol/L un apport en glucides plus important soit requis pour prévenir les hypoglycémies induites par l'AP.

8.3.2 Concentration d'insuline plasmatique au début de l'activité physique

Le niveau d'insuline active au début de l'AP peut influencer la glycémie lors de l'AP et ainsi la quantité de glucides nécessaire pour prévenir les hypoglycémies (4, 19, 64). Malheureusement, nous n'avons pas mesuré la concentration d'insuline plasmatique des participants au départ de l'AP. De la sorte, nous n'avons pas été en mesure de déterminer si elle a eu une influence sur la glycémie des participants lors de l'AP. Ceci aurait été un facteur intéressant à analyser afin de savoir si lors des interventions pendant lesquelles il y a eu des hypoglycémies le taux d'insuline était plus élevé au début de l'AP que lors des autres interventions. Cependant, la dernière injection d'insuline rapide avait lieu 3,5 heures

avant l'AP, donc l'AP était pratiquée avec un taux d'insuline ambiante relativement faible reflétant principalement l'insuline basale. Effectivement, lorsque la distance de la dernière injection d'insuline rapide est de plus de 3 heures de l'AP, il n'est pas nécessairement recommandé de diminuer la dose pour prévenir les hypoglycémies lors de l'AP, car l'action maximale de l'insuline rapide a souvent lieu autour de 60 à 90 minutes et est considérée comme minimale après 3 h (4, 64). Puisque la distance du dernier repas et ainsi de la dernière injection d'insuline peuvent influencer la glycémie lors de l'AP, il faudrait donc tester nos deux stratégies avec des distances plus rapprochées du dernier repas, par exemple 2,5 h vs 3,5 h après le dernier repas. Dans le même ordre d'idée, comme le moment dans la journée où l'AP est pratiquée peut faire varier la réponse de la glycémie lors de l'AP, il faudrait tester nos deux stratégies en matinée à jeun ou à distance du déjeuner (75, 76).

De cette façon, notre apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel consommé avant et/ou une AP aérobie de 60 minutes d'intensité moyenne s'applique, pour le moment, dans un contexte où l'AP à distance du dernier repas (3,5 h) et ainsi lorsque la concentration d'insuline plasmatique du patient est faible.

8.3.3 Le type de glucides

La qualité des glucides ingérés lors du dernier repas ou lors de la collation consommée tout juste avant l'AP peut aussi faire varier la glycémie lors de l'AP (74). Par exemple, un repas contenant des glucides à faible indice glycémique pourrait être plus efficace afin de limiter les risques d'hypoglycémies et optimiser l'utilisation de l'énergie lors de l'AP (74). Puisque le dernier repas consommé lors des interventions est distancé (3,5 h) de l'AP et que le but de notre étude est d'évaluer l'apport en glucides consommé juste avant et pendant l'AP, nous allons donc nous concentrer sur la qualité des glucides consommés à ce moment. Nos stratégies d'apport en glucides consommé avant et durant l'AP étaient du jus de pomme, une source de glucides facilement accessible qui offre aussi une possibilité d'hydratation et convient à beaucoup de gens. Le jus de pomme contient normalement 11% de glucides, dont 5,7% de fructose, 2,6% de glucose et 1,26% de sucrose (96). Ainsi, nos stratégies d'apport en glucides contenaient majoritairement du fructose. Ceci est une information importante puisque l'ingestion de fructose avant l'AP pourrait avoir un impact positif lors de l'AP en diminuant l'abaissement de la glycémie et en prévenant les

hypoglycémies chez les individus atteints de DT1 (74). Ces avantages s'expliqueraient par le fait que le fructose est métabolisé différemment du glucose, car il a un indice glycémique plus faible et sa conversion en lactate et lipides permet aux muscles d'utiliser une source d'énergie alternative (74).

Conséquemment, la proportion de fructose dans notre collation pourrait avoir eu un impact positif sur la glycémie des participants lors de l'AP. Il faudrait de la sorte tester nos deux stratégies avec différent type/proportion de glucides (fructose, glucose, sucrose) afin d'observer s'il y a une différence significative. De la sorte, les résultats de notre étude ne devraient pas être appliqués sous d'autres types de glucides sans études supplémentaires.

8.3.4 Caractéristiques individuelles

Parmi les caractéristiques individuelles qui peuvent faire varier la glycémie lors de l'AP et donc la quantité de glucides nécessaire, on compte la forme physique. En effet, les personnes atteintes de DT1 avec une forme physique plus élevée pourraient être plus enclines à faire des hypoglycémies lors d'AP aérobie (71). Nous observons le même phénomène dans notre étude. En effet, 6 des 8 participants qui ont eu des hypoglycémies lors de l'AP avaient une bonne condition physique (VO_{2peak} au-dessus du 75^e percentile de l'étude) dont 5 participants qui avaient un $VO_{2peak} > 40 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$. Cet aspect pourrait peut-être expliquer certaines des hypoglycémies qui sont survenues lors de l'AP dans notre étude. Ainsi, les personnes atteintes de DT1 avec une forme physique supérieure pourraient avoir besoin d'un plus grand apport en glucides avant l'AP afin de prévenir les hypoglycémies.

Enfin, le sexe et l'âge de l'individu peuvent avoir une influence sur la glycémie lors de l'AP. Effectivement, le sexe occasionne des différences au niveau de la sélection des sources d'énergie et des réponses hormonales (97). Cependant, nous n'avons pas tenu compte du sexe dans nos analyses puisque nous n'avons pas noté les phases du cycle menstruel.

L'âge vient créer une différence au niveau de la composition corporelle et de la capacité physique et il y a une grande répartition de l'âge entre les adolescents (14 à 17 ans) et les adultes (18 à 68) de notre étude.

Malheureusement, nous ne connaissons pas le pourcentage de masse grasse des adolescents puisque la mesure de la composition corporelle expose à une faible radiation et que ce risque théorique a justifié le retrait de cette mesure chez les adolescents. Cependant, on sait qu'il y a une accumulation de masse grasse avec l'âge et on observe que l'IMC des adolescents ($23,6 \pm 3,5 \text{ kg/m}^2$) est moins élevé que celui des adultes ($25,7 \pm 4,3 \text{ kg/m}^2$) (97). Comme mentionné précédemment, une corrélation positive a été observée entre le pourcentage de gras au niveau des jambes et du tronc et la glycémie à la fin de l'AP (72). De plus, l'adiposité abdominale et la condition physique seraient un prédicateur de la résistance à l'insuline (98).

Au niveau de la capacité physique, nous avons vu qu'une plus grande capacité cardiovasculaire été associée à un plus grand risque d'hypoglycémie (71). Or, les adolescents ont en moyenne un $\text{VO}_{2\text{peak}}$ ($34,9 \pm 9,8 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$) un peu plus élevé que celui des adultes ($28,3 \pm 8,7 \text{ mlO}_2 \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$).

Il y a aussi des changements de réponse hormonale (catécholamines, GH et autres) avec l'âge qui peuvent influencer la glycémie (97).

La composition corporelle, la capacité physique et les changements de réponse hormonale ont de la sorte probablement créé des différences considérables au niveau de la réponse glycémique lors de l'AP entre les adolescents et adultes de notre étude. En effet, ces facteurs pourraient influencer la glycémie et faire en sorte qu'elle soit plus élevée avec l'âge lors de l'AP (97). Comme on l'observe dans le **Tableau 2**, il y a une tendance à la hausse avec la stratégie de PU chez les adultes au niveau du pourcentage de temps passé $> 10,0 \text{ mmol/L}$, de la glycémie moyenne et de l'augmentation de la glycémie. Il y a aussi une différence significative ($P = 0,01$) du pourcentage de temps passé $< 4,0 \text{ mmol/L}$ entre les adolescents ($15 \pm 27\%$) et les adultes ($0 \pm 0\%$) pour la stratégie de PU.

Tableau 2. Comparaison des deux stratégies et des deux groupes d'âge durant l'AP

Résultats	Adultes	Adolescents	Valeur-P	Adultes	Adolescents	Valeur-P
	PU	PU		PR	PR	
% du temps 4-10 mmol/L	74 ± 35	77 ± 36	0,87	91 ± 23	80 ± 31	0,23
% du temps > 10 mmol/L	23 ± 34	8 ± 29	0,21	6 ± 22	9 ± 26	0,68
% du temps < 4 mmol/L	0 ± 0	15 ± 27	0,01	2 ± 9	11 ± 23	0,16
Glycémie moyenne (mmol/L)	8,2 ± 2,6	6,5 ± 2,5	0,07	6,7 ± 2,0	6,5 ± 2,1	0,73
Augmentation de la glycémie (mmol/L)	+1,5 ± 1,4	+0,5 ± 0,6	0,03	+0,5 ± 0,7	+0,7 ± 0,8	0,35
Diminution de la glycémie (mmol/L)	-1,6 ± 1,7	-2,6 ± 1,6	0,13	-1,5 ± 1,3	-1,9 ± 1,7	0,24

Valeur-P < 0.05 est significatif. Les valeurs sont présentées en moyenne ± ET.

Pour ce qui est de la stratégie de PR, il y a une tendance favorable pour les adultes (2 ± 9%) au niveau du pourcentage de temps passé < 4,0 mmol/L comparativement aux adolescents (11 ± 23%). On observe aussi une diminution de la glycémie plus importante chez les adolescents avec la stratégie de PU (- 2,6 ± 1,6 mmol/L) comparativement aux adultes (- 1,6 ± 1,7 mmol/L). Ces aspects pourraient expliquer, en quelque sorte, pourquoi il y a eu plus d'hypoglycémies requérant un traitement durant l'AP chez les adolescents (PU : 6; PR : 4) que chez les adultes (PU : 0; PR : 3). Les tendances plus marquées chez les adultes avec la stratégie de PU pour le pourcentage de temps passé > 10,0 mmol/L, de la glycémie moyenne et de l'augmentation de la glycémie comparativement à la stratégie de PR pourraient expliquer le faible nombre d'hypoglycémies pour cette stratégie.

Par conséquent, les adolescents pourraient avoir besoin d'un apport en glucides supérieur à 0,5g/kg du poids corporel au début et durant l'AP afin de limiter les hypoglycémies lors de l'AP. Chez les adultes, la stratégie de PR a tendance à limiter les hyperglycémies.

8.4 La glycémie suite à l'activité physique

Comme mentionné précédemment, les patients atteints de DT1 ont un risque persistant de faire des hypoglycémies à la suite d'une séance d'AP. La gestion de ce risque est en dehors du sujet principal de ce mémoire qui vise spécifiquement la prévention des hypoglycémies lors de l'AP. Les stratégies pour réduire le risque d'hypoglycémie à la suite d'une AP ont moins été étudiées et comportent une combinaison d'apports en glucides et/ou de réduction des doses d'insuline (4). Étant donné que le risque d'hypoglycémie débute dès la fin de l'AP et peut perdurer durant les 24 heures suivantes (68), les stratégies peuvent être mises en place dès la fin de l'AP, mais aussi avant et pendant la nuit suivante. Dans cette étude, nous n'avons pas appliqué de stratégies à la fin de l'AP pour prévenir les hypoglycémies qui suivent une séance d'AP. Néanmoins, nous avons mesuré la glycémie des participants lors de la période de récupération (60 minutes) suite à l'AP. Dans nos analyses, nous avons jumelé la période de récupération avec la période d'AP afin d'obtenir une vue d'ensemble sur les interventions. Comme le montrent nos résultats, il n'y a aucune différence significative entre les deux stratégies de distribution temporelle pour ces deux périodes combinées. Puisque le nombre de participants nécessitant un traitement pour corriger une hypoglycémie augmente légèrement avec la combinaison de la période de récupération (PU : +2, PR : +4), on peut être porté à croire qu'un faible apport en glucides après l'AP aurait été nécessaire. Étant donné qu'il y a peu d'études qui ont analysé la période suivant l'AP, il est difficile pour nous de comparer nos résultats aux autres études. Même si la priorité actuelle des patients est de réduire les hypoglycémies lors de l'AP, il sera indispensable à l'avenir d'investiguer afin de trouver des stratégies efficaces pour réduire le risque d'hypoglycémie à la suite de l'AP.

8.5 Forces et limites du projet

Cette étude a plusieurs limites qui doivent être considérées. Puisqu'il s'agit d'une étude contrôlée dans un environnement standardisé, nous avons limité l'impact de multiples facteurs confondants, la validité des deux stratégies évaluées devrait cependant être reproduite dans un ou des essais ambulatoires.

Les participants adultes dans cette étude étaient des patients qui avaient majoritairement un bon contrôle de leur glycémie avec une HbA_{1c} moyenne ($7,3 \pm 1,0\%$) très près de la

cible recommandée (7,0%). Puisque l'HbA_{1c} moyenne de la population adulte est souvent entre 8,0 et 8,5%, il serait prudent de vérifier si cette stratégie s'applique aussi pour des patients ayant un moins bon équilibre glycémique moyen.

Le nombre d'adolescents dans ce présent projet est plutôt faible pour montrer l'efficacité des deux stratégies d'apport en glucides chez cette population. Cependant, le recrutement de ce groupe d'âge est souvent problématique et atteindre de grands nombres dans cette population est souvent plus difficile que pour la population adulte. Puisque nous pouvons présumer que les stratégies basées sur la réduction anticipée des doses d'insuline pourraient être moins appréciées et mises en pratique par ce groupe d'âge, une étude plus approfondie de cette approche avec les patients pédiatriques est souhaitable. De plus, la diversité des caractéristiques individuelles de nos participants, dont l'âge, est un facteur qui vient atténuer l'évaluation de l'apport en glucides. Par exemple, les adolescents semblent avoir besoin d'un plus grand apport en glucides. Bien que nous n'ayons pas évalué le niveau de pratique d'AP des adolescents, il se pourrait que la majorité des adolescents qui ont accepté de participer à l'étude étaient actifs physiquement. Il serait donc prudent de voir si la stratégie que nous proposons est efficace dans un groupe d'adolescents sédentaires.

De plus, étant donné qu'il y a plusieurs formes d'AP (type, intensité, durée), nous ne pouvons pas étendre nos résultats à d'autres conditions d'AP. Cependant, nous avons testé un type, une intensité et une durée d'AP (aérobie, moyenne, 60 minutes) et une distance du repas (3,5 h) qui correspondent à des pratiques fréquentes. Il serait cependant logique de tester d'autres formes d'activités fréquentes comme les sports d'équipe (soccer, hockey) avec une AP intermittente ou de plus longue durée.

La principale force de cette étude est la conception du protocole randomisé en chassé-croisé qui permet de limiter les biais et de comparer les deux stratégies d'apport en glucides chez un même individu. À notre connaissance, il s'agit de la première étude à avoir testé cet apport en glucides en fonction du poids des personnes (0,5g/kg) chez des adultes et adolescents atteints de DT1 non athlétique. Il s'agit aussi de la première étude à avoir comparé deux distributions temporelles différentes de cet apport en glucides afin d'améliorer le contrôle de la glycémie lors de l'AP. Nous avons aussi utilisé un dîner standardisé pour chaque participant avant les interventions afin de limiter les facteurs qui

pouvaient influencer la glycémie lors de l'AP. L'utilisation des GC à toutes les 10 minutes lors de l'AP a permis d'avoir une image plus précise du profil de la glycémie lors de l'AP comparativement aux CGM qui tendent à être moins précis durant l'AP (99, 100). Malgré quelques différences numériques entre les résultats obtenus avec le CGM et la GC, le message clinique global a été maintenu avec les deux méthodes de mesure de la glycémie. Le nombre de participants dans cette étude est relativement important (N = 33) comparativement aux précédentes études sur les stratégies afin d'améliorer le contrôle de la glycémie lors de l'AP. Enfin, les deux stratégies ont été testées sur une diversité de caractéristiques individuelles (âge, sexe, condition physique), ce qui augmente la validité externe de nos résultats.

Chapitre 9 : Implications cliniques

Notre étude vient apporter un plus d'information, comme il y a peu d'études sur lesquelles se baser afin d'émettre des recommandations sur la quantité et la distribution temporelle des apports en glucides à consommer afin d'améliorer le contrôle glycémique chez les patients atteints de DT1 lors de l'AP. En effet, ce domaine de recherche a été identifié comme prioritaire dans le consensus international sur le DT1 et l'AP (4). Nos résultats montrent qu'un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel semble être une stratégie raisonnable afin de limiter les hypoglycémies lors d'une AP aérobie à intensité moyenne chez les adolescents et adultes atteints de DT1 non athlétiques qui utilisent le mode de traitement MDI. De plus, la répartition des glucides avant et durant l'AP semble limiter la variation de glycémie lors de l'AP. D'un point de vue clinique, les résultats de cette étude permettent aux professionnels de la santé d'avoir davantage de connaissances sur les différentes facettes des stratégies d'apport en glucides afin de prévenir les hypoglycémies induites par l'AP aérobie. Ceci permet ainsi d'améliorer les conseils qu'ils donnent à leurs patients qui vivent avec le DT1. Il faut par contre faire attention à l'interprétation des résultats étant donné la taille de l'échantillon et la spécificité des interventions (distance du repas, intensité d'AP). De plus, même si notre étude ciblait les patients utilisant le mode de traitement MDI, les résultats observés pourraient aussi s'appliquer aux patients utilisant

le mode de traitement CSII. En effet, si un patient n'a pas appliqué une stratégie de réduction du débit basal avant l'AP, il pourrait essayer l'une des deux stratégies de PU ou PR de glucides que nous proposons (78). Dans le même ordre d'idée, si une stratégie de réduction du débit basal a été appliquée 60 à 90 minutes avant l'AP, une plus petite quantité de glucides pourrait être nécessaire (78). Cette approche est donc complémentaire aux stratégies de réduction d'insuline. De plus, il est souvent mentionné qu'un apport en glucides pour prévenir l'hypoglycémie est contre-productif chez les patients atteints de DT1 qui s'engagent dans l'AP afin de perdre du poids. Cependant, nous avons observé que la dépense énergétique moyenne des participants lors de l'AP dans nos interventions était presque 3 fois plus élevée ($410,2 \pm 149,8$ Kcal) que la prise calorique occasionnée par les deux stratégies d'apport en glucides ($152,3 \pm 36,5$ Kcal). Ceci est probablement dû au fait que nous n'avons pas choisi un apport en glucides afin d'augmenter les performances physiques des participants, mais plutôt un apport en fonction du poids du participant et afin de limiter les hypoglycémies. Cet aspect peut donc permettre aux professionnels de la santé d'encourager leurs patients à faire de l'AP sachant que notre apport en glucides permettrait de limiter les hypoglycémies lors de l'AP sans nécessairement être contre-productif pour un patient qui a un objectif de perte de poids. L'avancement des connaissances au niveau des stratégies visant à limiter les hypoglycémies lors de l'AP va permettre aux patients atteints de DT1 d'adopter une pratique plus régulière d'AP en étant confiant de garder le contrôle de leur glycémie et de bénéficier des bienfaits de l'AP.

Chapitre 10 : Perspective de recherche

Puisque la littérature est limitée au niveau des études d'interventions qui évaluent l'efficacité de stratégies d'apport en glucides afin d'améliorer le contrôle de la glycémie lors de l'AP chez les individus atteints de DT1, tout nouveau projet permet de faire avancer les connaissances et de mieux diriger les prochaines expérimentations. Par exemple, on pourrait maintenant comparer l'apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel avec un autre apport (1,0g/kg) ou encore un apport en glucides ajusté sur la glycémie avant l'AP (plus élevé si la glycémie est proche de 4,0 et plus bas si la glycémie est supérieure à 10,0

mmol/L) dans divers contextes. Il serait pertinent d'évaluer à nouveau les deux stratégies avec un plus grand nombre d'adultes et d'adolescents dans des études séparées pour chaque groupe afin de limiter le biais de l'âge. Effectivement, nous observons une tendance favorable plus accentuée pour la stratégie de PR au niveau du pourcentage de temps passé dans les cibles glycémiques, du pourcentage de temps > 10,0 mmol/L et de la glycémie moyenne lors de l'AP chez les adultes. La stratégie de PR pourrait possiblement améliorer le contrôle de la glycémie chez les adultes et les résultats seraient peut-être significatifs avec un plus grand échantillon. Dans le même ordre d'idée, il serait intéressant d'évaluer l'efficacité de différentes distributions temporelles d'apport en glucides durant l'AP afin de mieux saisir l'importance de celles-ci dans la gestion de la glycémie. Il apparaîtrait aussi opportun d'appliquer ces stratégies avec différentes distances du repas avant l'AP afin d'ajuster l'apport en glucides en conséquence. De la sorte, l'insuline active au début de l'AP devrait aussi être mesurée afin d'être plus objectif face à ces observations. Comme les deux stratégies ont été évaluées seulement lors d'une AP aérobie d'une heure sur vélo stationnaire, d'autres stratégies d'apport en glucides devraient être évaluées lors de divers types et durées d'AP. Par exemple, il est probable qu'un apport réparti soit plus utile en cas d'AP prolongée. Tel que mentionné, le type de glucides utilisé pour les stratégies d'apport en glucides peut influencer la glycémie lors de l'AP. Les glucides à faible indice glycémique comme le fructose semblent avoir des avantages au niveau du maintien de la glycémie lors de l'AP qui devraient être explorés davantage. Il pourrait aussi être pertinent d'évaluer davantage des stratégies qui combinent réduction du débit basal/bolus avec un apport en glucides avant l'AP afin d'optimiser le contrôle de la glycémie des patients. Enfin, les hypoglycémies suite aux AP sont aussi un problème pour lequel nous devrions trouver des stratégies afin de limiter celles-ci et ainsi améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de DT1. Il est observé en milieu clinique que ces patients souhaitent obtenir davantage d'informations afin de faciliter leur pratique d'AP et cet aspect devrait plus systématiquement abordé lors du suivi médical.

Conclusion

Bien que la pratique régulière de l'AP puisse apporter plusieurs bienfaits pour la santé chez les adolescents et adultes vivant avec le DT1, la majorité d'entre eux sont moins actifs que leurs pairs sans DT1. La principale raison pour laquelle les patients atteints de DT1 ne pratiquent pas régulièrement de l'AP est la peur des hypoglycémies occasionnée par l'AP. Notre étude contribue à réduire le manque de connaissances sur la quantité et la distribution temporelle des stratégies d'apport en glucides afin d'améliorer le contrôle de la glycémie lors de l'AP. Nos résultats montrent que chez les adultes et les adolescents non athlétiques vivant avec le DT1, pour une AP aérobie moyenne de 60 minutes effectuée 3,5 heures après le dernier repas, un apport en glucides de 0,5g/kg du poids corporel qui est pris en PU ou PR est efficace afin de maintenir la glycémie dans les cibles et de limiter les hypoglycémies durant l'AP. La stratégie de PR semble limiter significativement la variation de la glycémie lors de l'AP. De plus, de nombreuses tendances favorables, mais non significatives ont été observées avec la stratégie de PR, suggérant que davantage d'études doivent être effectuées dans des échantillons plus grands et en situation réelle afin d'explorer davantage ces bénéfices potentiels. Différentes quantités d'apport en glucides doivent également être testées dans des situations d'AP variées (type, durée, intensité, distance du dernier repas) afin d'élaborer des connaissances solides sur les apports en glucides et de les adapter pour chaque situation afin d'améliorer le contrôle de la glycémie chez les patients atteints de DT1 lors de l'AP.

Bibliographie

1. Agence de la santé publique du Canada. *Le diabète au Canada*, 2017, [Cité le 26 avril 2020]. Disponible : <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/diabete-canada-faits-saillants-systeme-surveillance-maladies-chroniques.html>.
2. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Can J Diabetes*. 2018;42(Suppl 1):S1-S325.
3. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, Cleary P, Crofford O, Davis M, 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.
4. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, Taplin CE, Adolfsson P, Lumb AN, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2017;5(5):377-90.
5. Codella R, Terruzzi I, Luzi L. Why should people with type 1 diabetes exercise regularly? *Acta Diabetol*. 2017;54(7):615-30.
6. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, Krakow D, Zimny S, Kopp F, et al. Impact of Physical Activity on Glycemic Control and Prevalence of Cardiovascular Risk Factors in Adults With Type 1 Diabetes: A Cross-sectional Multicenter Study of 18,028 Patients. *Diabetes care*. 2015;38(8):1536-43.
7. 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.
8. Colberg SR. Key Points from the Updated Guidelines on Exercise and Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2017;8:33.
9. 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.

10. Miculis CP, de Campos W, Gasparotto GS, Silva MP, Mascarenhas LP, Boguszewski MC. Correlation of cardiorespiratory fitness with risk factors for cardiovascular disease in children with type 1 diabetes mellitus. *Journal of diabetes and its complications*. 2012;26(5):419-23.
11. 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;40(12):1727-32.
12. MacMillan F, Kirk A, Mutrie N, Matthews L, Robertson K, Saunders DH. A systematic review of physical activity and sedentary behavior intervention studies in youth with type 1 diabetes: study characteristics, intervention design, and efficacy. *Pediatric diabetes*. 2014;15(3):175-89.
13. Beraki A, Magnuson A, Sarnblad S, Aman J, Samuelsson U. Increase in physical activity is associated with lower HbA1c levels in children and adolescents with type 1 diabetes: results from a cross-sectional study based on the Swedish pediatric diabetes quality registry (SWEDIABKIDS). *Diabetes research and clinical practice*. 2014;105(1):119-25.
14. Livny R, Said W, Shilo S, Bar-Yoseph R, Gal S, Oren M, et al. Identifying Sources of Support and Barriers to Physical Activity in Pediatric Type 1 Diabetes. *Pediatric diabetes*. 2019;21.
15. 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.
16. Michaud I, Henderson M, Legault L, Mathieu ME. Physical activity and sedentary behavior levels in children and adolescents with type 1 diabetes using insulin pump or injection therapy - The importance of parental activity profile. *Journal of diabetes and its complications*. 2017;31(2):381-6.
17. Kennedy A, Narendran P, Andrews RC, Daley A, Greenfield SM. Attitudes and barriers to exercise in adults with a recent diagnosis of type 1 diabetes: a qualitative study of participants in the Exercise for Type 1 Diabetes (EXTOD) study. *BMJ Open*. 2018;8(1):e017813.
18. Jabbour G, Henderson M, Mathieu ME. Barriers to Active Lifestyles in Children with Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2016;40(2):170-2.

19. Francescato MP, Ajcevic M, Accardo A. Carbohydrate Requirement for Exercise in Type 1 Diabetes: Effects of Insulin Concentration. *Journal of diabetes science and technology*. 2019;1932296819826962.
20. Yardley JE. Exercise and the Artificial Pancreas: Trying to Predict the Unpredictable in Patients With Type 1 Diabetes? *Can J Diabetes*. 2020;44(2):119-20.
21. Atkinson MA, Eisenbarth GS, Michels AW. Type 1 diabetes. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9911):69-82.
22. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 9th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.[Cited 2020 April 8]. Available : <https://www.diabetesatlas.org/>.
23. Bernard S CC, Desrochers F, et al. Connaître son diabète pour mieux vivre. Les éditions Rogers limitée, Groupe santé. 2013.
24. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC). Design, implementation, and preliminary results of a long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial cohort. *Diabetes care*. 1999;22(1):99-111.
25. Driscoll KA, Raymond J, Naranjo D, Patton SR. Fear of Hypoglycemia in Children and Adolescents and Their Parents with Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(8):77.
26. Frier BM. Hypoglycaemia in diabetes mellitus: epidemiology and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(12):711-22.
27. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes care*. 2013;36(5):1384-95.
28. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, Buse JB, Byington RP, Cutler JA, et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *Bmj*. 2010;340:b4909.
29. Cryer PE. Severe hypoglycemia predicts mortality in diabetes. *Diabetes care*. 2012;35(9):1814-6.
30. Kent DA, Quinn L. Factors That Affect Quality of Life in Young Adults With Type 1 Diabetes. *Diabetes Educ*. 2018;44(6):501-9.
31. Vanstone M, Rewegan A, Brundisini F, Dejean D, Giacomini M. Patient Perspectives on Quality of Life With Uncontrolled Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic

Review and Qualitative Meta-synthesis. *Ont Health Technol Assess Ser.* 2015;15(17):1-29.

32. Rechenberg K, Whittemore R, Grey M. Anxiety in Youth With Type 1 Diabetes. *J Pediatr Nurs.* 2017;32:64-71.

33. Caferoglu Z, Inanc N, Hatipoglu N, Kurtoglu S. Health-Related Quality of Life and Metabolic Control in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(1):67-73.

34. Pettus JH, Zhou FL, Shepherd L, Mercaldi K, Preblich R, Hunt PR, et al. Differences between patients with type 1 diabetes with optimal and suboptimal glycaemic control: A real-world study of more than 30 000 patients in a US electronic health record database. *Diabetes Obes Metab.* 2020;22(4):622-30.

35. Buchberger B, Huppertz H, Krabbe L, Lux B, Mattivi JT, Siafarikas A. Symptoms of depression and anxiety in youth with type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology.* 2016;70:70-84.

36. Brazeau AS, Nakhla M, Wright M, Henderson M, Panagiotopoulos C, Pacaud D, et al. Stigma and Its Association With Glycemic Control and Hypoglycemia in Adolescents and Young Adults With Type 1 Diabetes: Cross-Sectional Study. *J Med Internet Res.* 2018;20(4):e151.

37. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes care.* 2019;42(8):1593-603.

38. Monnier L, Wojtuszczyzn A, Molinari N, Colette C, Renard E, Owens D. Respective Contributions of Glycemic Variability and Mean Daily Glucose as Predictors of Hypoglycemia in Type 1 Diabetes: Are They Equivalent? *Diabetes care.* 2020;43(4):821-7.

39. Fondation de la recherche sur le Diabète juvénile. Recherche : *Guérison*. [Cité le 18 mars 2020]. Disponible : https://www.frdj.ca/recherche/guerison/?_ga=2.204569360.1495477686.1584489318-1700095258.1584489318.

40. Senior PA, Pettus JH. Stem cell therapies for Type 1 diabetes: current status and proposed road map to guide successful clinical trials. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(3):297-307.
41. Helman A, Melton DA. A Stem Cell Approach to Cure Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2020.
42. Herold KC, Bundy BN, Long SA, Bluestone JA, DiMeglio LA, Dufort MJ, et al. An Anti-CD3 Antibody, Teplizumab, in Relatives at Risk for Type 1 Diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(7):603-13.
43. McGibbon A, Richardson C, Hernandez C, Dornan J. Pharmacothérapie du diabète de type 1. *Canadian Journal of Diabetes*. 2013;37:S422-S7.
44. Hirsch IB. Insulin analogues. *N Engl J Med*. 2005;352(2):174-83.
45. Better. *Administration de l'insuline en boucle fermée: Impact sur la glycémie chez les personnes vivant avec le diabète de type 1*. 2019. [Cité le 3 avril 2020]. Disponible : <https://type1better.com/fr/administration-de-linsuline-en-boucle-fermee-impact-sur-la-glycemie-chez-les-personnes-vivant-avec-le-diabete-de-type-1/>.
46. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol*. 2019;56(9):973-80.
47. Pickup JC. Is insulin pump therapy effective in Type 1 diabetes? *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2019;36(3):269-78.
48. Qin Y, Yang LH, Huang XL, Chen XH, Yao H. Efficacy and Safety of Continuous Subcutaneous Insulin Infusion vs. Multiple Daily Injections on Type 1 Diabetes Children: A Meta-Analysis of Randomized Control Trials. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):316-23.
49. Pinsker JE, Leas S, Muller L, Habif S. Real world improvements in hypoglycemia in an insulin-dependent cohort with diabetes mellitus pre/post tandem basal-iq technology remote software update. *Endocr Pract*. 2020.
50. Stone MP, Agrawal P, Chen X, Liu M, Shin J, Cordero TL, et al. Retrospective Analysis of 3-Month Real-World Glucose Data After the MiniMed 670G System Commercial Launch. *Diabetes technology & therapeutics*. 2018;20(10):689-92.

51. Knebel T, Neumiller JJ. Medtronic MiniMed 670G Hybrid Closed-Loop System. *Clin Diabetes*. 2019;37(1):94-5.
52. Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2017;19(S3):S25-s37.
53. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2012;29(11):e402-8.
54. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2018;139:380-91.
55. Matoulek M. [Physical activity in patients with microvascular complications of diabetes]. *Vnitr Lek*. 2015;61(4):340-5.
56. Farrell CM, McNeilly AD, Fournier P, Jones T, Hapca SM, West D, et al. A randomised controlled study of high intensity exercise as a dishabituating stimulus to improve hypoglycaemia awareness in people with type 1 diabetes: a proof-of-concept study. *Diabetologia*. 2020;63(4):853-63.
57. Aman J, Skinner TC, de Beaufort CE, Swift PG, Aanstoot HJ, Cameron F. Associations between physical activity, sedentary behavior, and glycemic control in a large cohort of adolescents with type 1 diabetes: the Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. *Pediatric diabetes*. 2009;10(4):234-9.
58. Anderson E, Shivakumar G. Effects of exercise and physical activity on anxiety. *Front Psychiatry*. 2013;4:27.
59. Shaphe MA, Chahal A. Relation of Physical Activity with the Depression: A Short Review. *J Lifestyle Med*. 2020;10(1):1-6.
60. Keshawarz A, Piropato AR, Brown TL, Duca LM, Sippl RM, Wadwa RP, et al. Lower objectively measured physical activity is linked with perceived risk of hypoglycemia in type 1 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2018;32(11):975-81.

61. Gingras V, Leroux C, Fortin A, Legault L, Rabasa-Lhoret R. Predictors of cardiovascular risk among patients with type 1 diabetes: A critical analysis of the metabolic syndrome and its components. *Diabetes & metabolism*. 2017;43(3):217-22.
62. Leroux C, Gingras V, Desjardins K, Brazeau AS, Ott-Braschi S, Strychar I, et al. In adult patients with type 1 diabetes healthy lifestyle associates with a better cardiometabolic profile. *Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases : NMCD*. 2015;25(5):444-51.
63. Corner A. *42 Factors That Affect Blood Glucose?! A Surprising Update*. 2018. [Cited 2020 April 8] Available: <https://diatribe.org/42factors>.
64. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, Davis EA, Fournier PA, Annan F, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19 Suppl 27:205-26.
65. Wilmore JH, Costill DL, Kenney L. *Physiologie du sport et de l'exercice: Human Kinetics*; 2017.
66. Camacho RC, Galassetti P, Davis SN, Wasserman DH. Glucoregulation during and after exercise in health and insulin-dependent diabetes. *Exercise and sport sciences reviews*. 2005;33(1):17-23.
67. Yardley JE, Sigal RJ. Exercise strategies for hypoglycemia prevention in individuals with type 1 diabetes. *Diabetes Spectr*. 2015;28(1):32-8.
68. 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.
69. Van Name MA, Hilliard ME, Boyle CT, Miller KM, DeSalvo DJ, Anderson BJ, et al. Nighttime is the worst time: Parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatric diabetes*. 2018;19(1):114-20.
70. Brooks GA, Mercier J. Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: the "crossover" concept. *J Appl Physiol (1985)*. 1994;76(6):2253-61.
71. Al Khalifah RA, Suppere C, Haidar A, Rabasa-Lhoret R, Ladouceur M, Legault L. Association of aerobic fitness level with exercise-induced hypoglycaemia in Type 1 diabetes. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2016;33(12):1686-90.

72. Tagougui S, Goulet-Gelinas L, Taleb N, Messier V, Suppere C, Rabasa-Lhoret R. Association Between Body Composition and Blood Glucose During Exercise and Recovery in Adolescent and Adult Patients With Type 1 Diabetes. *Can J Diabetes*. 2020;44(2):192-5.
73. Davis SN, Galassetti P, Wasserman DH, Tate D. Effects of antecedent hypoglycemia on subsequent counterregulatory responses to exercise. *Diabetes*. 2000;49(1):73-81.
74. Scott S, Kempf P, Bally L, Stettler C. Carbohydrate Intake in the Context of Exercise in People with Type 1 Diabetes. *Nutrients*. 2019;11(12).
75. Yamanouchi K, Abe R, Takeda A, Atsumi Y, Shichiri M, Sato Y. The effect of walking before and after breakfast on blood glucose levels in patients with type 1 diabetes treated with intensive insulin therapy. *Diabetes research and clinical practice*. 2002;58(1):11-8.
76. Toghi-Eshghi SR, Yardley JE. Morning (Fasting) vs Afternoon Resistance Exercise in Individuals With Type 1 Diabetes: A Randomized Crossover Study. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(11):5217-24.
77. Riddell MC, Zaharieva DP, Tansey M, Tsalikian E, Admon G, Li Z, et al. Individual glucose responses to prolonged moderate intensity aerobic exercise in adolescents with type 1 diabetes: The higher they start, the harder they fall. *Pediatric diabetes*. 2019;20(1):99-106.
78. Roy-Fleming A, Taleb N, Messier V, Suppere C, Cameli C, Elbekri S, et al. Timing of insulin basal rate reduction to reduce hypoglycemia during late post-prandial exercise in adults with type 1 diabetes using insulin pump therapy: A randomized crossover trial. *Diabetes & metabolism*. 2019;45(3):294-300.
79. Zaharieva DP, McGaugh S, Pooni R, Vienneau T, Ly T, Riddell MC. Improved Open-Loop Glucose Control With Basal Insulin Reduction 90 Minutes Before Aerobic Exercise in Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *Diabetes care*. 2019;42(5):824-31.
80. Tagougui S, Taleb N, Molvau J, Nguyen E, Raffray M, Rabasa-Lhoret R. Artificial Pancreas Systems and Physical Activity in Patients with Type 1 Diabetes: Challenges,

Adopted Approaches, and Future Perspectives. *Journal of diabetes science and technology*. 2019;13(6):1077-90.

81. 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.

82. Moser O, Eckstein ML, Mueller A, Birnbaumer P, Aberer F, Koehler G, et al. Pre-Exercise Blood Glucose Levels Determine the Amount of Orally Administered Carbohydrates during Physical Exercise in Individuals with Type 1 Diabetes-A Randomized Cross-Over Trial. *Nutrients*. 2019;11(6).

83. Rabasa-Lhoret R, Garon J, Langelier H, Poisson D, Chiasson JL. Effects of meal carbohydrate content on insulin requirements in type 1 diabetic patients treated intensively with the basal-bolus (ultralente-regular) insulin regimen. *Diabetes care*. 1999;22(5):667-73.

84. Francescato MP, Geat M, Accardo A, Blokar M, Cattin L, Noacco C. Exercise and glycemic imbalances: a situation-specific estimate of glucose supplement. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(1):2-11.

85. Buoite Stella A, Assaloni R, Tonutti L, Manca E, Tortul C, Candido R, et al. Strategies used by Patients with Type 1 Diabetes to Avoid Hypoglycemia in a 24x1-Hour Marathon: Comparison with the Amounts of Carbohydrates Estimated by a Customizable Algorithm. *Can J Diabetes*. 2017;41(2):184-9.

86. Eckstein ML, McCarthy O, Tripolt NJ, Müller A, Birnbaumer P, Pferschy PN, et al. Efficacy of carbohydrate supplementation compared to bolus insulin dose reduction around exercise in adults with type 1 diabetes: a retrospective controlled analysis. *Canadian Journal of Diabetes*.

87. Colberg SR, Laan R, Dassau E, Kerr D. Physical activity and type 1 diabetes: time for a rewire? *Journal of diabetes science and technology*. 2015;9(3):609-18.

88. Murillo S, Brugnara L, Del Campo E, Yague I, Duenas B, Novials A. Carbohydrate Management in Athletes with Type 1 Diabetes in a 10 km Run Competition. *Int J Sports Med*. 2015;36(10):853-7.

89. Perrone C, Laitano O, Meyer F. Effect of carbohydrate ingestion on the glycemic response of type 1 diabetic adolescents during exercise. *Diabetes care*. 2005;28(10):2537-8.
90. Taleb N, Rabasa-Lhoret R. Can somatostatin antagonism prevent hypoglycaemia during exercise in type 1 diabetes? *Diabetologia*. 2016;59(8):1632-5.
91. 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 technology & therapeutics*. 2011;13(8):819-25.
92. Leroux C, Brazeau AS, Gingras V, Desjardins K, Strychar I, Rabasa-Lhoret R. Lifestyle and cardiometabolic risk in adults with type 1 diabetes: a review. *Can J Diabetes*. 2014;38(1):62-9.
93. Skinner JS. Exercise testing and exercise prescription for special cases: theoretical basis and clinical application: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
94. Docherty D. Measurement in pediatric exercise science. 1996.
95. Storer TW, Davis JA, Caiozzo VJ. Accurate prediction of VO₂max in cycle ergometry. *Medicine and science in sports and exercise*. 1990;22(5):704-12.
96. United States. Department of Agriculture. *Apple juice, canned or bottled, unsweetened, without added ascorbic acid*, 2019. [Cited 2020 April 28]. Available: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/173933/nutrients>.
97. Yardley JE, Brockman NK, Bracken RM. Could Age, Sex and Physical Fitness Affect Blood Glucose Responses to Exercise in Type 1 Diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:674.
98. Racette SB, Evans EM, Weiss EP, Hagberg JM, Holloszy JO. Abdominal adiposity is a stronger predictor of insulin resistance than fitness among 50-95 year olds. *Diabetes care*. 2006;29(3):673-8.
99. 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 technology & therapeutics*. 2016;18(9):561-7.

100. Larose S, Rabasa-Lhoret R, Roy-Fleming A, Suppere C, Tagougui S, Messier V, et al. Changes in Accuracy of Continuous Glucose Monitoring Using Dexcom G4 Platinum Over the Course of Moderate Intensity Aerobic Exercise in Type 1 Diabetes. *Diabetes technology & therapeutics*. 2019;21(6):364-9.