



**HAL**  
open science

# Impact du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'oxygénation musculaire et cérébrale à l'exercice : répercussions sur l'aptitude physique aérobie

Semah Tagougui

► **To cite this version:**

Semah Tagougui. Impact du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'oxygénation musculaire et cérébrale à l'exercice : répercussions sur l'aptitude physique aérobie. Physiologie [q-bio.TO]. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S061 . tel-01159308

**HAL Id: tel-01159308**

**<https://theses.hal.science/tel-01159308>**

Submitted on 3 Jun 2015

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

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

---

**UNIVERSITE DROIT & SANTE LILLE 2**

***École Doctorale 446 Biologie Santé Lille Nord de France***

***EA 4488 – Activité Physique, Muscle, Santé***

---

Thèse présentée pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE LILLE 2**

***Discipline :***

***Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives***

***Option : physiologie***

Par

**Semah TAGOUGUI**

---

---

**IMPACT DU DIABETE DE TYPE 1 ET DES NIVEAUX ELEVES D'HEMOGLOBINE  
GLYQUEE SUR L'OXYGENATION MUSCULAIRE ET CEREBRALE A L'EXERCICE -  
REPERCUSSIONS SUR L'APTITUDE PHYSIQUE AEROBIE**

---

---

***Date de soutenance : Le 16 octobre 2014***

***Thèse présentée devant le jury composé de :***

Mme Martine DUCLOS, Professeur, Université d'Auvergne

*Rapporteur*

Mr Robin CANDAU, Professeur, Université Montpellier 1

*Rapporteur*

Mr Fabrice PRIEUR, Maitre de Conférences HDR, Université d'Orléans

*Examineur*

Mr Romain MEEUSEN, Professeur, Université de Vrije, Belgique

*Examineur*

Mme Elsa HEYMAN, Maitre de Conférences HDR, Université de Lille 2

*Encadrant*

Mr Georges BAQUET, Maitre de Conférences HDR, Université de Lille 2

*Directeur*

Mr Pierre FONTAINE, Professeur, Université de Lille 2

*Directeur*



# Remerciements

---

Mes remerciements vont à **Madame le Professeur Martine Duclos** et **Monsieur le Professeur Robin Candau** pour m'avoir fait l'honneur de faire partie de mon jury en tant que rapporteur.

Monsieur le **Professeur Romain Meeusen** et **Monsieur le Dr Fabrice Prieur** merci d'avoir accepté d'examiner ce travail. Vous trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude.

**Au Professeur Serge Berthoin**, un grand merci pour ton accueil au sein du laboratoire et pour ton aide qui ne s'est pas limitée qu'à l'apport scientifique. Merci aussi pour toutes les blagues et les expressions Françaises que tu m'as apprises !

**Elsa**, c'est avec toi que j'ai passé le plus de temps et que j'ai forgé mon esprit scientifique depuis mon master 1. Durant ces 5 dernières années, j'ai vécu ma plus belle aventure, tant humaine que scientifique. Elle m'a amené beaucoup de satisfactions personnelles. Je te remercie pour tous les moments passés ensemble notamment « les heures et les heures » pour trier le sang ! Je te remercie de m'avoir accordé ta confiance et de m'avoir laissé gérer le protocole OXYDIAB ! Ca nous manque ces journées de manip !!! Je te remercie pour le temps que tu m'as accordé pour corriger les articles et ma thèse. Un jour j'appliquerai la règle « *des gros et des petits cailloux* »!

Ces quelques lignes ne seront certainement pas suffisantes pour décrire le respect que je porte envers toi..... Mille mercis Elsa.

**A Georges Baquet**, merci pour ton aide lors de ce travail, notamment pour m'avoir appris l'utilisation des accéléromètres. Merci d'avoir accepté d'être le directeur de ma thèse.

**Au Professeur Pierre Fontaine**, je vous remercie pour votre apport théorique et pour vos révisions des articles. Je vous remercie également pour votre disponibilité et votre investissement qui m'ont toujours été précieux. Merci d'avoir accepté d'être le directeur de ma thèse.

**Pr Matran**, je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service et de m'avoir permis d'assouvir ma passion scientifique. Vos remarques lors de ma présentation de master et durant les CST ont nettement amélioré notre protocole.

**A Françoise et Aline**, pour tout le temps accordé pour nous aider sur le protocole.

**L'ensemble des techniciennes et médecins du service d'Exploration Fonctionnelles Respiratoires – Calmette & du Centre d'Investigation Clinique-Lille**, Martine, Catherine, Karim, Murielle, Bertrand, Isabelle, Mathieu, Dr.Patrick Rasoamanana et Michel.

**Nos très chers sujets** : sans vous, rien n'aurait été possible. Je vous adresse un grand MERCI !!!

Mes remerciements vont aussi aux **Dr. Robert Caiazzo** et **Dr. Valerie WIECZOREK** pour leur aide précieuse à ce protocole en réalisant les biopsies.

**Fred**, merci pour ton énorme contribution dans notre protocole notamment pour la partie respiration mitochondriale- merci pour le temps passé à répondre à toutes mes questions sur la respiration mitochondriale – Une pensée à ces heures que nous passions entrain d'observer ce bout de muscle « précieux à nos yeux » entrain de tourner dans la chambre de respiration.

**Mohamed Amine et Matthieu** (les champions des pauses café), **Adrien, Abdel, kahina, Mehdi, Samir, Baptiste** vous avez tous contribué à l'ambiance du labo.

**Adrien**, merci pour toutes les discussions que tu as dû improviser avec les patients au moment de la biopsie pour leur faire oublier un peu de douleur !

**Erwan**, merci de m'avoir appris les « a b c » de la NIRS, je te remercie également pour ta contribution précieuse à cette étude.

**A tous les membres du Laboratoire ainsi qu'à tout le personnel de la FSSEP.** Julien A, Julien B, François X, Patrick, Claudine, Gaëlle, Valérie, Fréd, Justine (Khadija !), Fabien, Arnaud, Nico, Murielle, Mike, Antoine, Marian, Léon, Catherine, Sandra, Martine et à tous ceux que je n'ai pas cité, un très grand merci pour m'avoir accueilli si chaleureusement. Merci pour votre aide et votre disponibilité pendant ces 5 années.

**A tous mes amis en France et en Tunisie**, un grand merci pour votre soutien sur tous les plans !

**A ma mère et mon père**, je souhaite vous remercier tout particulièrement car vous m'avez toujours soutenu, tant moralement que financièrement ! Sans vous, je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui. Je vous aime !

**A ma sœur et mes frères**, je vous aime tous : Samir (the big boss), Wissem (notre chirurgien), Sonia (ton amour et ta tendresse sont indescriptibles) et Anis (je n'oublie jamais que c'est grâce à ton poids que tu es devenu champion de la Tunisie de Taekwondo !).

**A ma femme et mon fils**, vous êtes tout pour moi ! Vous êtes ma joie de vivre, je vous aime énormément, autrement dit je vous aime « *comme pas possible* » ! Je m'excuse pour toutes les fois où j'étais occupé et surtout stressé ! Je vous remercie de m'avoir supporté durant ces dernières années ! (Yassine, ça ne fait que 15 mois que tu me supportes !). Ma chérie, je te remercie pour toutes les fautes d'orthographe que tu as traquées dans mes mémoires, normalement, c'est le dernier !

---

## Résumé

---

L'objectif général de ce travail était d'évaluer l'effet du diabète de type 1 et de l'hyperglycémie chronique (reflétée par un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub>), chez des patients indemnes de complications micro et macrovasculaires, sur la disponibilité en oxygène (O<sub>2</sub>) au niveau musculaire et cortical et ses répercussions sur l'aptitude physique aérobie.

Dans un premier temps, nous nous sommes attardés à étudier l'effet du diabète et des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sur les différentes étapes de la cascade d'O<sub>2</sub>, à savoir la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'O<sub>2</sub>, la perfusion locale musculaire et la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau musculaire (estimée par la Spectroscopie dans le proche Infra-Rouge, NIRS) durant un exercice incrémental et voir les répercussions possibles sur la consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2max}$ ). Nous avons montré que les patients DT1 présentent une capacité de diffusion alvéolo-capillaire ainsi qu'une capacité de transport artériel d'O<sub>2</sub> comparables aux sujets sains. En revanche, les patients ayant un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> présentent une altération de  $\dot{V}O_{2max}$  ainsi qu'une réduction du volume sanguin musculaire (reflétée par une baisse de l'hémoglobine totale, Hb<sub>tot</sub>) et une nette baisse de la déoxyhémoglobine (HHb) au niveau du muscle actif aux intensités proches de l'exercice maximal. Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par l'affinité plus importante de HbA<sub>1c</sub> pour l'O<sub>2</sub> et/ou une altération de la redistribution de débit sanguin entre les vaisseaux nutritifs et non nutritifs. L'altération du volume sanguin au niveau musculaire chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique peut prévenir les cliniciens du dysfonctionnement de la microcirculation survenant avant même qu'une microangiopathie se manifeste à l'état clinique (*Étude 1*).

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la fonction cérébrale dans l'objectif d'évaluer l'hémodynamique cérébrale durant un exercice incrémental maximal. Nous avons trouvé une altération de l'hémodynamique cérébrale (baisse de l'hémoglobine totale) aux intensités proches de l'exercice maximal chez les patients DT1 qui présentent un mauvais contrôle glycémique (*Étude 2*).

Ces deux travaux nous montrent bien que les sujets diabétiques de type 1 indemnes des complications micro et/ou macrovasculaires présentent une faible aptitude physique aérobie qui peut s'expliquer à la fois par une altération de l'oxygénation musculaire et l'oxygénation cérébrale. Ces études mettent également en évidence l'intérêt d'associer la NIRS avec un exercice maximal. Ce dernier place les tissus en situation de besoin maximal en O<sub>2</sub> ce qui

permet de mettre en exergue des altérations fonctionnelles de la microcirculation avant même l'apparition de complications microvasculaires détectables par les tests cliniques habituels.

**Mots Clés** Aptitude aérobie, Exercice physique, Contrôle glycémique, Diabète de type 1, Hémodynamique cérébrale, Oxygénation cérébrale, Oxygénation musculaire.

---

## Summary

---

This study sought to investigate whether type 1 diabetes and high levels of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) influence oxygen supply including alveolar capillary diffusion, oxygen delivery and release, to active muscle and prefrontal cortex during maximal exercise.

We first studied the effect of high level of HbA<sub>1c</sub> on oxyhemoglobin dissociation at the active muscle measured by Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS) during maximal exercise. We found that alveolar capillary diffusion and arterial oxygen content was comparable between patients with type 1 diabetes and healthy subjects. However, patients with inadequate glycemic control but without any clinically detectable vascular complications displayed an impaired aerobic capacity as well as a reduction in blood volume and a dramatic impairment in deoxyhemoglobin (HHb) increase in active skeletal muscle during intense exercise. The latter supports the hypotheses of an increase in O<sub>2</sub> affinity induced by hemoglobin glycation and/or of a disturbed balance between nutritive and nonnutritive muscle blood flow. Furthermore, reduced exercise muscle blood volume in poorly controlled patients may warn clinicians of microvascular dysfunction occurring even before overt microangiopathy (*Study 1*). Secondly, we aimed at investigating prefrontal cortex hemodynamic during an incremental maximal exercise in patients with uncomplicated type 1 diabetes, taking into account chronic glycemic control. We observed that levels and changes in regional cerebral blood volume – as reflected by change in total hemoglobin – were lower at high intensities of exercise in patients with inadequate glycemic control (*Study 2*).

In summary, the physiological stimulus of maximal exercise coupled with NIRS measurement highlighted subclinical disorders of both cerebral hemodynamic and muscle oxygenation in poorly-controlled patients with type 1 diabetes albeit free from any clinical microangiopathy.

**Keywords** Aerobic fitness, Exercise, Glycemic control, Type 1 diabetes, Cerebral hemodynamic, Skeletal muscle, Oxygen delivery, Oxygen release.

## CE TRAVAIL FAIT L'OBJET DES PUBLICATIONS SUIVANTES

**Semah Tagougui**, Erwan Leclair, Pierre Fontaine, Régis Matran, Gaëlle Marais, Julien Aucouturier, Aurélien Descatoire, Anne Vambergue, Kahina Oussaidene, Georges Baquet, Elsa Heyman. *Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly-controlled type 1 diabetes*. Publié dans *Medicine & Science in Sports & Exercise* (IF=4.47).

**Semah Tagougui**, Pierre Fontaine, Erwan Leclair, Julien Aucouturier, Régis Matran, Kahina Oussaidene, Aurélien Descatoire, Fabrice Prieur, Patrick Mucci, Anne Vambergue, Georges Baquet, Elsa Heyman. *Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly-controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes*. En révision, *Diabetes Care* (IF=8.57), DC14-1792.

## CE TRAVAIL A FAIT L'OBJET DES COMMUNICATIONS SUIVANTES

Near Infrared Spectroscopy for noninvasive assessment of vascular and microvascular disorders in type 1 diabetes. *17<sup>th</sup> Annual Congress of the European College of Sport Science, Bruges, Belgium, 2012*.

Impact of Type 1 diabetes and high levels of glycated hemoglobin on muscle and cerebral oxygen availability – Preliminary results. *2<sup>nd</sup> European Genomic Institute for Diabetes symposium, Lille, 2012*.

Effects on inadequate glycaemic control in Type 1 diabetes on oxygen transport: from alveolar capillary diffusion and arterial transport to skeletal muscle extraction – consequences on aerobic fitness – Preliminary results. *13<sup>ème</sup> journée d'André Verbert, Lille, 2013*.

Impact du diabète de Type 1 et des niveaux d'hémoglobine glyquée sur la capacité de diffusion alvéolo-capillaire, le transport et l'utilisation de l'oxygène à l'exercice – répercussions sur l'aptitude physique aérobie. *15<sup>ème</sup> congrès de l'ACAPS, Grenoble, 2013*.

Impact du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'oxygénation musculaire à l'exercice maximal - Résultats préliminaires. *Journées Pierre de Coubertin, Lille, 2013*.

Impact du diabète de Type 1 sur la capacité de diffusion alvéolo-capillaire, le transport et l'utilisation de l'oxygène à l'exercice – répercussions sur l'aptitude physique aérobie – Résultats préliminaires. *1<sup>er</sup> Congrès 2A2S, Hammamet, Tunisie, 2014*.



## Index Figures & Tableaux

### Figures

Figure 1. Hémoglobine glyquée.....	19
Figure 2. Cercle de déconditionnement .....	26
Figure 3. Quantité d'O <sub>2</sub> dissous et liée à l'hémoglobine dans les différents compartiments de la circulation sanguine.....	35
Figure 4. Oxyhémoglobine .....	37
Figure 5. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine.....	38
Figure 6. Répartition du débit sanguin au repos et pendant l'exercice .....	39
Figure 7. Effet de la température, pH, PCO <sub>2</sub> et de diphosphoglycérate (2,3-DPG) sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine .....	60
Figure 8. Formation et catabolisme du 2,3-DPG. ....	61
Figure 9. Hypothèse sur l'effet possible de la glycation de l'hémoglobine sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine .....	62
Figure 10. Trajet des photons dans les tissus investigués par la technologie NIRS.....	64
Figure 11. Spectre d'absorption des différents chromophores dans le domaine du proche infrarouge.....	65
Figure 12. Représentation schématique du principe de fonctionnement de la NIRS .....	68
Figure 13. Test de diffusion alvéolo-capillaire .....	90
Figure 14. Placement des optodes de la NIRS au niveau cérébral (cortex préfrontal gauche).....	95
Figure 15. Placement des optodes de la NIRS au niveau musculaire (vaste latéral).....	95
Figure 16. Réponse des paramètres de la NIRS enregistrés au cours d'un exercice incrémental maximal au niveau du vaste latéral droit.....	106
Figure 17. Réponse des paramètres de la NIRS enregistrés au cours d'un exercice incrémental maximal à partir du cortex préfrontal gauche .....	122
Figure 18. Evolution de la pression partielle en CO <sub>2</sub> de fin d'expiration (PETCO <sub>2</sub> ) durant l'exercice incrémental .....	125
Figure 19. Respiration mitochondriale et capacité mitochondriale d'oxydation des acides gras et des glucides ....	139

### Tableaux

Tableau 1. Etudes sur le niveau d'activité physique chez les patients DT1 .....	24
Tableau 2. Barrières à la pratique sportive chez les patients DT1 .....	25
Tableau 3. Puissance maximale aérobie des adultes DT1 comparés aux adultes sains.....	27
Tableau 4. Puissance maximale aérobie des adolescents DT1 comparés aux adolescents sains .....	29
Tableau 5. Diffusion alvéolo-capillaire chez des patients DT1 comparés à des sujets sains .....	41
Tableau 6. Résumé de différentes études qui ont porté sur l'hémodynamique cérébrale chez des patients DT1 et DT2.....	51
Tableau 7. Résumé des principales études qui ont portées sur l'effet d'insulinémie et de glycémie sur l'hémodynamique cérébrale .....	56
Tableau 8. Résumé des principales études qui ont portées sur l'évaluation de l'oxygénation musculaire par la NIRS au cours de l'exercice incrémental.....	69
Tableau 9. Résumé de différentes études qui ont porté sur l'évaluation de l'oxygénation cérébrale par la NIRS au cours de l'exercice. ....	73
Tableau 10. Répartition des sujets entre les deux études .....	83
Tableau 11. Différentes molécules dosées dans les deux études .....	98

Tableau 12. Caractéristiques démographiques des sujets inclus .....	102
Tableau 13. Aptitude physique aérobie.....	103
Tableau 14. Diffusion alvéolo-capillaire de repos .....	104
Tableau 15. Transport artériel d'oxygène .....	104
Tableau 16. Les effets ANOVA des paramètres NIRS .....	107
Tableau 17. Paramètres pouvant influencer la dissociation de l'oxyhémoglobine durant l'exercice incrémental ..	108
Tableau 18. Facteurs pouvant influencer l'hémodynamique musculaire durant l'exercice incrémental .....	109
Tableau 19. Caractéristiques démographiques des sujets inclus .....	120
Tableau 20. Aptitude physique aérobie.....	121
Tableau 21. Les facteurs pouvant influencer l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale .....	123

## Abréviations

$\Delta$	Delta	HbA <sub>1c</sub>	Hémoglobine glyquée
ATP	Adénosine tri-phosphate	HbO <sub>2</sub> / HHB/ Hb <sub>tot</sub>	Oxy-hémoglobine / Déoxy-hémoglobine/ hémoglobone totale
CO <sub>2</sub>	Dioxyde de carbone	HGPO	Hyperglycémie provoquée par voie orale
CON-A	Groupe contrôle apparié à DT1-A	IMC	Indice de masse corporelle
CON-M	Groupe contrôle apparié à DT1-M	ITF	Insulino thérapie fonctionnelle
D (a-v)O <sub>2</sub>	Différence artério-veineuse en oxygène	K <sup>+</sup>	Potassium
DEXA	Absorption bi-photonique à rayons X	KCO	Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA
DLCO	Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone	MAQ	Modifiable Activity Questionnaire
DLNO	Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique	MET	Equivalent métabolique
Dm	Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire	NIRS	Spectroscopie du proche infrarouge
DSC	Débit sanguin cérébral	O <sub>2</sub>	Oxygène
DT1	Diabétique de type 1	PAO <sub>2</sub>	Pression alvéolaire en oxygène
DT1-A	Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat	Qm	Débit sanguin musculaire
DT1-M	Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique	SO <sub>2</sub>	Saturation de l'hémoglobine en oxygène
DT2	Diabétique de type 2	VA	Volume alvéolaire
FC / FCmax	Fréquence cardiaque / FC maximale	Vc	Volume sanguin des capillaires pulmonaires
FIO <sub>2</sub>	Fraction inspirée en oxygène	VO <sub>2max</sub>	Consommation maximale d'oxygène
GLUT	Transporteurs de glucose	VO <sub>2pic</sub>	Consommation pic d'oxygène
H <sup>+</sup>	Ion hydrogène	VRC	Vasoréactivité cérébrale
Hb/Mb	Hémoglobine/Myoglobine	2,3 DPG	2,3-diphosphoglycérate

## Sommaire

INTRODUCTION .....	13
Partie I : REVUE DE LITTERATURE .....	15
Chapitre I : Diabète de type 1, activité physique, et aptitude physique aérobie.....	16
I. Etiopathogénie du diabète de type 1 .....	16
I.1 Le Diabète.....	16
I.2. Etiopathogénie.....	16
II. Prise en charge du diabète de type 1 .....	17
II.1. Insulinothérapie et autosurveillance glycémique.....	17
II.2. Objectif de la prise en charge du DT1 en terme de contrôle glycémique à long terme.....	18
II.3. Les complications micro et macrovasculaires.....	20
II.4. L'exercice physique, une stratégie non médicamenteuse prometteuse.....	23
III. Problèmes d'adhésion à l'activité physique chez les patients DT1.....	23
III.1. Les niveaux d'activité physique.....	23
III.2. Barrières à la pratique sportive chez le patient DT1.....	25
IV. Aptitude physique aérobie chez les patients DT1.....	26
IV.1. Les niveaux d'aptitude physique aérobie chez les patients DT1.....	26
IV.2. La relation inverse entre puissance maximale aérobie et HbA <sub>1c</sub> .....	31
Chapitre II : HbA <sub>1c</sub> et apport de l'O <sub>2</sub> aux tissus musculaires et cérébraux à l'exercice chez les patients DT1 – répercussions possibles sur VO <sub>2</sub> max .....	34
I.1 Généralités sur le transport de l'O <sub>2</sub> des poumons jusqu'aux tissus (cascade de l'O <sub>2</sub> ).....	34
I.2. La diffusion alvéolo-capillaire et le transport artériel de l'O <sub>2</sub> .....	40
I.3. La perfusion locale.....	47
I.3.1. Perfusion locale musculaire.....	47
I.3.2. Perfusion locale cérébrale.....	49
I.3.3. Influence possible des niveaux de glucose et d'insuline circulants du moment sur la perfusion locale chez les patients DT1.....	53
I.4. Dissociation de l'oxyhémoglobine et extraction de l'O <sub>2</sub> par les tissus.....	58
I.4.1 Extraction de l'O <sub>2</sub> et VO <sub>2</sub> max.....	58
I.4.2. HbA <sub>1c</sub> et affinité pour l' O <sub>2</sub> .....	61
I.5. La Spectroscopie dans le Proche Infra-Rouge, une méthode non invasive pour suivre l'oxygénation musculaire et cérébrale à l'exercice.....	63
I.5.1. La spectroscopie dans le proche Infrarouge (NIRS) : Principes et considérations techniques.....	63
Spectroscopie dans le proche infrarouge.....	63
Principes théoriques de la NIRS.....	63
Paramètres évalués par la NIRS et signification physiologique.....	65
Facteurs influençant le signal NIRS.....	66
I.5.2. Oxygénation musculaire.....	68

## Sommaire

---

I.5.3. Oxygénation et hémodynamique cérébrale évaluées par la NIRS.....	72
I.6. Répercussions possibles de l’oxygénation musculaire et cérébrale sur la $VO_{2max}$ .....	77
Partie II : CONTRIBUTIONS PERSONNELLES .....	80
BUT ET ORIENTATIONS DU TRAVAIL DE THESE.....	81
METHODOLOGIE GENERALE.....	83
I. Les sujets .....	83
1.1 Critères d’inclusion.....	84
1.2. Critères d’exclusion pour les groupes DT1.....	84
1.3 Critères d’exclusion pour les sujets sains.....	85
1.4 Autres critères d’exclusion pour tous les sujets.....	85
II. Protocole expérimental.....	85
2.1 Evaluation des caractéristiques des sujets.....	87
2.2 Diffusion alvéolo-capillaire (Etude 1).....	89
2.3 L’Epreuve d’effort.....	92
2.4 Mesure de l’aptitude physique aérobie .....	92
Détermination de $VO_{2max}$ (Etudes 1 & 2).....	92
2.5 Evaluation de la capacité de transport artériel de l’ $O_2$ (Etudes 1 & 2).....	93
2.6 Evaluation de l’hémodynamique et de l’oxygénation musculaire (Etude 1) et cérébrale (Etude 2) au cours de l’exercice.....	94
2.7. Évaluation des facteurs pouvant être affectés par le diabète et/ou l’exercice et influençant l’hémodynamique et/ou l’oxygénation musculaire et/ou cérébrale.....	97
III- Analyses statistiques.....	99
RESULTATS ET DISCUSSIONS .....	100
Etude 1. Effets du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l’apport d’oxygène et sa libération au niveau musculaire a l'exercice maximal chez des sujets diabétiques de type 1 et ses répercussions sur l’aptitude physique aérobie.....	100
Etude 2. Effets du diabète de type 1 et des niveaux élevés d’hémoglobine glyquée sur l’hémodynamique et l’oxygénation cérébrale durant un exercice incremental maximal – répercussions possibles sur la $VO_{2max}$ .....	118
CONCLUSION GENERALE.....	133
LIMITES & PERSPECTIVES .....	136
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	140
LISTES DES TRAVAUX SCIENTIFIQUES .....	165

## Introduction

La sédentarité représente la première cause comportementale de la prévalence croissante du diabète. Il a été montré que les diabétiques de type 1 (DT1) pratiquent moins d'activité physique que les sujets sains, alors même que l'activité physique fait partie intégrante de leur prise en charge. En effet, chez les patients DT1, la motivation à s'investir dans une pratique physique régulière est bien souvent limitée par leur inaptitude physique initiale.

Cette inaptitude physique, tout particulièrement pour les efforts de type aérobie, pourrait alors progressivement entraîner les patients DT1 dans une spirale de déconditionnement dont les conséquences aux niveaux métabolique et cardiovasculaire peuvent s'avérer dramatiques. Il apparaît donc primordial de préciser, chez ces patients, les facteurs pouvant limiter leur aptitude physique aérobie. Il est souvent rapporté, chez les patients DT1, une corrélation inverse entre aptitude physique aérobie (estimée par la consommation maximale d'oxygène «  $\dot{V}O_{2max}$  ») et niveau élevé d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>), reflet d'un mauvais contrôle glycémique à long terme. Cette relation a été souvent attribuée à un effet indirect des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sur les complications cardiovasculaires qui limitent alors les adaptations à l'effort. Mais, notre hypothèse est que HbA<sub>1c</sub> pourrait aussi jouer un rôle direct sur l'aptitude physique aérobie des patients DT1. En effet, la glycation de l'hémoglobine augmente son affinité pour l'oxygène (O<sub>2</sub>) ce qui pourrait limiter la disponibilité en O<sub>2</sub> auprès des tissus et contribuer alors à limiter la consommation maximale d'O<sub>2</sub>.

Néanmoins, les mécanismes sous-jacents à cette relation restent à explorer. En effet,  $\dot{V}O_{2max}$  présente, entre autres, deux déterminants majeurs. Le premier est la *disponibilité tissulaire en O<sub>2</sub>* qui dépend de la diffusion alvéolo-capillaire et la capacité de l'hémoglobine à transporter l'O<sub>2</sub> dans le compartiment artériel. Un 2<sup>ème</sup> déterminant majeur de  $\dot{V}O_{2max}$  est la *libération de l'O<sub>2</sub> au niveau des tissus* (muscle actif pour la fatigue périphérique ; cerveau pour la fatigue centrale).

Ainsi, l'objectif principal de cette recherche est d'étudier l'impact du DT1 et des différents niveaux d'HbA<sub>1c</sub> sur l'oxygénation musculaire et du cortex frontal à l'exercice, ainsi que les mécanismes contribuant à ces modifications et les répercussions de ces modifications sur

l'aptitude physique aérobie. La prise en compte de l'oxygénation tissulaire apparaît d'autant plus importante que l'hypoxie tissulaire est largement impliquée dans la genèse des complications diabétiques.

Notre hypothèse est que la glycation de l'hémoglobine a un effet direct sur l'aptitude physique aérobie des patients DT1 en l'absence de toutes complications micro et/ou macrovasculaires. En effet, la glycation de l'hémoglobine semble augmenter son affinité pour l'O<sub>2</sub> au niveau tissulaire, ce qui pourrait diminuer la disponibilité en O<sub>2</sub> pour les tissus.

---

*Partie I : Revue de littérature*

---



---

**Chapitre I : Diabète de type 1, activité physique et aptitude physique aérobie**

---

**I. Etiopathogénie du diabète de type 1****I.1 Le diabète**

Le diabète est défini comme un désordre métabolique complexe qui se traduit par une hyperglycémie chronique. Celle-ci est établie lorsque la concentration de glucose dans le plasma est supérieure à 7 mmol/L à jeun ou supérieure à 11,1 mmol/L deux heures après avoir réalisé un test d'hyperglycémie provoqué par voie orale (HGPO) absorption de 75g de glucose) (1). Ces critères ont été établis en 2010 par l'American Diabetes Association (ADA), en se basant sur la relation entre les valeurs de la glycémie et la survenue des complications microvasculaires. Aussi, l'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) est parfois utilisée comme étant un critère de diagnostic de diabète (2). Le diabète est avéré lorsque HbA<sub>1c</sub> est supérieur ou égal à 6,5 %. Ce seuil a été établi en raison de l'association entre les valeurs élevées d'HbA<sub>1c</sub>, reflet du contrôle glycémique sur 2-3 mois, et le risque de complications microvasculaires.

**I.2. Etiopathogénie**

Le diabète est divisé en plusieurs catégories en fonction des mécanismes responsables de sa survenue.

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés au diabète de type 1. Ce dernier résulte d'une carence en insuline due à une destruction auto-immune des cellules  $\beta$  du pancréas (3). Ces cellules endocrines synthétisent et sécrètent l'insuline qui permet, entre autres, la captation du glucose par les tissus insulino-sensibles. À terme, cette pathologie auto-immune entraîne l'absence absolue de sécrétion d'insuline nécessitant l'apport exogène de cette hormone afin de maintenir l'homéostasie glycémique (3).

Un des facteurs contribuant au développement du diabète de type 1 est le facteur génétique. Un individu ayant un parent affecté par le diabète de type 1 présente 5 % de risque de développer cette pathologie, alors que celui-ci est de 0,3 % dans la population générale (4). Une étude portant sur plus de 1000 diabétiques de type 1 montre que 95 % de ces derniers expriment au moins un allèle HLA-DR3 et/ou un allèle HLA-DR4 (3). En plus de la prédisposition génétique, l'impact des facteurs environnementaux (tels que le régime alimentaire, la consommation de lait de vache et de protéines animales, le défaut de vitamine D, les infections virales, l'exposition aux drogues et aux toxines, le stress ...) sur le risque de diabète de type 1 semble devenir d'autant plus important chez les sujets adultes (3).

La disparition des cellules  $\beta$  est médiée par les lymphocytes T (3,5). Ainsi, deux mécanismes sont avancés afin d'expliquer l'intervention des lymphocytes T dans la destruction des cellules  $\beta$  (5).

Premièrement, les lymphocytes T cytotoxiques reconnaissent les antigènes synthétisés et exprimés à la surface des cellules  $\beta$ . Le contact direct établi entre les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules  $\beta$ , associé à la reconnaissance des antigènes, entraîne la mort des cellules  $\beta$ .

Deuxièmement, la disparition des cellules  $\beta$  s'effectue indirectement à travers l'activation des lymphocytes T. Les antigènes issus des cellules  $\beta$  sont absorbés par des cellules dendritiques ou des macrophages situés dans les îlots. Les cellules dendritiques ou les macrophages migrent et exposent les antigènes aux lymphocytes T. Ces derniers sont activés, ce qui leur octroie la capacité de circuler dans les tissus. Cette interaction entraîne la mort des cellules  $\beta$  avoisinantes par le biais de cytokines et de médiateurs solubles.

Ces altérations provoquées par l'absence d'insuline nécessitent alors une prise en charge complète des patients DT1. L'objectif essentiel du traitement du DT1 est la réduction des complications dans le meilleur respect possible de la qualité de vie du patient.

## **II. Prise en charge du diabète de type 1**

### **II.1. Insulinothérapie et Autosurveillance glycémique**

En absence de sécrétion endogène d'insuline, le patient DT1 doit s'injecter de l'insuline. Plusieurs types d'insuline sont actuellement disponibles. Ce sont toutes des insulines humaines issues de la technique de l'ADN recombinant mais les préparations diffèrent entre elles, influant surtout sur l'effet hypoglycémiant.

Les insulines à action rapide ou ultrarapide visent à remplacer la sécrétion d'insuline post-prandiale. Leur durée d'action n'excède pas 8 h et leur pic d'action se situe de 30 min à 3 h après l'injection.

Les insulines lentes visent à mimer la sécrétion basale d'insuline.

Afin d'adapter au mieux l'insuline aux repas, certains DT1 utilisent l'insulinothérapie fonctionnelle. Il s'agit d'un mode de traitement insulinique qui permet au patient d'adapter son traitement à son mode de vie, au lieu de l'inverse. L'objectif est de reproduire le plus fidèlement possible l'action physiologique de l'insuline comme chez un non diabétique.

Afin de mieux ajuster l'insulinothérapie, les patients contrôlent souvent leur glycémie. Pour apprécier le contrôle glycémique de son diabète, le sujet dispose des marqueurs suivants :

**Les glycémies** : Elles sont réalisées en général à partir de prélèvements capillaires au bout du doigt à l'aide d'un auto piqueur et d'un glucomètre : elles renseignent sur la glycémie du moment. Il s'agit d'un indicateur instantané permettant au patient de vérifier la présence d'hyperglycémie ou d'hypoglycémie et donc d'ajuster ses repas et ses injections d'insuline.

De ce fait, l'hypoglycémie se définit par une chute de la glycémie en dessous de 60mg/dl (plasma veineux) ou 50 mg/dl (sang veineux total). En pratique clinique, on distingue l'hypoglycémie légère (que le malade est capable de corriger par lui-même) de l'hypoglycémie sévère (qui nécessite l'aide d'un tiers) (6).

**Les analyses d'urine (bandelettes urinaires)** : Elles sont généralement utilisées d'une manière moins fréquentes que la glycémie. Elles permettent la mesure quotidienne de la glycosurie et de la cétonurie, reflet du contrôle glycémique à moyen terme.

## **II.2. Objectif de la prise en charge du DT1 en terme de contrôle glycémique à long terme**

L'objectif principal de la prise en charge d'un patient atteint par le diabète de type 1 est avant tout de limiter l'hyperglycémie chronique pour éviter ou retarder les complications liées au diabète. Afin de contrôler sa glycémie sur une longue durée, l'HbA<sub>1c</sub> est considéré comme étant le meilleur indice de surveillance du diabète.

L'hémoglobine glyquée ou l'HbA<sub>1c</sub> est une valeur biologique permettant d'estimer la concentration de glucose dans le sang, la glycémie, sur une longue période de temps. Elle constitue le paramètre de référence dans la surveillance de l'équilibre glycémique des patients diabétiques (7–9). (*Figure 1*).

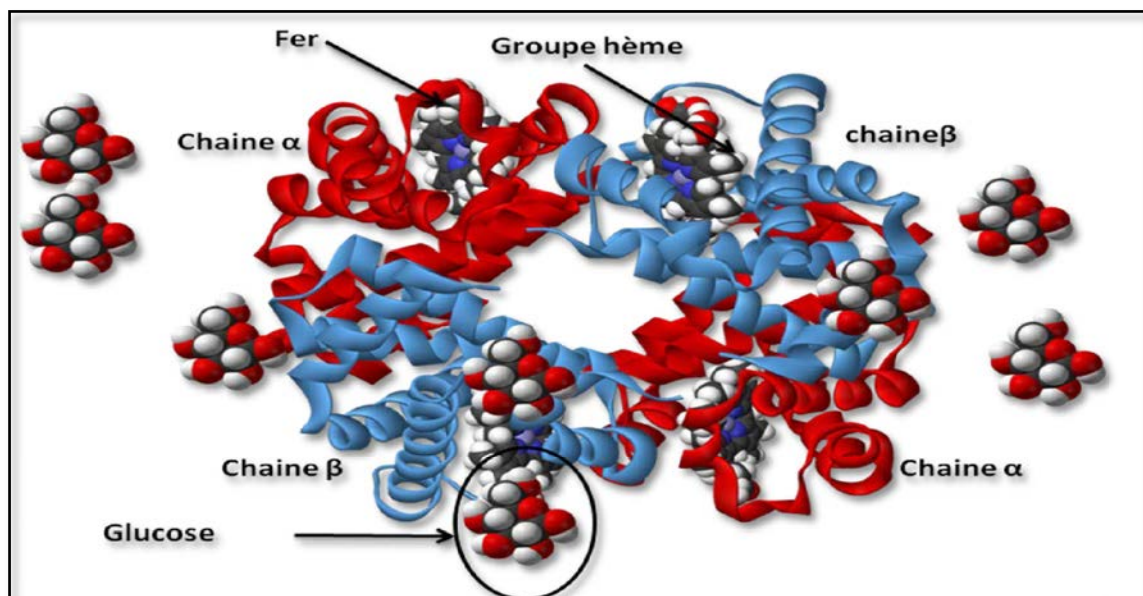
La glycation non enzymatique des protéines est un processus physiologique lent qui affecte toutes les protéines du sang et dont l'intensité augmente avec l'accroissement du nombre d'épisodes hyperglycémiques. La valeur de l'HbA<sub>1c</sub> est proportionnelle à la concentration moyenne du glucose et à la durée de vie de l'hémoglobine (Hb) dans la circulation sanguine. Chez le sujet sain, une faible partie du glucose plasmatique est liée à l'hémoglobine pour former l'HbA<sub>1c</sub> dont le taux ne dépasse jamais 6,5%. Le diabète, par l'hyperglycémie qu'il entraîne, s'accompagne donc d'une augmentation du taux de protéines glyquées dont l'HbA<sub>1c</sub> (9).

Le dosage des protéines glyquées reflète la valeur moyenne de la glycémie pendant la demi-vie de la protéine concernée. Puisque la durée de vie des hématies est d'environ 120 jours, la concentration de l'HbA<sub>1c</sub> renseigne sur la qualité de l'équilibre glycémique des 8 à 12 semaines qui précèdent le dosage (9).

Le dosage régulier de HbA<sub>1c</sub> (souvent tous les trois mois) par un prélèvement veineux, permet de surveiller l'équilibre glycémique des patients diabétiques (9) et, ainsi, d'évaluer et d'adapter leur traitement. Sa valeur augmente lorsque les périodes d'hyperglycémies ont été fréquentes dans les 120 jours précédant le dosage, témoignant d'un mauvais équilibre, et diminue lorsque la glycémie a été correctement équilibrée.

L'hyperglycémie chronique liée au diabète est associée à d'importantes complications à long terme, telles que la macro et la microangiopathie, complications chroniques du DT1. Les anomalies prolongées de la glucorégulation engendrent des lésions et des anomalies de divers organes, en particulier le cœur, les poumons, les vaisseaux sanguins, les reins, les yeux et les nerfs. Les complications sont liées à la fois à la durée du diabète et au contrôle glycémique (8,9). Ainsi, meilleur est le contrôle glycémique, plus basse est l'HbA<sub>1c</sub> et moindre est le risque de développer une des complications chroniques du diabète (microangiopathie, macroangiopathie...) (10). L'étude de DCCT (1993) (11) a montré que les complications diabétiques sont surtout sous la dépendance de l'hyperglycémie chronique. Cette étude, réalisée chez les DT1, a montré également que toute amélioration de l'HbA<sub>1c</sub> de 1-2% entraîne une diminution de la rétinopathie diabétique. Aussi, l'étude de DCCT/EDIC 2014 (12) montre que le risque des complications liées au diabète baisse de 35-76% chez des sujets diabétiques présentant une HbA<sub>1c</sub> aux alentours de 7% en comparaison avec ceux qui ont une valeur de 9%.

Figure 1. Hémoglobine glyquée



Ce n'est donc pas un hasard si les recommandations actuelles, pour les adultes DT1, préconisent de ramener l'HbA<sub>1c</sub> en-dessous des limites relativement basses : moins de 7% (6). Ceci reste toutefois très difficile à atteindre chez les adultes DT1 qui risquent alors de nombreuses hypoglycémies (13). Ainsi, on parle de contrôle glycémique acceptable dès que l'HbA<sub>1c</sub> est inférieure à 8%, (14). En fait, selon Krolewski et coll. (14), la valeur de 8,1% apparaît comme un seuil approximatif au-delà duquel le risque de développer des complications microvasculaires est accru. Il est donc largement conseillé de garder un bon contrôle glycémique (un taux faible d'HbA<sub>1c</sub>) afin d'éviter les conséquences d'un taux élevé d'HbA<sub>1c</sub>, à savoir les complications micro et/ou macrovasculaires.

### II.3. Les complications micro et macrovasculaires

L'altération des processus physiologiques inhérente au diabète induit des complications dans l'ensemble de l'organisme à travers l'apparition de différents mécanismes pathogéniques.

Au niveau vasculaire, les complications font intervenir deux composantes : la *macroangiopathie* et la *microangiopathie* (15). La macroangiopathie correspond à l'atteinte des artères de moyen et gros calibre et se localise principalement au niveau des artères coronaires et celles des membres inférieurs chez les sujets diabétiques, alors que la microangiopathie comprend les atteints des artérioles, des capillaires, et s'exprime particulièrement chez les sujets diabétiques, notamment au niveau de la rétine, le glomérule rénal et les nerfs périphériques. Ainsi, les sujets diabétiques sont fréquemment confrontés à des complications comme la rétinopathie, la néphropathie, et la neuropathie (15). En effet, concernant le diabète de type 1, il a été montré qu'au bout de 20 ans, 60 % des patients souffrent d'une rétinopathie proliférante (16). De plus, une étude rapporte qu'après 30 ans, l'incidence de la néphropathie est de 20 % chez des individus diabétiques de type 1 (17). Ces altérations semblent être causées en grande partie par l'hyperglycémie chronique (15). Il a été prouvé que le traitement insulinaire intensif comparativement au traitement conventionnel permet une diminution de la survenue de la rétinopathie, de la néphropathie et de la neuropathie (respectivement de 75, 40 et 70 %). De même, il est noté une diminution de la progression de ces complications de plus de 50 % (respectivement 54, 56 et 57 %) (11).

Plusieurs mécanismes ont été avancés afin d'expliquer le rôle de la glucotoxicité et l'hyperglycémie chronique dans l'apparition de la microangiopathie.

La glucotoxicité représente les dommages structuraux et fonctionnels sur les tissus cibles de l'insuline, causés par l'hyperglycémie chronique. Ces altérations réduisent l'action de l'insuline

(insulino-résistance). Ceci conduit à un cercle vicieux puisque l'hyperglycémie est alors aggravée, renforçant la glucotoxicité. Ainsi, l'hyperglycémie pourrait causer des dommages tissulaires par plusieurs mécanismes (18):

**1/ La glycation non enzymatique des protéines** est une réaction covalente qui attache, sans l'intervention d'enzyme, des résidus de glucose aux  $\text{NH}_2$  libres des protéines. La réaction peut s'effectuer dans le milieu extracellulaire, dépendante exclusivement du glucose, mais également dans le milieu intracellulaire, faisant intervenir d'autres sucres tel que le fructose ou des intermédiaires de la glycolyse comme le glyceraldéhyde 3-phosphate dont la vitesse de glycation est beaucoup plus rapide que le glucose. In vivo, c'est la réaction d'Amadori qui est la principale voie de production des produits de glycation. En effet, cette dernière s'effectue en plusieurs étapes : *la première étape* aboutit à la formation d'une base de Schiff, résultat de la liaison entre le groupement aldéhyde du glucose et le résidu aminé d'une protéine, puis *une deuxième étape* conduit à la formation de produits de glycation précoce par une réaction d'Amadori. Dès lors, les composés d'Amadori peuvent réagir entre eux aboutissant aux produits de Maillard ou produits avancés de la glycation (AGE ou *advanced glycation end products*) (19,20). Ces derniers sont très réactifs et jouent un rôle majeur dans la survenue des complications induites par le diabète à travers divers mécanismes (21). En effet, l'augmentation de la formation de produits de glycation avancés altère la fonction des protéines au niveau intracellulaire (21). De plus, les AGE induisent, au niveau extracellulaire, une dysfonction endothéliale favorisant ainsi le défaut de l'autorégulation du flux sanguin (22). Par ailleurs, les produits de glycation avancés interagissent avec des récepteurs spécifiques et modifient ainsi l'expression de certains gènes entraînant des changements physiologiques (21). La liaison des produits de glycation avancés à des récepteurs spécifiques induit une modification de l'activité procoagulante en activant les facteurs de coagulation, une production accrue de vasoconstricteurs comme l'endothéline et la formation de radicaux libres de  $\text{l'O}_2$  (19). Ces radicaux libres de  $\text{l'O}_2$  peuvent contribuer à l'apparition d'un stress oxydatif (19,22).

**2/ Le stress oxydatif** intervient dans la physiopathologie de la micro-angiopathie diabétique par une augmentation de la production d'espèces réactives d' $\text{O}_2$  (15). Ceci fait intervenir différents mécanismes. La glycosylation auto-oxydative produit des espèces réactives qui peuvent interagir avec des protéines. Ceci débouche sur la formation de produits rattachés à ceux d'Amadori (20). La glyco-oxydation correspond à la réaction entre les protéines glyquées, contenu notamment dans le collagène et  $\text{l'O}_2$ . Cette réaction forme des espèces réactives d' $\text{O}_2$  (15). De ce fait, la production accrue d'espèces réactives d' $\text{O}_2$  entraîne une peroxydation lipidique qui est à l'origine de dommages tissulaires. En effet, la peroxydation lipidique

perturbe le fonctionnement des cellules et altère les propriétés de la membrane pouvant même entraîner sa rupture (23).

**3/ Voie des polyols :** l'hyperglycémie entraîne une quantité de glucose non oxydée plus importante qui est dirigée vers la voie des polyols (15). Dans cette voie, le glucose est réduit en sorbitol en présence de NADPH, H<sup>+</sup>. Puis, en présence de NAD<sup>+</sup>, le sorbitol est oxydé en fructose. Ainsi, l'accumulation de sorbitol et de fructose, diffusant difficilement à travers la membrane cellulaire, conduisent à une augmentation de la pression osmotique (15). Ceci débouche sur une hyperhydratation intracellulaire qui altère la fonction de la cellule (24). De plus, cette accumulation induit indirectement une perturbation des mouvements de sodium qui jouent notamment un rôle dans la conduction nerveuse (21).

Par ailleurs, le diabète a des répercussions au niveau cardiaque faisant apparaître des complications telles que la cardiomyopathie et la coronaropathie (25,26).

La cardiomyopathie correspond à une détérioration de la fonction cardiaque. Celle-ci se caractérise par une dysfonction diastolique, une hypertrophie ventriculaire et s'étend progressivement à la fonction systolique (25). En progressant, la dysfonction systolique entraîne, à terme, une insuffisance cardiaque. La cardiomyopathie s'explique par l'implication de différents mécanismes, susmentionnés, tels que le stress oxydatif, l'insulinorésistance, la glucotoxicité et l'inflammation (25). L'interaction de ces mécanismes induit des modifications sur le plan structurel et fonctionnel au niveau du myocarde (27). Ainsi, cette interaction conduit à la détérioration de la fonction diastolique à travers le prolongement du temps de relaxation et la rigidification des parois ventriculaires (28). L'évolution de la détérioration au niveau de la diastole débouche sur une altération de la fonction systolique se caractérisant par une dilatation cardiaque (29) et une moindre contractilité du myocarde (30).

La coronaropathie correspond à une atteinte des coronaires. Celle-ci est établie lorsqu'une ou plusieurs coronaires présentent une lumière réduite d'au moins 50 % (26). Le risque de coronaropathie dépend concurremment du niveau d'inflammation et d'hémoglobine glyquée (31). En effet, des auteurs montrent que l'élévation du niveau d'hémoglobine glyquée est corrélée avec l'augmentation de l'altération des coronaires (26). Ainsi, la glycation de l'hémoglobine est impliquée dans le développement de la coronaropathie.

En outre, les altérations induites par le diabète occasionnent également des pathologies musculo-squelettiques (32,33). Plusieurs troubles musculo-squelettiques sont fréquemment rapportés chez les sujets diabétiques (32,33). Il a été rapporté que l'augmentation de

l'hémoglobine glyquée est corrélée avec des troubles musculo-squelettiques (32). Ceci semble confirmer l'implication du diabète, notamment du mauvais contrôle glycémique, dans la survenue des désordres musculo-squelettiques (32,33).

Au vu de ces nombreuses complications causées par l'hyperglycémie induite par le diabète de type 1, la mise en place de stratégies thérapeutiques contribuant à l'amélioration du contrôle glycémique s'avère donc primordial chez les patients DT1. Or, chez ces derniers, il est bien connu que l'activité physique est un bon moyen de diminuer l'HbA<sub>1c</sub> (34).

#### **II.4. L'exercice physique, une stratégie non médicamenteuse prometteuse**

Chez le patient DT1, l'encouragement à la pratique d'un sport est nécessaire non seulement pour ses avantages psychologiques et éducatifs, mais également pour les mêmes raisons que dans la population générale. En effet, la sédentarité est associée à un profil lipidique défavorable, à l'insulinorésistance et une augmentation du risque cardiovasculaire (35,36).

Nombreuses sont les recherches qui montrent l'effet bénéfique d'activité physique régulière chez des patients DT1. L'activité physique stimule le captage du glucose par les muscles et améliore la sensibilité à l'insuline diminuant alors les besoins insuliniques (35,37–39). De plus, l'activité physique régulière améliore la composition corporelle (40,41), le profil lipidique (42,43), ainsi que la pression artérielle (40,43) réduisant les risques de maladies coronariennes et les risques de maladies cardiovasculaires et d'accidents vasculaires cérébraux (44). Cette réduction du risque de maladies cardio-vasculaires est très importante pour les personnes atteintes de diabète qui sont deux fois plus susceptibles de développer ces maladies cardio-vasculaires et ont un risque de deux à quatre fois plus important de mourir à cause de ces complications par rapport à une population saine (45). Le maintien d'un mode de vie actif participe dans la réduction de ce risque (40).

Ces données montrent clairement que l'activité physique régulière doit faire partie de la prise en charge thérapeutique du DT1. Cependant, malgré tous ces effets bénéfiques que présente la pratique de l'activité physique, il apparaît que l'adhésion à cette activité physique pourrait être réduite chez les patients DT1.

### **III. Problèmes d'adhésion à l'activité physique chez les patients DT1**

#### **III.1. Les niveaux d'activité physique**

Comme mentionné ci-dessus, la littérature a mis en évidence les bénéfices d'une vie physiquement active chez l'adulte DT1. Cependant, la sédentarité contribue à l'aggravation du



diabète. Il nous semble alors primordial de classer le niveau d'activité physique chez les adultes. En effet, l'activité physique se classe selon différentes intensités (sédentaire, légère, modérée et intense) sur la base d'équivalent métabolique « METs »

- Sédentaire : la dépense énergétique est égale à 1 MET.
- Légère : la dépense énergétique est inférieure à 3 MET.
- Modérée : la dépense énergétique entre 3 et 6 MET.
- Intense : la dépense énergétique est supérieure à 6 MET.

Le tableau ci-dessous nous montre les différentes études sur le niveau d'activité physique des adultes DT1.

**Tableau 1. Etudes sur le niveau d'activité physique chez les patients DT1**

Auteurs	Caractéristiques des sujets	Niveaux d'activité physique des DT1
<i>Thomas et coll. 2004</i> (46)	Age : 31,9 ± 9,8 (SD) H et F	34% des DT1 ne sont pas actifs sur les deux dernières semaines (estimé par questionnaire)
<i>Brazeau et coll. 2008</i> (47)	Age : 43,5 ± 11,6 (SD) H et F HbA <sub>1c</sub> = 7,7 ± 1,1 % (SD)	60% des DT1 ne sont pas physiquement actifs (estimé par questionnaire)
<i>Wadén et coll. 2008</i> (48)	Age : 37,5 ± 8,6 (SD) H et F HbA <sub>1c</sub> = 8,2 ± 1,9 % (SD)	Les DT1 qui présentent des complications diabétiques pratiquent moins d'activité physique de loisir que ceux qui ne présentent pas de complications. (estimé par questionnaire)
<i>Favrod-Coune et coll. 2009</i> (49)	Age : 48,9 ± 6,7 (SD) H et F	50% des DT1 arrêtent l'activité physique après 6 mois de pratique régulière. (estimé par questionnaire)

H, Homme ; F, Femme ; DT1, Diabète de type 1 ; IMC, Indice masse corporelle

Le tableau ci-dessus montre que malgré que la pratique d'activité physique à long terme soit encouragée pour ses bienfaits (41), de nombreux patients ne parviennent pas à maintenir l'auto motivation de la pratiquer (46–49).

### III.2. Barrières à la pratique sportive chez le patient DT1

Afin d'étudier ce problème d'adhésion, les études se sont multipliées pour comprendre les barrières à l'activité physique chez les DT1 (Tableau 2).

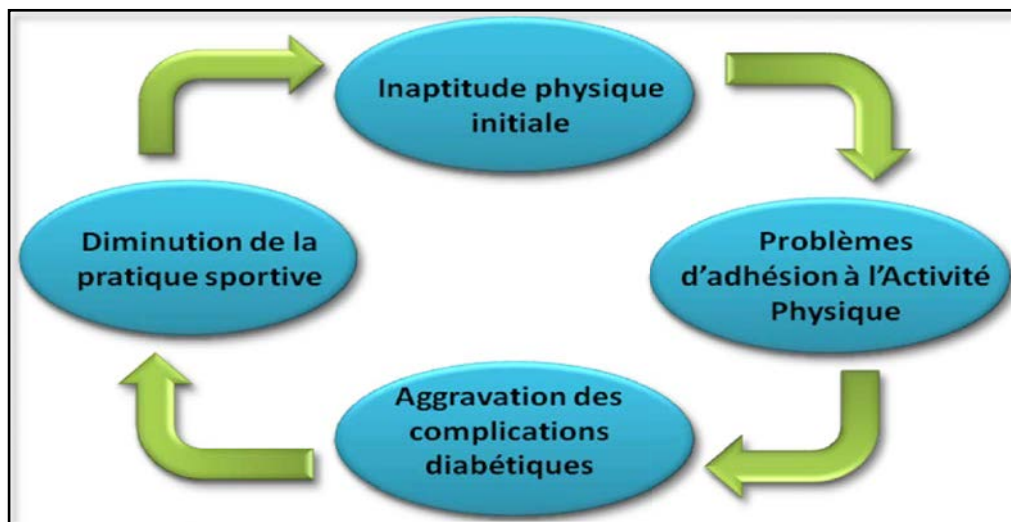
Tableau 2. Barrières à la pratique sportive chez les patients DT1

Auteurs	Sujets	Barrières	Facteurs de motivation
<i>Thomas et coll. 2004</i> (46)	DT1 : H (n=224) et F (n=182) 31.9 ± 9.8 (SD) ans	<b>Questionnaire : Auto-efficacité</b> 1 <sup>ère</sup> <u>barrière</u> : Mauvais temps (56%) 2 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Fatigue (54%) 3 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Le fait d'avoir vécu des épisodes hypoglycémiques récemment (34%) 4 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Manque de temps libre (25%) 5 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Barrière financière (23%)	Pour les sujets de moins de 60 ans : connaissance des effets positifs de l'exercice sur le contrôle du diabète
<i>Dupé et coll. 2006</i> (50)	DT1 H (n=35) : 31.3 ± 9.6 (SD) ans F (n=39) : 34.6 ± 12.7 (SD) ans	<b>Questionnaire : BAPAD 1</b> 1 <sup>ère</sup> <u>barrière</u> : Manque de temps libre 2 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Mauvais temps 3 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Peur d'hypoglycémie 4 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Fatigue 5 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Perception d'une faible aptitude physique	Connaissance des effets positifs de l'exercice sur le contrôle du diabète
<i>Brazeau et coll. 2008</i> (47)	DT1 H (n=50) et F (n=50) : 43.5±11.6 ans (SD) HbA <sub>1c</sub> = 7,7 ± 1,1 % (SD)	<b>Questionnaire : BAPAD 1</b> 1 <sup>ère</sup> <u>barrière</u> : Peur de l'hypoglycémie 2 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Peur de ne plus pouvoir contrôler son diabète 3 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Perception d'une mauvaise aptitude physique 4 <sup>ème</sup> <u>barrière</u> : Manque de temps libre	Connaissance de l'effet positif de l'exercice sur la morbidité et le risque de mortalité
<i>Favrod-Coune et coll. 2009</i> (49)	DT1 (n=24) H et F 48,9 ± 6,7 ans (SD)	➤ Vécu corporelle (30%) ➤ Le mauvais état de santé (28%)	Connaissance des effets positifs de l'exercice sur l'état de santé et le bien-être corporel

H, Homme ; F, Femme ; DT1, Diabète de type 1

Au vu de ce tableau, après la peur de l'hypoglycémie, la perception d'une faible aptitude physique constitue une barrière importante à la pratique d'activité physique. D'ailleurs, des études montrent une corrélation positive entre aptitude physique aérobie et niveau de pratique d'activité physique chez les patients DT1 (41,51). Comme le manque d'activité physique entraîne progressivement le patient DT1 dans une spirale de déconditionnement qui va aggraver les complications micro et macrovasculaires (cardiovasculaire, respiratoire,...), il apparaît primordial de préciser les niveaux d'aptitude physique chez les patients DT1 et de comprendre les problèmes liés au diabète qui peuvent limiter cette aptitude physique (*Figure 2*).

Figure 2. Cercle de déconditionnement



#### IV. Aptitude physique aérobie chez les patients DT1

Nous nous intéresserons plus spécifiquement à l'aptitude physique aérobie, étroitement liée à la capacité cardiovasculaire, qui est un bon indicateur de la santé. En effet, une étude transversale réalisée chez 4631 hommes et femmes menée par Aspenes et coll. (52) montre que les personnes présentant une faible aptitude aérobie risquent de développer plus de maladies cardiovasculaires.

##### IV.1. Les niveaux d'aptitude physique aérobie chez les patients DT1

L'aptitude aérobie peut être définie comme un ensemble de qualités que présente un individu pour réaliser des exercices sur une longue durée. L'aptitude aérobie se réfère alors à la notion

d'endurance, c'est-à-dire à la capacité d'un individu à maintenir un exercice à un haut pourcentage de sa puissance maximale aérobie sur une longue durée (53). En effet, l'aptitude aérobie peut être considérée comme la capacité d'un individu à prélever l'O<sub>2</sub> dans l'air et l'utiliser au niveau musculaire lors d'un exercice. Cette capacité à utiliser l'O<sub>2</sub> peut être évaluée par la mesure de la consommation maximale d'oxygène qui représente la puissance du métabolisme aérobie. Ainsi, la  $\dot{V}O_{2max}$  représente la limite maximale de l'utilisation de l'O<sub>2</sub> par le métabolisme oxydatif et représente donc un marqueur important de l'aptitude physique aérobie (52). Aussi, la  $\dot{V}O_{2max}$  reflète l'efficacité maximale du système cardiovasculaire (52).

Le tableau suivant présente les principales études sur la puissance maximale aérobie des adultes DT1 comparée à celle des adultes sains.

**Tableau 3. Puissance maximale aérobie des adultes DT1 comparée aux adultes sains**

Auteurs	Sujets (et critères d'appariements hormis âge et sexe si indiqués)	Puissance maximale aérobie des DT1 (et critères de maximalité si indiqués)	Complications si indiquées	Durée du DT1 si indiquée	Niveau d'HbA <sub>1c</sub> des DT1 (et corrélation avec $\dot{V}O_{2max}$ - si indiquée)
<b>Etudes comprenant des patients DT1 dont la valeur moyenne d'HbA<sub>1c</sub> est &lt; 8%</b>					
<b>Purdon et coll. 1993(54)</b>	H (n=11) : 23,7 ± 0,9 (SE) ans Groupes appariés au niveau de la composition corporelle Les sujets sains sont plus âgés (28,7 ± 1,2 (SE) ans)	$\dot{V}O_{2max}$ : 3,44 ± 0,14 <sup>#</sup> (SD) L.min <sup>-1</sup> pour FC <sub>max</sub> comparable	Absence de complications micro et macrovasculaires	∅	HbA <sub>1c</sub> = 6,4 ± 1,1 % (SD)
<b>Nugent et al. 1997(55)</b>	H et F (n=8) : 25- 40 ans	$\dot{V}O_{2pic}$ : 25,1-34,6 <sup>#</sup> mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup>	Présence de complications micro et macrovasculaires chez tous les patients	∅	HbA <sub>1c</sub> = 5,3-7,6%.
<b>Niranjan et coll. 1997(56)</b>	H (n=7) et F (n=2) DT1 : 40±2 ans	$\dot{V}O_{2pic}$ : 2,10 ± 0,20 <sup>#</sup> (SD) L.min <sup>-1</sup> pour FC <sub>pic</sub> : comparable	∅	21±2 (SD) ans	HbA <sub>1c</sub> = 5,6±0,2 % <b>Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et <math>\dot{V}O_{2pic}</math></b>

<b>Wheatly et coll. 2011</b> (57)	H (n=8) et F (n=4) : 40 ± 8 ans Groupes appariés au niveau de la composition corporelle	$\dot{V}O_{2max} : 41,7 \pm 7,5 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ <b>Les critères de maximalité :</b> <b>Trois des critères suivants :</b> <b>1. incapacité de maintenir une fréquence de pédalage entre 60 et 80 tr/min</b> <b>2. RER&gt;1.15</b> <b>3. RPE entre 18-20</b> <b>4. Durée d'exercice entre 14 et 22min</b>	Ø	Ø	<b>HbA<sub>1c</sub> = 7,3±0,8 (SD) %</b> <b>Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et <math>\dot{V}O_{2max}</math></b>
<b>Brazeau et coll. 2012</b> (41)	H (n=39) et F (n=36) : 43,5 ± 10,5 ans Groupes appariés au niveau de la composition corporelle et du niveau d'activité physique (accéléromètre)	$\dot{V}O_{2max} : 29,3 \pm 9,2^{\#} \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ $\dot{V}O_{2max}$ est inférieure dans le groupe DT1 avec complications. <b>Les critères de maximalité :</b> <b>Deux des critères suivants :</b> <b>1. FC proche de la FCmax théorique (220-âge) de 10batt/min</b> <b>2. RER&gt;1.1</b> <b>3. Arrêt volontaire du sujet.</b>	Les DT1 sont divisés en 2 groupes avec (n=37) et sans complications (n=38)	23,4±12 ans	<b>HbA<sub>1c</sub> = 7,5 ± 1,2 (SD)%</b> <b>Chez les H Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et <math>\dot{V}O_{2max}</math></b>
<b>Peltonen et coll. 2012</b> (58)	H (n=10): 33 ± 7 (SD) ans Groupes appariés au niveau de l'âge, composition corporelle et pratique d'activité physique (questionnaire)	$\dot{V}O_{2pic}^{\#}$ 35 ± 4 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ pour <b>FC<sub>max</sub></b> comparable	Absence de complications micro et macrovasculaires	11 ± 6 (SD) ans	<b>HbA<sub>1c</sub> = 7,7 ± 0,7 (SD)%</b>

**Etudes comprenant des patients DT1 dont la valeur moyenne d'HbA<sub>1c</sub> est > 8%**

<b>Wallberg-Henriksson et coll. 1984</b> (59)	H (n=10) : 30 ± 4 ans Groupes appariés au niveau activité physique (questionnaire)	$\dot{V}O_{2max} : 42,2 \pm 1,3^{\#} \text{ (SE)} \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$ <b>Les critères de maximalité :</b> <b>1. RER&gt;1.15</b> <b>2. Plateau de <math>\dot{V}O_2</math></b> <b>3. FC proche de la FCmax théorique (220-âge) de 10batt/min</b>	Présence de complications (n=3)	14±2 ans	<b>HbA<sub>1c</sub> = 9,8 ± 0,6 (SE)%</b>
<b>Airaksinen et coll. 1985</b> (60)	F (n=15) : 15-40 ans Groupes appariés au niveau anthropométrique La plupart des sujets sont inactifs	Charge maximale <sup>#</sup> mais <b>FC<sub>pic</sub></b> également inférieure chez les DT1 (par contre, les FC aux charges sous-maximales sont comparables aux sujets sains).	Présence de complications micro et macrovasculaires	Ø	<b>HbA<sub>1c</sub> = 13,0%</b>
<b>Wanke et coll. 1992</b> (61)	H et F (n=36) : 33 ± 12 (SD) ans Groupes appariés au niveau anthropométrique	$\dot{V}O_{2pic} : 2,56 \pm 0,71^{\#} \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ pour <b>FC<sub>pic</sub></b> comparable	Présence de complications micro et macrovasculaires chez tous les patients	Ø	<b>HbA<sub>1c</sub> = 6,5-13,7%</b>
<b>Niranjan et coll. 1997</b> (56)	H (n=10) et F (n=4) : 38 ± 2 (SD) ans	$\dot{V}O_{2pic} 1,64 \pm 0,25^{\#} \text{ (SD)} \text{ L} \cdot \text{min}^{-1}$ mais <b>FC<sub>pic</sub></b> également inférieure chez les DT1	Ø	21±2ans	<b>HbA<sub>1c</sub> = 8,8 ± 0,5 (SD) %</b> <b>Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et <math>\dot{V}O_{2pic}</math></b>

<b>Benbassat et coll. 2001</b> (62)	H (n=9) et F (n=7) : 18- 75 ans	$\dot{V}O_{2max}$ : 27,5 <sup>#</sup> mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> mais <b>FC<sub>max</sub></b> également inférieure chez DT1	Présence de complications microvasculaires chez 40% des DT1	Ø	<b>HbA<sub>1c</sub></b> = 8,6 ±1,7 (SD)%
<b>Davison et coll. 2002</b> (63)	H (n=12) DT1 26±5 (SE) ans Groupes appariés au niveau de leur âge et sexe	$\dot{V}O_{2max}$ : 3,26 ± 0,56 L.min <sup>-1</sup> (SE) <b>pour FC<sub>max</sub></b> : comparable <b>Les critères de maximalité :</b> 1. <b>RER&gt;1.15</b> 2. <b>Plateau de <math>\dot{V}O_2</math></b> 3. <b>FC proche de la FC<sub>max</sub> théorique ((220-âge) de 10batt/min)</b>	Ø	6±5,1 (SE) ans	<b>HbA<sub>1c</sub></b> % = 8,2 ±1,0
<b>Harmer et coll. 2008</b> (64)	H (n=5) et F (n=3) : 25±4 (SE) ans Groupes appariés au niveau de leur âge et pratique d'activité physique.	$\dot{V}O_{2max}$ 2,33± 0,18 <sup>#</sup> L.min-1 (SE)	Absence de complications micro et macrovasculaires	7.1 ±4 (SE) ans	<b>HbA<sub>1c</sub></b> = 8,6 ± 0,8 (SE)%

La présence du signe <sup>#</sup> dans le tableau indique que la valeur est significativement inférieure à celle des sujets sains et son absence indique qu'il n'y a pas de différence ; **H** : Homme, **F**, Femme; **FC**, Fréquence cardiaque ; **RER**, Ratio d'Echange Respiratoire ; **Ø**, Données non indiquées

En analysant spécifiquement les études de ce tableau pour lesquelles les groupes de patients et contrôles sains étaient bien appariés et dans lesquelles les patients ont atteint leur maximum, il semble que la  $\dot{V}O_{2max}$  est altérée chez les patients DT1 présentant des complications diabétiques (41,59,61), et chez les patients DT1 dont le contrôle glycémique est mauvais (59,62,64), et ce parfois même en l'absence de complications (64). D'ailleurs de nombreux travaux montrent l'existence d'une corrélation inverse entre niveaux d'HbA<sub>1c</sub> et  $\dot{V}O_{2max}$  ou  $\dot{V}O_{2pic}$  (41,56,57). Cet effet délétère du contrôle glycémique à long terme sur la  $\dot{V}O_{2max}$  semble apparaître précocement dans l'évolution de la maladie puisqu'il a été observé dès l'adolescence et même en l'absence de complications micro et macrovasculaires, (65,66) comme le montre le tableau suivant.

**Tableau 4. Puissance maximale aérobie des adolescents DT1 comparés aux adolescents sains**

Auteurs	Sujets	$\dot{V}O_{2max}$ ou $\dot{V}O_{2pic}$ des DT1 (et critères de maximalité si indiqués)	Complications si indiquées	Durée du DT1 si indiquée	Niveau d'HbA <sub>1c</sub> des DT1 (et corrélation avec $\dot{V}O_{2max}$ si indiquée)
<b>Komatsu et coll. 2005</b> (66)	DT1 F (n=34) et G (n=38) 9-20 ans	$\dot{V}O_{2max}$ 41,57± 7,68 <sup>#</sup> (SD) mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Absence de complications micro et macrovasculaires	~7ans	<b>HbA<sub>1c</sub></b> = 8,1 ± 2,2 (SD)% <b>Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et</b>

Groupes appariés au niveau anthropométrique		mais FC <sub>max</sub> : inférieure chez les DT1 Critères de maximalité : 1. Plateau de $\dot{V}O_{2m}$ 2. Atteinte de FC <sub>max</sub> théorique	$\dot{V}O_{2max}$		
<b>Faulkner et coll. 2005(51)</b>	DT1 : F (n=48) et G (n=57) 15,3 ± 1,9 (SD) ans	$\dot{V}O_{2pic}$ : 34,4 ± 8,8(SD) mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> Critères de maximalité : 1. RER>1 2. Plateau de $\dot{V}O_2$ 3. FC >200batt/min	Pas de problèmes cardiaques. Pas de maladies chroniques	6.3 ± 3,7(SD) ans	HbA <sub>1c</sub> = 8,7 ± 1,6 (SD) % <b>Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et <math>\dot{V}O_{2pic}</math></b>
<b>Gusso et coll. 2008(67)</b>	DT1 : F (n=12) 15,4±0,4(SE) ans Groupes appariés au niveau anthropométrique	$\dot{V}O_{2pic}$ 31,6±2,0 <sup>#</sup> (SE) mL kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup> )	Absence de complications micro et macrovasculaires	6.1 ± 3 (SE) ans	HbA <sub>1c</sub> = 8,8±0,3 (SE) %
<b>Teoh et coll. 2009(68)</b>	DT1 (n=73) : F et G : 8-18 ans sujets appariés au niveau d'activité physique : utilisation d'accéléromètre.	$\dot{V}O_{2pic}$ : 42,8± 6,5 (SD) mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Absence de complications micro et macrovasculaires	6.3 ans	HbA <sub>1c</sub> = 8,1 ± 1,8 (SD) %
<b>Michaliszyn et coll. 2010 et 2010 (69)</b>	DT1 : F (n=6) et G (n=10) 14,4 ± 1,6(SD) ans	$\dot{V}O_{2pic}$ mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (SD) G : 36,8± 5,4 <sup>#</sup> F : 28,9± 6,7 <sup>#</sup>	Absence de complications micro et macrovasculaires	5.6 ± 3.1 (SD) ans	HbA <sub>1c</sub> % (SD) : F : 9,4±2,2 G : 9,0±1,4
<b>Lukacs et coll. 2012 (65)</b>	DT1 : F (n=53) et G (n=53) : 8-18 ans	$\dot{V}O_{2max}$ mL.kg <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup> (SD) G (8-12ans) : 45,6 ± 3,3 G (13-18ans) : 38,7 ± 5,2 <sup>#</sup> F (8-12ans) : 43,1 ± 4,3 <sup>#</sup> F (13-18ans) : 33,2 ± 4,8 <sup>#</sup> Critères de maximalité : 1. Plateau de $\dot{V}O_2$ 2. Atteinte de FC <sub>max</sub> théorique 3. Arrêt volontaire du sujet.	Absence de complications micro et macrovasculaires	> 1an	HbA <sub>1c</sub> % (SD) : F (8-12ans) : 8,5±1,4 F (13-18ans) : 8,9±1,2 G (8-12ans) : 8,2±1,6 G (13-18ans) : 8,52±1,5 <b>Corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et <math>\dot{V}O_{2max}</math></b>

# : Valeur significativement inférieure à celle des sujets sains ; G : Garçon, F : Fille ; RER : Ratio d'Echange Respiratoire

D'autres études peuvent paraître à première vue contradictoires, mais présentent en fait des biais les rendant difficilement interprétables : les groupes de sujets ne sont pas appariés au niveau de l'âge (54,56), du niveau d'activité physique (54,61,62,69) ou encore l'étude n'inclut pas de groupe témoin sain (70,71). De plus, il n'est pas toujours précisé si les DT1 présentent ou non des complications diabétiques (57,67), lesquelles peuvent altérer les adaptations à l'effort.

#### IV.2. La relation inverse entre puissance maximale aérobie et HbA<sub>1c</sub>

Avant d'aborder la relation entre aptitude physique aérobie et HbA<sub>1c</sub> qui est le reflet du contrôle glycémique à long terme, il nous semble important d'examiner aussi l'effet éventuel du contrôle glycémique à court terme, c'est-à-dire de la glycémie du moment, sur la tolérance à l'effort. En effet, il se peut que les patients ayant un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> soient moins bien équilibrés également au moment de l'exercice. Ainsi, plusieurs études (64,72–75) montrent que plus la glycémie avant l'effort est élevée moins l'aptitude physique aérobie (estimée soit par  $\dot{V}O_{2pic}$  soit par PWC<sub>170</sub>) est élevée. En effet, l'insulinopénie, qui accompagne l'hyperglycémie, pourrait contribuer à une fatigue précoce en inhibant l'entrée du glucose dans le muscle alors que les acides gras plasmatiques, augmentés par une lipolyse accélérée, y entrent facilement.

En plus des glycémies, de nombreuses études mettent en évidence une corrélation inverse entre les niveaux d'HbA<sub>1c</sub> et l'aptitude physique aérobie chez les adolescents et adultes diabétiques de type 1 (41,51,56,57,65,66). Ainsi, il a été suggéré que la relation entre HbA<sub>1c</sub> et aptitude physique aérobie pourrait simplement résulter des complications diabétiques (51,69), un taux d'HbA<sub>1c</sub> élevé reflétant un mauvais contrôle glycémique à long terme, lequel est impliqué dans la genèse des complications diabétiques. Ces dernières peuvent altérer le fonctionnement des poumons (76), du cœur (12) et des vaisseaux sanguins (77,78), et au final provoquer une altération des capacités d'adaptation à l'exercice du patient diabétique.

Néanmoins, même en absence des complications micro et macrovasculaires, l'étude réalisée par Demir et coll. (79), chez 330 DT1 âgés de 38 à 72 ans montre une corrélation inverse entre HbA<sub>1c</sub> et aptitude physique aérobie (estimée par la durée d'exercice ainsi que le suivi de la fréquence cardiaque tout au long de l'épreuve et à la récupération). Lukacs et coll. (65) ont également détecté, chez 106 DT1 âgés de 8 à 18 ans et indemnes des complications micro et macrovasculaires, une corrélation négative entre  $\dot{V}O_{2max}$  et HbA<sub>1c</sub>. Cette corrélation est également détectée par Komatsu et coll. (66) chez des DT1 âgés de 9 à 20 ans qui ne présentent pas de complications micro et /ou macrovasculaires.

L'altération de l'aptitude physique aérobie en cas de mauvais contrôle glycémique à long terme pourrait alors limiter l'adhésion des patients diabétiques de type 1 à la pratique sportive (Ref Brazeau 2008). D'ailleurs, Wadén et coll. (80) détectent une corrélation inverse entre niveau d'activité physique mesuré par un questionnaire et HbA<sub>1c</sub> chez des femmes DT1 qui ne présentent aucune complication diabétique.



Ainsi, à côté de l'effet indirect de HbA<sub>1c</sub> sur l'aptitude physique via la présence possible de complications micro et/ou macrovasculaires, l'HbA<sub>1c</sub> pourrait jouer un rôle direct sur  $\dot{V}O_{2max}$ . Le rôle fondamental de l'hémoglobine étant de transporter l'O<sub>2</sub> jusqu'aux tissus, on peut se demander si la glycation de l'hémoglobine va perturber cette fonction altérant alors l'oxygénation musculaire et/ou cérébrale et induisant une fatigue « périphérique » et/ou « centrale » et au final diminuant  $\dot{V}O_{2max}$ .

### Synthèse

Dans cette première partie, nous avons pu montrer, en nous appuyant sur la littérature scientifique, que les patients atteints par le diabète de type 1 peuvent présenter une  $\dot{V}O_{2\max}$  diminuée et ce surtout en cas de niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub>. La corrélation inverse entre les niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> et la puissance maximale aérobie a été souvent attribuée à un effet indirect des glycémies chroniquement élevées sur les complications cardiovasculaires qui limitent alors les adaptations à l'effort. Mais, notre hypothèse est que le niveau d'HbA<sub>1c</sub> pourrait aussi jouer un rôle direct sur l'aptitude physique aérobie des patients diabétiques. En effet, la glycation de l'hémoglobine augmente son affinité pour l'O<sub>2</sub> ce qui pourrait limiter la disponibilité en O<sub>2</sub> au niveau tissulaire et contribuer alors à limiter la consommation maximale d'O<sub>2</sub>.

Dans le *chapitre II*, nous nous intéresserons au rôle majeur de l'hémoglobine, qui est le transport de l'O<sub>2</sub> depuis les poumons jusqu'aux tissus qui l'utilise. Nous prendrons également en considération la capacité de diffusion alvéolo-capillaire, événement en amont du transport de l'O<sub>2</sub> par l'hémoglobine, qui peut également influencer la capacité de transport artériel de l'O<sub>2</sub> et donc *in fine* la  $\dot{V}O_{2\max}$ .

## Chapitre II : HbA<sub>1c</sub> et apport de l'O<sub>2</sub> aux tissus musculaires et cérébraux à l'exercice chez les patients DT1 – répercussions possibles sur $\dot{V}O_{2max}$

Avant d'aborder l'effet de l'hémoglobine glyquée sur l'oxygénation musculaire et cérébrale chez les patients diabétiques, nous allons en première partie décrire la cascade de l'O<sub>2</sub> incluant la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'O<sub>2</sub>, la perfusion locale et la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau tissulaire.

### I.1 Généralités sur le transport de l'O<sub>2</sub> des poumons jusqu'aux tissus (cascade de l'O<sub>2</sub>)

Tout gaz diffuse d'une zone de haute pression partielle vers une zone de basse pression partielle, quel que soit le milieu avec lequel ce gaz est en contact. C'est cette loi fondamentale qui régit tous les transports gazeux dans l'organisme, en particulier les mouvements des gaz respiratoires. Il est très bien établi que la pression totale exercée par un mélange gazeux est égale à la somme des pressions partielles des gaz constituants. En effet, dans l'atmosphère terrestre, l'O<sub>2</sub> exerce une pression égale à 20,93 % de la pression atmosphérique totale. Au niveau de la mer, la pression atmosphérique moyenne étant égale à 760 mm Hg, cette proportion s'y traduit par une pression partielle de 159,2 mm Hg.

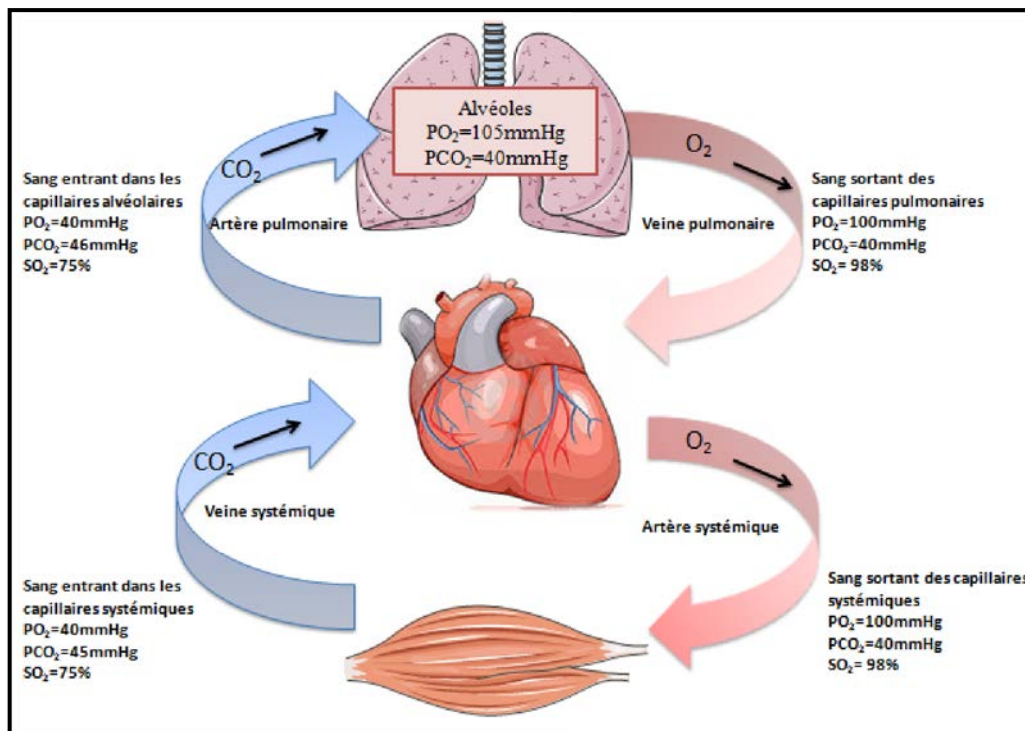
La diffusion pulmonaire prend place au niveau de la membrane alvéolo-capillaire et permet les échanges gazeux entre les alvéoles et les capillaires. Ainsi, l'O<sub>2</sub> provenant de l'air atmosphérique via la ventilation pulmonaire, gagne le compartiment sanguin, tandis que le dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) rejoint celui alvéolaire (81). La diffusion de ces gaz est passive et dépend ainsi de la différence de pressions partielles présentes de chaque côté de la membrane alvéolo-capillaire (82). Cette différence de pressions est appelée gradient de pressions (81). Les pressions partielles de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> sont respectivement de 105 mmHg et de 40 mmHg dans l'espace alvéolaire (*Figure 3*) (81,83). Par contre, les pressions partielles de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> sont respectivement de 40 mmHg et de 46 mmHg dans les capillaires (83). De ce fait, la pression partielle supérieure en O<sub>2</sub> dans les alvéoles contribue au transfert de celui-ci vers les capillaires (84). En revanche, la pression partielle supérieure en dioxyde de carbone dans les capillaires participe à la diffusion de celui-ci vers les alvéoles (84).

Toutefois, d'autres facteurs influent sur la diffusion pulmonaire et sont liés au franchissement de la membrane alvéolo-capillaire. En effet, cette membrane est composée de différentes parties : la couche de surfactant, l'épithélium alvéolaire, la membrane basale épithéliale, l'espace interstitiel, la membrane basale capillaire et la membrane endothéliale capillaire

(84,85). Ainsi, selon la loi de Fick, la diffusion pulmonaire est déterminée, outre le gradient de pressions, par l'épaisseur et la surface de la membrane alvéolo-capillaire (81,83,84). En effet, la diffusion pulmonaire est favorisée par la faible épaisseur de la membrane alvéolo-capillaire ( $\sim 0,6 \mu\text{m}$  chez un individu sain) et la grande surface de cette dernière ( $\sim 70 \text{m}^2$  chez un adulte masculin de taille moyenne) (84).

Les quantités d' $\text{O}_2$  et de  $\text{CO}_2$  échangées entre les alvéoles et les capillaires sont approximativement équivalentes malgré la différence de gradient de pressions relativement importante entre ces deux gaz (86). Il est important de savoir que la diffusion du  $\text{CO}_2$  à travers la membrane alvéolo-capillaire est beaucoup plus facile que celle de l' $\text{O}_2$  (84,86). Ceci compense donc l'hétérogénéité des gradients de pressions de ces deux gaz. Par ailleurs, le transfert des gaz entre les alvéoles et les capillaires est relativement rapide puisque l'équilibre des pressions entre ces deux milieux est atteint en seulement 0,25 seconde (84). La rapidité de la diffusion des gaz est aussi facilitée par le faible diamètre des capillaires, environ  $5 \mu\text{m}$  (84). Celui-ci réduit fortement l'espace entre les parois des capillaires et la membrane des globules rouges. Cette proximité de la membrane alvéolo-capillaire avec les érythrocytes favorise la diffusion de l' $\text{O}_2$  et du  $\text{CO}_2$ . En effet, les érythrocytes participent au transport de ces deux gaz dans la circulation sanguine (84).

Figure 3. Quantité d' $\text{O}_2$  dissous et liée à l'hémoglobine dans les différents compartiments de la circulation sanguine



La figure ci-dessus représente les valeurs de quantité d' $\text{O}_2$  dissous et de  $\text{PO}_2$  dans le sang dans les différents compartiments de la circulation sanguine ainsi que dans les alvéoles pulmonaires.

$\text{PO}_2$  : Pression partielle en oxygène exprimée en mmHg ;  $\text{PCO}_2$  : Pression partielle en dioxyde de carbone exprimé en mmHg ;  $\text{SO}_2$  : Saturation en oxygène

Après avoir traversé la barrière alvéolo-capillaire, l'O<sub>2</sub> rejoint le sang capillaire. Une fois dans le sang, l'O<sub>2</sub> est transportée sous différentes formes : une grande partie (> 98 %) fixée sur l'hème de l'hémoglobine contenue dans les érythrocytes formant l'oxyhémoglobine et une autre (< 2 %), dissoute dans le plasma (84). (*Figure 4*).

**L'O<sub>2</sub> dissous dans le sang :** Si un gaz se trouve dans un solvant en combinaison et en solution, seule la fraction dissoute est responsable de la pression partielle de ce gaz. Ainsi, l'O<sub>2</sub> dissous dans le sang génère une PO<sub>2</sub>.

L'O<sub>2</sub> passe des alvéoles aux capillaires sanguins pulmonaires par diffusion car la pression partielle en O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) dans l'air alvéolaire est plus grande que dans la circulation pulmonaire.

La concentration en O<sub>2</sub> dissous dans le sang artériel dépend linéairement de la pression partielle artérielle en O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) (ou pression partielle exercée par l'O<sub>2</sub> dissout dans le sang artériel) selon la relation  $a \times \text{PaO}_2$ , avec  $a$  coefficient de solubilité de l'O<sub>2</sub> dans le plasma ( $a = 0,003 \text{ mL O}_2/\text{mmHg}$ ).

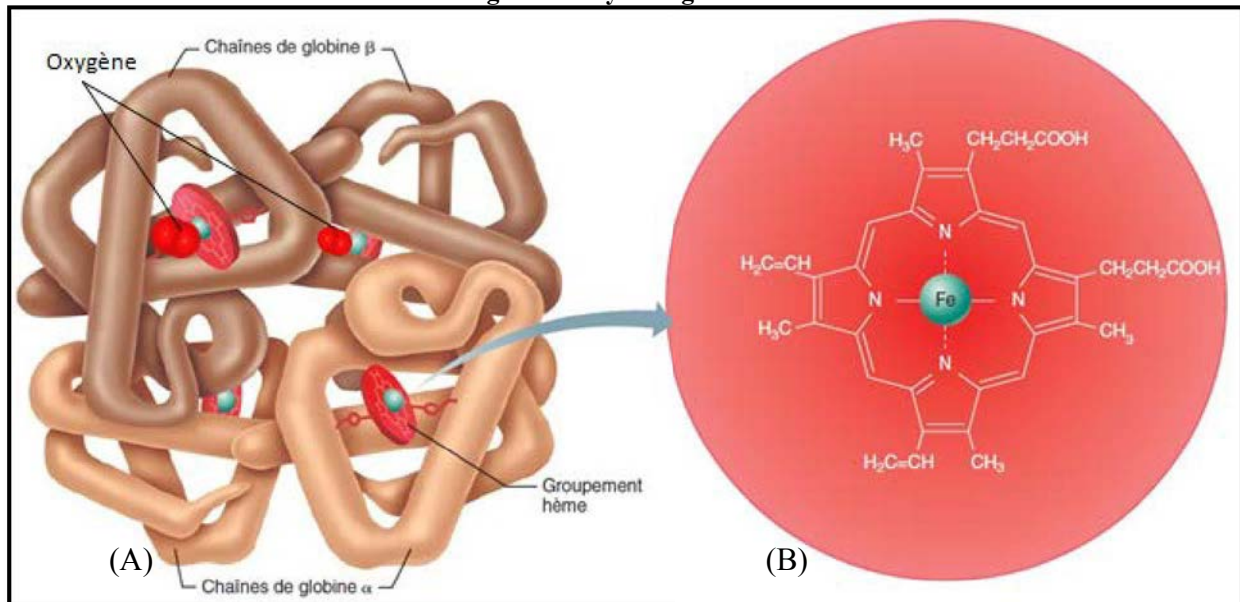
Pour une PaO<sub>2</sub> de valeur normale, soit 100 mmHg, chaque litre de plasma contient seulement 3 mL d'O<sub>2</sub> dissous ( $0,003 \times \text{PaO}_2$ ). S'il s'agissait du seul moyen de transport de l'O<sub>2</sub> aux tissus, le cœur serait obligé de pomper plus de 80 L de sang par minute pour arriver à fournir les 250 mL d'O<sub>2</sub> par minute requis. L'O<sub>2</sub> dissous dans le sang artériel ne représente que 1,4% de l'O<sub>2</sub> combiné à l'Hb, laquelle constitue donc un moyen très important de transport de l'O<sub>2</sub> aux tissus.

**L'O<sub>2</sub> liée à l'hémoglobine :** Chaque molécule d'Hb se compose d'une partie protéique (globine) reliée à quatre chaînes polypeptidiques et de quatre molécules pigmentaires contenant de l'azote, appelées groupements héminiques (*Figure 4*). Au centre de chaque groupement héminique, un atome de fer ferreux se lie faiblement à une molécule d'O<sub>2</sub>. Chaque molécule d'Hb peut donc s'associer à quatre molécules d'O<sub>2</sub> pour former l'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>). Quand elle est totalement saturée d'O<sub>2</sub>, une molécule d'Hb fixe quatre molécules d'O<sub>2</sub>: 1 g d'Hb peut transporter 1,39 mL d'O<sub>2</sub> (87) (*Figure 4*). On rencontre un phénomène de coopérativité entre les sites de liaison, de sorte que l'occupation d'un des quatre sites rend plus facile la fixation d'une seconde molécule d'O<sub>2</sub> et ainsi de suite. Ainsi, la saturation en O<sub>2</sub> (SO<sub>2</sub>) se définit par la quantité d'O<sub>2</sub> fixée sur l'hémoglobine des globules rouges. Elle est exprimée en pourcentage d'hémoglobine ayant fixé de l'O<sub>2</sub> et est normalement aux alentours de 96 % (c'est-à-dire que 96% de l'hémoglobine du sujet, dans le sang artériel, a fixé de l'O<sub>2</sub>). Sa valeur est obtenue par la mesure des gaz du sang artériel.

**Contenu artériel en  $O_2$**  : A partir des valeurs de  $PaO_2$  et saturation artérielle en  $O_2$  ( $SaO_2$ ), nous pouvons calculer le contenu en  $O_2$  du sang artériel ( $CaO_2$ ) et évaluer la disponibilité artérielle en  $O_2$ .

Le  $CaO_2$  se calcule avec la formule suivante  $(1,39 \times [Hb] \times SaO_2) + (0,003 \times PaO_2)$  (87).

Figure 4. Oxyhémoglobine



A, Globine (quatre chaînes polypeptidiques : deux alpha et deux beta) et quatre groupements hèmes ; B, Molécules d'hème contenant du fer. L'hémoglobine peut s'associer à quatre molécules d' $O_2$  pour former l'oxyhémoglobine.

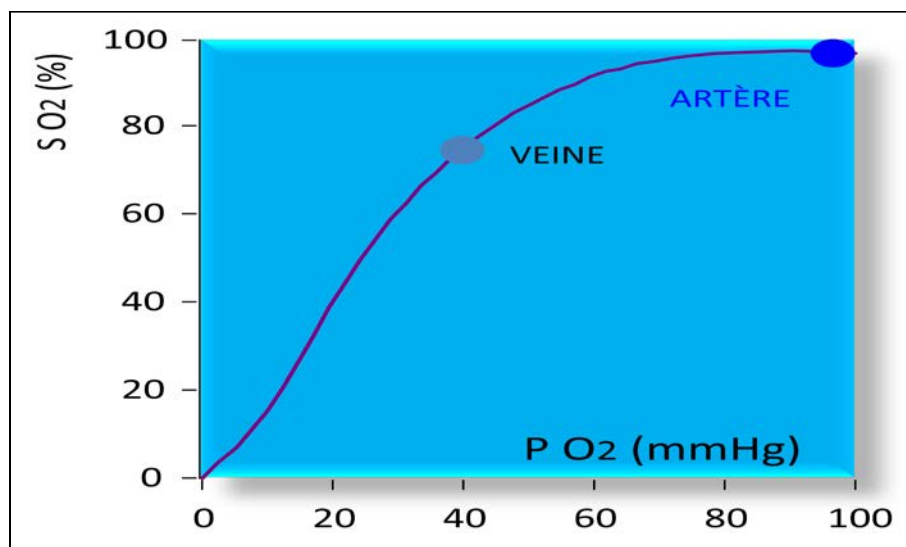
La combinaison de l' $O_2$  à l'Hb pour former l'HbO<sub>2</sub> se produit dans les capillaires alvéolaires des poumons, où la  $PO_2$  est élevée (100 mmHg). Là où la  $PO_2$  est basse (exemple : dans les capillaires irrigants les cellules métaboliquement actives), l' $O_2$  est libérée de l'HbO<sub>2</sub> et peut diffuser selon son gradient de concentration vers les cellules. Au total, la quantité d' $O_2$  fixée à l'Hb augmente selon une fonction sigmoïde de la  $PO_2$  (Figure 5) : c'est la courbe de dissociation de l'HbO<sub>2</sub>. La nature sigmoïde de la courbe de dissociation a une signification physiologique : Sa forme particulière peut se décomposer en deux parties. Dans sa phase ascendante, de faibles différences de  $PO_2$  entraîneront d'importants échanges d' $O_2$  et donc de grandes modifications de  $SO_2$ . Par contre, dans la phase de plateau, l'hémoglobine est quasi saturée quelle que soit la  $PO_2$ . La transition entre ces deux comportements très différents se situe aux environs d'une  $PO_2$  de 60 mmHg correspondant à une  $SO_2$  de 90%. (86,88).

Cette forme est très avantageuse sur le plan physiologique. D'une part, elle garantit une captation maximale d' $O_2$  aux  $PO_2$  normalement rencontrées dans les alvéoles pulmonaires : plus de 97% de saturation à 100mmHg, mais déjà 90% à une  $PO_2$  nettement plus faible, ce qui fournit une confortable marge de sécurité. D'autre part, elle permet à l'HbO<sub>2</sub> de céder

rapidement une grande partie de son  $O_2$  dès que la  $PO_2$  baisse en dessous de 60 mmHg. Comme la  $PO_2$  du sang entrant dans les capillaires tissulaires est beaucoup plus élevée que celle des tissus, ceci facilite la diffusion de l' $O_2$  dissous dans le sang vers les tissus. Cette diffusion va provoquer une diminution importante de  $PO_2$  ( $< 60$ mmHg) par conséquent, une dissociation d' $HbO_2$  pour réapprovisionner le sang en  $O_2$  dissous à destination des cellules (86,88).

Au niveau des tissus périphériques, la  $PO_2$  est plus basse dans les cellules que dans le sang artériel entrant dans les capillaires, de sorte que l' $O_2$  diffuse du sang vers les cellules par l'intermédiaire des espaces interstitiels. Inversement, la pression partielle en dioxyde de carbone ( $PCO_2$ ) dans les cellules en activité métabolique est bien plus élevée que dans les capillaires sanguins, et ainsi le  $CO_2$  diffuse vers le sang, puis est transporté aux poumons. A leur niveau, la  $PCO_2$  du sang capillaire est plus élevée que celle des alvéoles et le  $CO_2$  diffuse à travers les membranes capillaires et alvéolaires pour être finalement éliminé par expiration.

Figure 5. Courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine



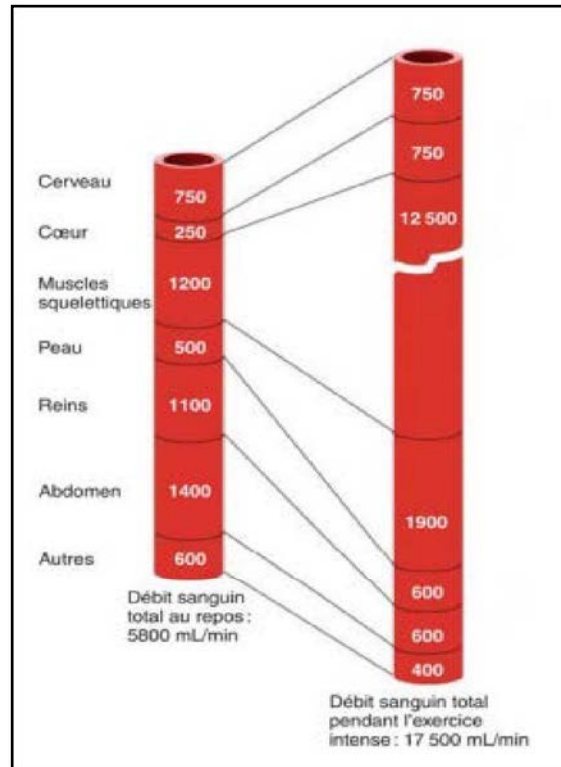
$SO_2$ , Saturation en oxygène ;  $PO_2$ , Pression en oxygène.  
Modifiée de Becklake et coll.(89)

L' $O_2$ , libérée par l'Hb, va être par la suite utilisée au niveau des tissus. La consommation d' $O_2$  ( $\dot{V}O_2$ ) reflète la quantité d'énergie provenant du métabolisme aérobie utilisée pour la réalisation d'un exercice ou pour assurer les besoins métaboliques.

Au repos, en équilibre homéothermique, la consommation basale est de l'ordre de 3,5 à 5 mL.kg<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> d' $O_2$  qui correspond à l'énergie nécessaire pour assurer les fonctions basales

vitales. L'exercice induit un accroissement du débit sanguin et donc de la demande en  $O_2$  des cellules afin de synthétiser l'ATP par les voies aérobies comme l'illustre la figure 6.

Figure 6. Répartition du débit sanguin au repos et pendant l'exercice



Pour augmenter la  $\dot{V}O_2$  et satisfaire cette demande, tous les systèmes impliqués dans l'oxygénation du sang artériel et dans son acheminement vers le cerveau et les muscles actifs s'adaptent :

1°) une augmentation de la ventilation ; 2°) une augmentation du débit cardiaque induite par l'élévation de la fréquence cardiaque associée à une augmentation du volume d'éjection systolique favorisée par une amélioration du retour veineux ; 3°) une redistribution du débit sanguin des organes inactifs vers le cerveau et les muscles squelettiques actifs : en effet, au repos, seul 15 à 20% de tout le débit sanguin est distribué vers les muscles, la majeure partie étant dirigée vers le cerveau, les viscères et le cœur.

Par contre, au cours d'un exercice maximal réalisé à une intensité correspondante à  $\dot{V}O_{2max}$ , les muscles actifs reçoivent environ 70 à 80% du débit sanguin total (90). Cela est due à une :

- vasoconstriction réflexe des muscles squelettiques inactifs ;
- vasodilatation au niveau des muscles actifs causée par une hausse de la température locale, une augmentation de la  $PCO_2$  et une diminution de  $PO_2$  et du pH sanguin (81).



Ces adaptations permettent un apport accru de sang oxygéné au niveau des tissus musculaire et cérébrale.

### **I.2. La diffusion alvéolo-capillaire et le transport artériel de l'O<sub>2</sub>**

La diffusion pulmonaire est évaluée à travers la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire qui correspond au volume de gaz traversant cette membrane chaque minute pour un gradient de pressions égal à 1 mmHg (84). À titre indicatif, au repos, la capacité de diffusion pulmonaire de l'O<sub>2</sub> est en moyenne de 21 mL.min<sup>-1</sup>.mmHg<sup>-1</sup> chez un sujet mâle et jeune (84). En outre, la capacité de diffusion pulmonaire pour un gaz donné dépend directement de son coefficient de diffusion (à savoir la solubilité du gaz dans la membrane rapportée sur la racine carré du poids moléculaire du gaz) à travers le milieu. Ainsi, étant donné que le coefficient de diffusion du dioxyde de carbone est vingt fois supérieur à celui de l'O<sub>2</sub>, la capacité de diffusion pulmonaire pour ce gaz est estimée entre 400 et 450 mL.min<sup>-1</sup>.mmHg<sup>-1</sup> au repos (84). Cependant, l'évaluation de la capacité de diffusion pulmonaire ne s'effectue pas à partir de l'O<sub>2</sub>, mais généralement à travers l'utilisation du monoxyde de carbone. En effet, la mesure de la capacité de diffusion pulmonaire fait intervenir le volume du gaz diffusant sur une minute, les pressions partielles du gaz à la fois dans les alvéoles et les capillaires (85). La mesure de la pression partielle en O<sub>2</sub> dans le sang capillaire est relativement complexe, rendant ainsi difficile l'évaluation directe de la capacité de diffusion pulmonaire de l'O<sub>2</sub> (84). En revanche, la pression partielle en monoxyde de carbone dans le sang capillaire est quasiment égale à zéro, en raison de sa forte affinité avec l'hémoglobine (84). Donc, la différence de pressions partielles de ce gaz de chaque côté de la membrane alvéolo-capillaire est équivalente à celle présente dans les alvéoles. De ce fait, l'utilisation du monoxyde de carbone comme outil de mesure permet de faciliter l'évaluation de la capacité de diffusion pulmonaire. D'autres études utilisent un autre gaz, le monoxyde d'azote (NO), afin d'avoir une meilleure évaluation de la capacité de diffusion pulmonaire. En effet, le NO a une affinité à l'égard de l'hémoglobine 400 fois supérieure à celle du monoxyde de carbone (CO) (91). Ceci permet d'obtenir une mesure qui prend, quasi en considération exclusivement la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire, indépendamment de la composante liée à la fixation à l'hémoglobine (91). Par conséquent, l'utilisation simultanée de ces gaz apparaît comme être un moyen efficace d'évaluer fidèlement et complètement la capacité de diffusion pulmonaire.

Par ailleurs, les valeurs de la DLCO (Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone) sont rapportées sur le volume alvéolaire afin d'obtenir le facteur de transfert du monoxyde de carbone, KCO (Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/volume alvéolaire). Ce dernier permet d'interpréter les résultats de la DLCO en dissociant les

altérations liées à la restriction des volumes pulmonaires (92). La diminution du volume pulmonaire induit une réduction de la DLCO et une augmentation du KCO (93). La restriction des volumes pulmonaires conduit à des changements plus importants au niveau du KCO par rapport à la DLCO (93).

Les résultats des études qui se sont intéressées à la capacité de diffusion pulmonaire chez des patients DT1 apparaissent contradictoires. Certains auteurs ne trouvent aucune différence significative entre les sujets sains et les individus DT1, tandis que d'autres auteurs rapportent des paramètres liés à la capacité de diffusion pulmonaire, significativement inférieurs chez les sujets diabétiques par rapport aux individus sains (Tableau 5). Parmi ces auteurs, certains observent des corrélations significatives entre la diminution de ces paramètres et l'HbA<sub>1c</sub>, la durée du diabète, la présence ou la sévérité des complications (Tableau 5).

**Tableau 5. Diffusion alvéolo-capillaire chez des patients DT1 comparés à des sujets sains**

Auteurs	Sujets (et critères d'appariements hormis âge et sexe si indiqués)	Complications	Durée de diabète (ans)	HbA <sub>1c</sub> (%)	Résultats
<i>Schuyler et coll. (1976) (94)</i>	11 DT1 H non fumeurs (NF). Age : 24±1ans Appariés au niveau de leur âge et leur historique de fumeur avec un groupe CTRL.	Rétinopathie (n=4)	17±5 ans	Ø	La DLCO est comparable entre les 2 groupes.
<i>Weir et coll. (1988) (95)</i>	18 DT1 (12 H et 6 F) Âge : 55±13 (SD) ans divisés en deux groupes selon la présence ou non de complications. Les DT1 sont appariés, entre eux, en fonction de leur âge, leur sexe, leur taille et leur historique de fumeur.	Microangiopathie (n=9)	Groupe sans (8,3±4,2 ans) et avec complications (13,4±10.4 ans) Pas de différence entre les 2 groupes	Groupe sans (9,3±2%) et avec complications (10,7±3,9 %). Pas de différence entre les 2 groupes	Les patients qui avaient des complications ont une baisse du transfert de monoxyde de carbone en comparaison aux patients sans complications.

<b>Cooper et coll. (1990)</b> (96)	35 DT1 appariés à des sujets sains. 16 H et 19 F Âge : 35±7 (SD) ans NF.	Rétinopathie (n=7) Neuropathie (n=11)	14±9 (SD) ans	9,5±2,2 (SD)%	Chez les DT1 plus jeunes (< 35 ans), le KCO est significativement supérieur à celui des sujets sains. Chez les DT1 plus âgés (> 35 ans), la DLCO est significativement inférieure à celle des individus sains. .
<b>Ramirez et coll. (1991)</b> (97)	18 DT1 partagés en 2 groupes : DT1-A (n=8) et DT1-M (n=10).	Absence de complications	Groupe DT1-A (5,7±1.1%) et avec complications (8,8±0,4 %).	DLCO et les paramètres spirométriques sont significativement plus faibles chez les DT1-M vs. les DT1-A.	
<b>Innocenti et coll. (1994)</b> (98)	23 DT1 (9 H et 14 F) Age : 32±13 (SD) ans. <i>Appariés à des CTRL en fonction de la composition corporelle.</i> <i>Les DT1 et CTRL sont des NF.</i>	Rétinopathie (n=7) Neuropathie (n=7) Néphropathie (n=7)	9±9 (SD) ans	7,6±1,5 (SD) %	La DLCO est significativement réduite chez les DT1.
<b>Schnack et coll. (1996)</b> (99)	39 DT1 divisés en deux groupes selon la présence ou non de l'albumine dans les urines. 23 H et 16 F Âge : 37±15 (SD) ans IMC : 25±3 kg/m <sup>2</sup> comparés à des CTRL.	Rétinopathie (n=12) Néphropathie (n=18)	19±10 (SD) ans	8,1±1,2(SD) %	La DLCO est significativement réduite chez les DT1 (avec ou sans albumine dans les urines) comparativement aux sujets sains.
<b>Niranjan et coll. (1997)</b> (56)	18 DT1 (H et F) divisés en 2 groupes (DT1-A, n=9) et (DT1-M, n=9) Vs CTRL (n=14) Âge : 39±2 ans. <i>Appariés à des CTRL en fonction de la composition corporelle.</i> <i>Les DT1 et CTRL sont des NF.</i>	Ø	DT1-A : 21±2 ans DT1-M : 21±2 ans	DT1-A : 5,6±0,2 % DT1-M : 8,8±0,5%	DT1-M présente une PMA et une Dm plus faible que les CTRL et les DT1-A. DT1-A présente une PMA plus faible que CTRL. DLCO est altérée chez les DT1-M à l'exercice maximal. Pas de différence de Vc.
<b>Minette et coll. (1999)</b> (100)	10 DT1 4 H et 6 F Âge : 44±19 ans <i>Appariés à des CTRL en fonction de la composition corporelle.</i>	Rétinopathie (n=9) Néphropathie (n=7) Neuropathie (n=5)	Entre 10 à 22 ans	11,9±1,3%	Aucune différence significative entre les DT1 et les CTRL au niveau de la DLCO et du KCO.

Les DT1 et CTRL sont des NF					
<b>Benbassat et coll. (2001)</b> (62)	15 DT1 (8 H et 3 F) Âge : 60±8 ans.				
	Appariés à des CTRL en fonction des données anthropométriques. Les DT1 et CTRL sont des NF.	Microangiopathie (n=4)	13±6 ans	9,0±2,1 %	Aucune différence significative n'est trouvée entre les DT1 et les CTRL au niveau de la DLCO et du KCO. La DLCO est significativement moindre chez les DT1 avec une microangiopathie.
<b>Villa et a coll. (2004)</b> (101)	39 DT1 (H et F) divisés en 2 groupes : DT1-A (n=20) (<8%) et DT1-M (n=19) (>8%) Âge : 5-14 ans				
	Appariés à des CTRL en fonction des données anthropométriques. Les DT1 et CTRL sont des NF.	Présence de complications microvasculaires	4±2 ans	DT1B :6,7±0,9% DT1M :8,7±0,5%	Aucune différence entre les 2 groupes. Par contre, le KCO est plus faible chez les DT1-M et il est corrélé négativement à l'HbA <sub>1c</sub> chez tous les patients DT1.
<b>Wheatley et coll. (2011)</b> (57)	12 DT1 divisés en 2 groupes : DT1-A (HbA <sub>1c</sub> <7%) et DT1-M (HbA <sub>1c</sub> >7%) Age des DT1 : 40±8 ans				
	Appariés à des CTRL en fonction des données anthropométriques. Les DT1 et CTRL sont des NF.	Ø	Ø	DT1-A : 6,6 ± (SD) 0,3% DT1-M : 8,0 ± 0,2 (SD)%	Au pic de l'exercice mais pas au repos, les DT1-M présentent une altération de la diffusion alvéolo-capillaire (DLCO) comparativement aux CTRL et aux DT1-A. Pas de différence de DLCO au repos. L'HbA <sub>1c</sub> est négativement corrélée à la DLCO et à la Dm mesurées au repos et à l'exercice maximal.

**DLCO**, Capacité de diffusion pulmonaire du monoxyde de carbone ; **KCO**, Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA ( volume alvéolaire); **Dm**, Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ; **Vc**, Volume sanguin des capillaires pulmonaires ; **ṀO<sub>2max</sub>**, Consommation maximale d'oxygène ; **PMA**, Puissance maximale aérobie ; **NF**, Non fumeurs ; ; **DT1**, Patient diabétique de type 1 ; **CTRL**, Sujets contrôles sains ; **DT1-A**, Patient diabétique présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patient diabétique de type 1 mal équilibré ; **H**, Homme ; **F**, Femme ; **Ø**, Données non indiquées.

Les études concernant la diffusion alvéolo-capillaire sont contradictoires. En effet, certains auteurs rapportent des paramètres liés à la capacité de diffusion pulmonaire similaires entre les patients DT1 et les individus sains appariés (62,94,100), alors que d'autres rapportent des paramètres comme la DLCO, le KCO et le Vc moindres chez les patients DT1 par rapport aux individus sains (56,57,95,96,101).

De nombreuses explications sont avancées afin d'expliquer l'absence d'altérations de la capacité de diffusion pulmonaire chez les sujets diabétiques. Benbassat et coll.(62) expliquent leurs résultats par le soin rigoureux apporté à la sélection de la population étudiée. En effet, la disparité des résultats dans la littérature pourrait en partie être liée à l'hétérogénéité des individus étudiés, à travers la durée du diabète, le contrôle glycémique ou encore la présence de complications liées au diabète (95,96,98,99). Minette et coll. (100) supposent que l'absence de différence entre les sujets diabétiques et sains peut être expliquée par l'insensibilité des indices tels que la DLCO et le KCO à détecter de faibles limitations au niveau de la diffusion pulmonaire. D'ailleurs, des études qui ont examiné la fonction pulmonaire des patients diabétiques à la fois au repos et pendant un exercice maximal, observent davantage de différences entre les patients DT1 et les sujets sains durant l'exercice maximal (56,57).

Néanmoins, dans quelques études, les différences entre patients et sujets sains peuvent apparaître même au repos (56,95,96,101) en raison d'une réduction de la capacité de diffusion pulmonaire par une diminution du volume sanguin des capillaires pulmonaires (95). Ceci résulte probablement d'une microangiopathie au niveau des capillaires (95,102). En effet, les complications microvasculaires induisent un épaissement de la membrane basale et une rigidification des capillaires (102). Ces altérations apportent des changements au niveau de la forme et de la configuration des vaisseaux qui conduisent à la détérioration de la distensibilité des capillaires (56,102). Ainsi, la microangiopathie contribue à diminuer la perfusion des poumons (103–105). Ces résultats semblent confirmer la microangiopathie des capillaires pulmonaires en avançant une étiologie commune aux altérations des différents organes. En effet, les auteurs supposent une implication conjointe du volume sanguin des capillaires pulmonaires et de la membrane alvéolo-capillaire dans la diminution de la capacité de diffusion pulmonaire (56,57).

L'ensemble des altérations susmentionnées semblent découler de la glycation non enzymatique des protéines induite par l'hyperglycémie chronique (56,57,103,106). A cause de leur vaste réseau vasculaire et de leur richesse en collagène, en élastine, les poumons sont susceptibles d'être exposés aux perturbations liées à la glycation non enzymatique (103). En effet, cette dernière entraîne des changements biochimiques au niveau du métabolisme de l'élastine et du collagène qui diminuent leur dégradation et réduisent leur taux de renouvellement (103). Ceci contribue à l'accumulation de l'élastine et du collagène dans la membrane alvéolo-capillaire

(107). L'élastine et le collagène constituent le tissu conjonctif contenu dans l'espace interstitiel qui sépare les membranes basales épithéliale et endothéliale (91). Ce tissu conjonctif associé à d'autres cellules est impliqué dans le maintien de la forme alvéolaire (91). La glycation non-enzymatique est également la cause de la microangiopathie des capillaires pulmonaires, induisant ainsi le rétrécissement des vaisseaux (103). De ce fait, plusieurs auteurs suggèrent qu'une exposition sur le long terme à l'hyperglycémie favorise une glycation excessive du tissu conjonctif, et en conséquence ceci peut contribuer à l'altération de la fonction pulmonaire (103,108). D'ailleurs, des études rapportent une corrélation inverse entre l'HbA<sub>1c</sub> et les paramètres liés à la capacité de diffusion pulmonaire (57,101). Niranjana et coll. (56) trouvent une DLCO, une Dm et un Vc significativement réduits chez les sujets diabétiques présentant une HbA<sub>1c</sub> supérieure à 8 %. Ces différents résultats semblent confirmer l'implication du contrôle glycémique dans l'altération de la capacité de diffusion pulmonaire.

En conclusion, il semble que le poumon est également une cible du diabète. Ce dernier semble induire des altérations très hétérogènes de la fonction pulmonaire, notamment au niveau de la diffusion et des volumes. L'élément clé, commun de ces altérations, est la glycation des tissus pulmonaires. Aussi, nous remarquons que toutes les études citées dans le « tableau 5 » n'appartiennent pas les sujets au niveau de l'activité physique. Or, il est bien établi que l'activité physique améliore la fonction pulmonaire (109). C'est pour cela que nous nous sommes intéressés à l'effet du diabète et du mauvais contrôle glycémique sur la capacité de diffusion pulmonaire des sujets diabétiques par rapport aux individus sains soigneusement appariés non seulement au niveau des paramètres anthropométriques mais aussi au niveau exacte de l'activité physique.

### ***Répercussions du changement du débit cardiaque et de la diffusion alvéolo-capillaire sur le transport artériel de l'O<sub>2</sub>***

L'altération de la fonction pulmonaire peut contribuer à la baisse de la disponibilité de l'O<sub>2</sub> au niveau des muscles actifs et donc à l'altération de l'aptitude physique aérobie. Cependant, la consommation d'O<sub>2</sub> est liée étroitement à l'apport et à l'extraction de l'O<sub>2</sub> au niveau musculaire (53). Ceci met en évidence un processus de prélèvement et de consommation d'oxygène ( $\dot{V}O_2$ ) pouvant être divisé en plusieurs étapes successives : 1) la ventilation pulmonaire et la diffusion alvéolo-capillaire, 2) le transport à travers le système cardiovasculaire, 3) la diffusion au niveau des tissus musculaire et cérébrale et enfin 4) l'utilisation de l'O<sub>2</sub> par les tissus en question (53).

Plusieurs études rapportent une  $\dot{V}O_{2max}$  réduite chez les sujets diabétiques comparativement aux individus sains (41,56,58,59,62,110). Ceci pourrait s'expliquer par l'altération de l'une des étapes citées ci-dessus. En effet, la principale limitation à l'exercice observée chez les sujets diabétiques est la diminution du débit cardiaque due à la réduction du volume d'éjection systolique (56,67,110). Ceci réduit ainsi l'apport en  $O_2$  au niveau des tissus.

La diffusion alvéolo-capillaire participe à l'apport en  $O_2$  ( $SaO_2$ ,  $CaO_2$ ) (53,57,92). À l'effort, la capacité de diffusion pulmonaire augmente en raison du recrutement des réserves physiologiques, notamment des unités alvéolo-capillaires (92,104). Ceci est lié à l'augmentation du débit cardiaque qui contribue au recrutement des capillaires de réserve et à distendre ceux déjà perfusés (56,92). L'élévation des volumes pulmonaires participe également au recrutement en déployant la surface alvéolaire (56,92). La capacité de diffusion pulmonaire augmente aussi de par l'homogénéisation de la distribution du débit sanguin pulmonaire et par l'élévation de la densité des érythrocytes au niveau des capillaires (56,92). Ce phénomène de recrutement permet de maintenir la  $SaO_2$  à un niveau adéquat au cours de l'exercice (56,57,92). L'augmentation du débit cardiaque cause une diminution du temps de transit du sang dans les capillaires (0,75 seconde au repos et 0,5 seconde au pic de l'exercice) (92).

Au repos, l'équilibre des pressions entre les alvéoles et les capillaires est atteint en 0,25 seconde, alors que celui-ci nécessite environ 0,55 seconde quand la pression veineuse en  $O_2$  baisse entre 10 et 15 mmHg à l'effort (57). De ce fait, lorsque le temps de transit est relativement équivalent au temps de diffusion, l'état de la structure alvéolo-capillaire influe davantage sur la  $SaO_2$  (57). Aussi, un épaissement de la membrane alvéolo-capillaire et/ou une diminution du recrutement vasculaire pulmonaire, observés souvent chez les patients DT1, peuvent induire une désaturation périphérique en  $O_2$  (57). Wheatley et coll. (57) trouvent une relation significative entre le rapport (DLCO sur le débit cardiaque) et la  $SaO_2$  à l'effort avec une association entre la réduction de la DLCO et de la  $SaO_2$ . De plus, Zavorsky et coll. (111) observent une relation linéaire étroite significative entre la DLNO au repos et la  $\dot{V}O_{2max}$  à la fois chez des sujets sains et obèses. En prenant en considération les résultats des deux dernières études, on peut déduire que la capacité de la diffusion alvéolo-capillaire altérée chez les patients DT1 peut induire une réduction du transport artériel de l' $O_2$  et ceci peut se répercuter négativement sur la  $\dot{V}O_{2max}$ . Par ailleurs, une autre étude montre l'effet de la glycation de l'Hb sur la capacité de transport de l' $O_2$ . Pu et coll.(112) montrent, au repos chez des patients DT2 présentant des complications microvasculaires, une corrélation positive entre la  $SaO_2$  et l'HbA<sub>1c</sub> suggérant ainsi qu'un mauvais contrôle glycémique peut altérer la capacité de l'Hb à

libérer l'O<sub>2</sub>. Ceci reste néanmoins à prouver chez les patients DT1 indemnes des complications micro et macrovasculaires durant un exercice maximal.

### **I.3. La perfusion locale**

#### ***I.3.1. Perfusion locale musculaire***

Le débit sanguin musculaire ( $\dot{Q}_m$ ) correspond à la quantité de sang dirigée vers les muscles. Comme nous l'avons vu, cette quantité inférieure à 20% du débit sanguin total au repos peut atteindre plus de 80% lors d'un effort intense (90). Le  $\dot{Q}_m$  est influencé principalement par le débit cardiaque (113) et aussi par le transport artériel (53). Au niveau périphérique, le  $\dot{Q}_m$  dépend de la densité du réseau de capillaires musculaires et du degré de vasodilatation (114). Le développement de ce réseau capillaire permet un apport d'O<sub>2</sub> et de substrats plus important aux muscles actifs (114).

L'ajustement du  $\dot{Q}_m$  est fortement lié à la demande métabolique et il est le résultat d'interactions entre une activité neuronale vasoconstrictrice et des substances vasodilatatrices locales (115). Entre le repos et la  $\dot{V}O_{2max}$ , le  $\dot{Q}_m$  augmente énormément lors d'une épreuve progressive sur ergocycle (116).

Au cours d'un exercice et en fonction de l'intensité de l'exercice, le  $\dot{Q}_m$  commence à augmenter rapidement dès la première seconde induisant une hyperémie dite réactive car elle est peu influencée par la demande métabolique (117). Suite à cette première phase, le  $\dot{Q}_m$  se réadapte en fonction de l'intensité : si l'intensité est faible, le  $\dot{Q}_m$  retourne à niveau se situant entre le repos et le niveau atteint lors de l'hyperémie réactive (117), alors qu'une légère augmentation peut être observée à haute intensité d'exercice (117). Ensuite, le  $\dot{Q}_m$  se stabilise entre 30 à 90 secondes, quelle que soit l'intensité d'exercice (117). Il a été rapporté que durant cette phase, la cinétique du  $\dot{Q}_m$  est proche de celle de la  $\dot{V}O_2$  musculaire (118). De plus, la perfusion musculaire est régulée afin de préserver une adéquation entre la demande et l'apport en O<sub>2</sub> (119).

Cependant, cette régulation semble être compromise lors d'un exercice maximal. Le  $\dot{Q}_m$  s'ajuste par rapport à la demande métabolique (117) et de manière plus rapide que  $\dot{V}O_2$  musculaire.

Il a été montré que la diminution du débit sanguin des muscles locomoteurs à l'exercice intense est associée à un plateau ou une baisse du débit cardiaque induite principalement par une diminution du volume d'éjection systolique (116,119). À haute intensité d'exercice,



l'inadéquation entre l'apport d'O<sub>2</sub> aux muscles et la demande en raison de la restriction du débit sanguin pourrait limiter la  $\dot{V}O_{2max}$ . Ainsi, il a été montré que lors d'un exercice mobilisant une grande masse musculaire (exemple : exercice de pédalage avec les deux jambes), le débit cardiaque augmente énormément par rapport aux exercices mobilisant une faible masse musculaire (117). Ceci pourrait suggérer que le débit cardiaque pourrait limiter l'apport musculaire en O<sub>2</sub> au cours d'un exercice mobilisant une grande masse musculaire. Cette limitation se traduit au niveau des muscles locomoteurs par une vasoconstriction.

En plus du débit cardiaque, un autre facteur, moins connu, semble intervenir dans la limitation de l'apport musculaire en O<sub>2</sub> : Il s'agit de l'altération de la distribution du sang entre 2 voies sanguines : le sang nutritif et le sang non-nutritif.

En effet, l'apport musculaire en O<sub>2</sub> n'est pas seulement contrôlé par la distribution du flux sanguin entre les différentes parties du corps (muscle, cerveau, viscères....) mais aussi par la distribution du sang entre 2 voies sanguines : le sang nutritif et le sang non-nutritif. Le flux sanguin nutritif correspond aux capillaires en contact intime avec les myofibrilles musculaires squelettiques alors que le flux sanguin non-nutritif est en contact avec le tissu conjonctif musculaire (endomysium, perimysium et épimysium) (120).

Il a été montré qu' à l'exercice maximal le flux sanguin nutritif devient maximal et le flux sanguin non-nutritif devient minimal (120). Ainsi, l'oxygénation musculaire dépend plus du flux sanguin nutritif lors de l'exercice maximal (120). Comme chez les patients DT1 une exposition sur le long terme à l'hyperglycémie favorise une glycation non-enzymatique excessive du tissu conjonctif, ceci pourra provoquer une altération de la distribution du sang entre ces 2 voies : nutritif et non-nutritif.

Les études sur le débit sanguin musculaire chez les DT1 à l'exercice sont restreintes. Seulement quelques études sont présentes dans la littérature. Pichler et coll. (121) ont étudié le flux sanguin de l'avant-bras au repos et après un exercice de flexion- extension du poignet en utilisant la spectroscopie dans le proche infra-rouge (NIRS) combinée à une occlusion veineuse. Ils ont montré que les patients DT1 avaient un flux sanguin au repos et après l'exercice inférieur aux sujets sains.

En revanche, Skyrme-Jones et coll. (122) ont trouvé un débit sanguin plus élevé au niveau de l'avant bras au repos et après un exercice de flexion-extension du poignet chez les patients DT1. Ils expliquent ces résultats par le niveau élevé d'insuline chez les patients DT1. En effet, ce dernier pourrait agir sur le flux sanguin musculaire via son action vasodilatatrice.

Par ailleurs, la différence de résultats entre ces deux études pourrait s'expliquer par l'effet de l'âge sur le flux sanguin. En effet, les patients DT1 dans la première étude étaient composés d'enfants ayant une moyenne d'âge de  $12,8 \pm 2,9$  ans alors que dans la seconde étude, les patients DT1 étaient des adultes avec une moyenne d'âge plus élevée :  $22 \pm 4$  ans. Tout en sachant que les différences méthodologiques entre ces 2 études ainsi que la différence de l'architecture et le métabolisme musculaire entre les enfants et les adultes sont aussi à prendre en considération.

### ***1.3.2. Perfusion locale cérébrale***

En plus des études mentionnées ci-dessus qui évoquent l'effet possible du diabète sur le flux sanguin musculaire, d'autres études mettent en évidence l'effet du diabète sur la fonction cérébrale. En effet, il a été montré que le DT1 pourrait être la cause d'une altération de l'hémodynamique cérébrale. C'est pour cela que dans la partie suivante, nous allons mettre en évidence les mécanismes sous-jacents qui peuvent être à l'origine de cette altération. Il est donc important de comprendre en première partie la physiologie de l'hémodynamique cérébrale afin de mieux cerner les variations de cette dernière en réponse à un exercice maximal à la fois chez le sujet sain et le patient DT1.

Le cerveau est l'un des organes les plus actifs de l'organisme sur le plan métabolique. La masse cérébrale ne représente que 2 % de celle du corps entier, mais au repos, il consomme environ 20 % d'O<sub>2</sub> total utilisé par l'organisme soit au total 49 mL.min<sup>-1</sup>. Ces besoins énergétiques élevés sont nécessaires au fonctionnement cérébral. Le débit sanguin cérébral (DSC), qui représente environ 15 % du débit cardiaque au repos, fait l'objet d'une régulation complexe afin d'assurer en toutes circonstances un apport d'O<sub>2</sub> suffisant au cerveau (123). Cette adaptation du DSC, est due à :

*1- la variation du diamètre artériolaire* qui se fait par une autorégulation qui le maintient constant malgré les variations de la pression artérielle.

*2- la régulation métabolique* (couplage entre métabolisme cérébral et DSC) et ce en ajustant le DSC aux variations de la demande métabolique locale (124).

On parle ici d'autorégulation cérébrale. La stabilité du DSC pour un intervalle important de valeurs de pression artérielle est sa caractéristique la plus connue et correspond à ce qui classiquement appelé l'autorégulation du DSC. Habituellement, on considère que le DSC est constant pour des valeurs de pression artérielle moyenne comprises entre 50 et 150 mmHg correspondant au plateau d'autorégulation. En réalité, la pression à considérer est la pression de perfusion cérébrale. Celle-ci est généralement définie par la différence entre la pression à

l'entrée du cerveau et la pression intracrânienne. En physiologie, la valeur de la pression intracrânienne est suffisamment basse pour que ce facteur puisse être négligé. Néanmoins, en cas de pathologie (situation d'hypertension intracrânienne), la pression intracrânienne joue un rôle majeur.

En plus de l'autorégulation cérébrale, la vasoréactivité cérébrale est aussi un paramètre important à prendre en considération lors de l'étude du DSC. En effet, la vasoréactivité cérébrale se définit comme étant la modification du débit sanguin cérébral en réponse à un stimulus vasodilatateur (exemple : l'hypercapnie).

L'étude de la réactivité cérébrovasculaire par rapport à une étude de la perfusion cérébrale à l'état de repos s'avère plus judicieuse. En effet, l'étude de la vasoréactivité cérébrale met en exergue les problèmes liés à la microvascularisation cérébrale avant même qu'ils apparaissent à l'état clinique (125). De ce fait, l'exercice physique représente un stimulus physiologique au cours duquel le DSC s'adapte en réponse à l'augmentation de l'activité neuronale (124) et l'hypercapnie induite par l'exercice physique (126). Par ailleurs, le cortex préfrontal, qui est fortement impliqué dans la planification du mouvement volontaire (127), est en étroite relation avec l'augmentation DSC induite par l'exercice (127). Plusieurs études ont suggéré qu'une réduction importante du volume sanguin régional (128) et/ou l'oxygénation (128,129) au niveau du cortex préfrontal peuvent contribuer à la fatigue centrale et donc à un arrêt précoce de l'exercice. Ainsi, étant donné que l'exercice induit des modifications de  $P_aCO_2$ , il serait donc important de prendre en considération la vasoréactivité cérébrale au  $CO_2$  durant un exercice physique.

Parmi tous les facteurs contribuant à la régulation du DSC,  $P_aCO_2$  pourrait être le facteur le plus important (130) en plus du pH (131). En effet, l'hypercapnie ( $\nearrow P_aCO_2$ ) peut induire une augmentation du DSC global, alors que l'hypocapnie ( $\searrow P_aCO_2$ ) (132) peut provoquer une diminution du DSC global via une vasoconstriction. Il est bien établi que  $P_aCO_2$  joue un rôle plus important que  $PO_2$  dans la régulation du DSC, car la vasodilatation induite par une baisse de  $PO_2$  peut être annulée par une hypocapnie (133). Aussi, les variations de  $P_aCO_2$ , pourraient modifier le DSC indépendamment des besoins cérébraux en  $O_2$  (134).

L'effet de  $P_aCO_2$  sur le DSC dépend de l'intensité d'exercice. En effet, le DSC cérébral augmente jusqu'à une intensité correspondante à 60 % de  $\dot{V}O_{2max}$ , accompagné par une légère augmentation de la  $P_aCO_2$  (135). Cette augmentation de DSC est attribuée à une augmentation de l'activité neuronale et du métabolisme cérébral. Au delà de cette intensité d'exercice, le

DSC diminue pendant un exercice incrémental. Cette diminution serait induite par la baisse de la  $P_a\text{CO}_2$  due à l'hyperventilation (136) lors d'un exercice intense et donc à une vasoconstriction cérébrale consécutive à une hypocapnie d'exercice (137,138). Cet effet pourrait être exacerbé en cas d'altération de la microcirculation cérébrale liée à une détérioration de l'endothélium cérébrovasculaire observé en cas de pathologie comme le diabète de type 1 (139,140).

Chez les patients DT1, les études sur l'hémodynamique cérébrale à l'exercice sont restreintes. Une étude montre une altération du DSC chez des patients DT1 qui présentent une rétinopathie proliférante au repos et à l'exercice en comparaison aux patients DT1 qui présentent seulement une rétinopathie (141). Ce résultat met en évidence le lien existant entre les complications liées au diabète et l'hémodynamique cérébrale. Néanmoins, les 2 groupes DT1 présentent une puissance de pédalage inférieure à celle des sujets sains. Ceci nous amène à se poser la question sur l'implication d'autres mécanismes, en plus de l'effet possible des complications diabétiques, sur l'aptitude physique des patients DT1.

Dans le tableau ci-dessous, nous avons rassemblé les principales études de la littérature qui portent sur le débit sanguin cérébral global et régional.

**Tableau 6. Résumé de différentes études qui ont porté sur l'hémodynamique cérébrale chez des patients DT1 et DT2**

Auteurs	Méthodologie	Résultats et interprétations
<b>Etudes portant sur l'autorégulation cérébrale en réponse aux variations de pression artérielle</b>		
<b>Kim et coll. 2008</b> (142)	<p><b>Population</b> 2 groupes DT2 : 10 <b>DT2+</b> (61±8 ans) : présence de complications microvasculaires ; <math>\text{HbA}_{1c}</math>=8.0±1,1 % 10 <b>DT2-</b> (54±8 ans) : absence de complications macrovasculaires ; <math>\text{HbA}_{1c}</math>=7,2±0,8 % 1 groupe de 10 CTRL (61±16) ans.</p> <p><b>Protocole</b> DSC est mesuré par TCD posé sur l'artère cérébrale moyenne droite. <math>\text{MCAV}_{\text{mean}}</math> reflète le changement du DSC. Passage de situation allongée à situation debout pendant 5 minutes.</p>	<p>Altération de l'autorégulation cérébrale (diminution de <math>\text{MCAV}_{\text{mean}}</math>) seulement chez les patients diabétiques qui présentent des complications microvasculaires.</p> <p>La capacité réduite d'autorégulation cérébrale n'affectait pas la perfusion cérébrale au cours d'un stress orthostatique chez les DT2 présentant des complications.</p> <p>La corrélation entre la diminution progressive de <math>\text{MCAV}_{\text{mean}}</math> et la durée de diabète suggère que l'altération de l'autorégulation cérébrale est un indicateur précoce des complications microvasculaires.</p>
<b>Mankovsky et coll. 2002</b> (143)	<p><b>Population</b> Des DT1 + DT2 (46,4 ±13,5 ans) partagés en 3 groupes : 1- 27 DT sans neuropathie autonome cardiovasculaire « <b>NAC</b> » (<math>\text{HbA}_{1c}</math>=9,4±1,5%) 2-DT avec NAC et hypotension orthostatique « <b>HO</b> » (<math>\text{HbA}_{1c}</math> = 8,2±0,9%)</p>	<p>Les patients avec NAC et OH présentent une instabilité du DSC suite à un changement orthostatique en raison d'une autorégulation cérébrale altérée.</p> <p><i>Ils suggèrent que l'HO pourrait être toute seule à l'origine de l'altération de DSC (vu que les patients avec NAC et sans HO sont comparables</i></p>

3- DT avec NAC mais sans HO ( $HbA_{1c}=8,8\pm 1,5\%$ ) aux patients sans NAC).  
4- un groupe CTRL

**Protocole**

DSC est mesuré par TCD posé sur l'artère cérébrale moyenne droite.

Le DSC est mesuré en situation allongée, ensuite à 1, 3, 5 et 8<sup>e</sup> minutes debout, puis à nouveau en situation allongée.

**Etudes portant sur la réactivité cérébrovasculaire au CO<sub>2</sub>**

<b>Lipper et coll. 1997</b> (144)	<b>Population</b> 86 DT2, présentant ou non des complications microvasculaires, divisés en 3 groupes : avec rétinopathie proliférante (RP), avec rétinopathie (R) et sans rétinopathie (SR). Un groupe CTRL. <b>Protocole</b> DSC est mesuré par TCD posé sur l'artère cérébrale moyenne droite. MCAV <sub>mean</sub> était considérée comme un indice de vasoréactivité cérébrale (VRC). La VRC a été estimée grâce à la MCAV <sub>Vmean</sub> au cours d'une hypercapnie	<p>Pas de différence de DSC entre tous les groupes. Le groupe avec RP présente un indice de VRC plus faible par rapport aux autres groupes : cette différence ne peut pas être expliquée par un effet d'âge ou de plus long effet de maladie qui était comparable entre les groupes. → Ces résultats semblent confirmer l'hypothèse d'une microangiopathie cérébrale silencieuse chez les patients diabétiques.</p>
<b>Petrica et coll. 2007</b> (145)	<b>Population</b> 34 patients DT2 (H+F) normotendus subdivisés en 2 groupes : <i>groupe A</i> : 21 DT2 qui présentent des complications microvasculaires âgés de $58,77 \pm 8,91$ ans ; $HbA_{1c}=12,1 \pm 1,2\%$ ; $DD=16,8 \pm 11,2$ ans. <i>Groupe B</i> : 13 patients ne présentant aucune complication âgés de $56,34 \pm 9,83$ ans ; $HbA_{1c}=7,2 \pm 0,89$ ; $DD=7,1 \pm 1,1$ ans.  <i>Groupe C</i> : groupe CTRL (H+F) âgés de $58,43 \pm 6,3$ ans. <b>Protocole</b> DSC est mesuré par TCD posé sur l'artère cérébrale moyenne droite. La VRC a été estimée grâce à la MCAV <sub>mean</sub> au cours d'une hypercapnie.	<p>L'altération de la VRC observée chez les DT2 qui présentent à la fois une plus longue durée de diabète et des complications microvasculaires peut aider à identifier les patients qui présentent un risque d'AVC.  Une corrélation entre l'altération de la VRC et l'augmentation des marqueurs de l'inflammation (tels que le fibrinogène et la protéine C-réactive). Ceci suggère des modifications structurelles et fonctionnelles au niveau des petits vaisseaux cérébraux. Absence de corrélation entre l'HbA<sub>1c</sub> et la VRC. Les altérations de VRC ne semblent pas être causées par un mauvais contrôle glycémique chez les DT2.</p>
<b>Fülesdi et coll. 1997</b> (140)	<b>Population</b> 72 DT1 divisés en 2 groupes *37 DT1 avec une DD >10 ans *35 DT1 avec une DD < 10 ans <b>Protocole</b> MCAV <sub>mean</sub> était mesurée au repos et à 5, 10, 15, et 20 min après l'administration intraveineuse de 1 g acétazolamide. La capacité de réserve cérébrovasculaire (CRC) est le pourcentage d'augmentation maximale de la MCAV <sub>mean</sub> . VRC= pourcentage d'augmentation de MCAV <sub>mean</sub> .	<p>CRC et VRC sont plus faibles dans le groupe avec la plus longue DD par rapport aux autres groupes. L'altération de la VRC était associée à une rétinopathie et une néphropathie et l'augmentation des taux de fibrinogène. Le CRC était indépendante des niveaux de glucose, d'insuline et d'HbA<sub>1c</sub>. La mesure du MCAV<sub>mean</sub> grâce au TCD après injection d'acétazolamide permet de détecter des altérations microvasculaires de la fonction cérébrale chez les patients diabétiques.</p>
<b>Dandona et coll. 1978</b> (139)	<b>Population</b> 59 DT (l'auteur ne précise pas si ce sont des DT1 ou des DT2) âgés entre 14-74 ans (moyenne 46 ans) 28 CTRL âgés entre 18 - 80 ans (moyenne 43 ans) <b>Protocole</b> Utilisation de la méthode de <sup>133</sup> Xe-inhalation pour mesurer le DSC. Inhalation de 5% de CO <sub>2</sub> pour vérifier la réactivité	<p>En normocapnie, pas de différence de DSC entre les 2 groupes. Après inhalation de CO<sub>2</sub>, il y a une augmentation de DSC chez tous les CTRL sauf chez 4 individus. Alors que dans le groupe diabétique, il y a une augmentation de DSC chez 23 patients, une diminution chez 26 patients et une stagnation chez 10 patients → ceci pourrait s'expliquer par</p>

des vaisseaux cérébraux.

*une augmentation de la viscosité du sang chez les patients diabétiques.*

*→ Chez les patients qui ne présentaient pas une altération de DSC : l'auteur suggère que ces patients présentent des mécanismes compensatoires à cette augmentation de viscosité (ex. vasoréactivité cérébrale au CO<sub>2</sub> augmentée). Une diminution significative de DSC avec l'âge dans les 2 groupes.*

**DT1**, Diabétique de type 1 ; **DT2**, Diabétique de type 2 ; **DT**, Patient diabétique ; **CTRL**, Sujets contrôles sains ; **H**, Hommes ; **F**, Femmes ; **TCD** : Doppler transcranien, **DSC**, Débit sanguin cérébral ; **MCAV<sub>mean</sub>**: La moyenne de la vitesse du sang au niveau de l'artère cérébrale moyenne ; **VRC**, Vasoréactivité cérébrale ; **DD**, Duré de diabète ; **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine glyquée **VO<sub>2max</sub>**, Consommation maximale d'oxygène ; *Phrases en italique*, Interprétation ou conclusion.

Ce tableau met en évidence l'altération de la vasoréactivité cérébrale chez les patients DT1 en réponse à une hypercapnie pharmacologiquement induite. Ces études montrent une altération de l'hémodynamique cérébrale suite à une injection intraveineuse de l'acétazolamide (140) ou bien suite à une inhalation du CO<sub>2</sub> (139). L'étude de réactivité cérébrovasculaire par rapport à l'étude de la perfusion cérébrale à l'état de repos s'avère plus judicieuse en terme de résultat.

En effet, l'étude de la vasoréactivité cérébrale donne une idée sur les problèmes liés à la microvascularisation cérébrale avant même qu'ils soient détectés par les tests cliniques (125). De ce fait, l'exercice physique représente un stimulus physiologique au cours duquel le DSC s'adapte en réponse à l'augmentation de l'activité neuronale (124) et à l'hypercapnie habituellement observées au cours de l'exercice physique (126). Remarquons aussi que le DSC est d'autant plus altéré en cas de niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> (143,144), ce qui n'est pas surprenant compte tenu de l'effet délétère de l'hyperglycémie chronique sur la fonction endothéliale (146). Ainsi, un des objectifs de cette recherche est d'étudier les réponses hémodynamiques au niveau cérébral chez les patients DT1 ayant un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> durant un exercice incrémental maximal.

### ***1.3.3. Influence possible des niveaux de glucose et d'insuline circulants du moment sur la perfusion locale chez les patients DT1***

*Au niveau musculaire* : Dans la plupart des situations physiologiques, le transport du glucose à travers la membrane cellulaire est le facteur limitant de l'utilisation du glucose par le muscle squelettique (82). L'insuline et l'exercice sont les stimulus physiologiques les plus importants du transport du glucose dans le muscle squelettique (147). De façon intéressante, si le transport musculaire du glucose stimulé par l'insuline est diminué, ce n'est pas le cas du transport musculaire du glucose stimulé par l'exercice qui reste normal. Ceci s'explique par l'existence

de différents transporteurs de glucose au sein de la cellule musculaire. En effet, le glucose traverse la bicouche lipidique que représente la membrane cellulaire par diffusion facilitée grâce à des transporteurs membranaires (transporteurs de glucose ou GLUT). GLUT-4 est le principal transporteur du glucose présent au niveau de la cellule musculaire (82). En l'absence de stimulation (par l'insuline ou la contraction musculaire), ce transporteur de glucose (GLUT-4) est stocké dans la cellule musculaire sous forme de vésicules intracellulaires.(82)

L'insuline et l'exercice musculaire augmentent le transport musculaire du glucose en favorisant la migration vers la membrane cellulaire de ces vésicules contenant GLUT-4 (82). Il est maintenant bien démontré que la contraction musculaire peut stimuler la translocation de ces vésicules, donc le transport du glucose vers la cellule musculaire par un mécanisme indépendant de l'insuline, expliquant les effets bénéfiques d'activité physique régulière chez le patient DT1(40,148).

Une simple session d'exercice (que le sujet soit entraîné ou non) a des effets bénéfiques sur l'homéostasie glucidique. Les effets bénéfiques s'observent pendant l'exercice et en phase de récupération (dans les heures qui suivent l'arrêt de cet exercice) (148). Il est bien établi que l'exercice physique augmente la captation musculaire de glucose chez le sujet sain comme chez le patient diabétique (148). Chez le sujet sain, cette augmentation survient alors que la concentration plasmatique d'insuline diminue illustrant ainsi l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. En revanche, les patients DT1, en plus de la déficience totale en insuline, présentent une insulino-résistance (149). Il a été montré chez des adultes DT1 que l'action de l'insuline, jugée par le taux de captage de glucose lors d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique, est diminuée d'environ 40% après un an ou plus de traitement à l'insuline exogène (150). Par ailleurs, Peltoniemi et coll. (151) remarquent que la capacité de l'exercice aigu à augmenter la captation du glucose stimulée par l'insuline est moins bonne chez le patient DT1 que chez le sujet sain.

Un des mécanismes suspectés dans la diminution de sensibilité à l'insuline chez les patients DT1 est la toxicité du glucose (152), l'hyperglycémie pouvant induire une baisse importante de l'utilisation du glucose dans tout le corps (153). Il a été montré qu'une hyperglycémie sur 24h, comparée à une normoglycémie, réduit le captage du glucose stimulé par l'insuline, alors même que les concentrations d'insuline plasmatiques sont inchangées (154). Plusieurs études, en accord avec ces résultats, ont démontré que la sensibilité à l'insuline pouvait augmenter en réponse à une amélioration du contrôle glycémique (155,156).

L'insulino-résistance contribue souvent à la perturbation de la voie de signalisation activant les GLUT-4. En effet, la perfusion musculaire et le recrutement microvasculaire conditionnent l'apport en glucose aux cellules musculaires. Ils sont tous deux activés par l'insuline et peuvent aussi être réduits significativement avec le diabète ce qui peut se répercuter négativement sur leur capacité physique (157).

En résumé, ces études suggèrent un effet délétère possible de l'insulino-résistance, présente chez les patients DT1, sur la perfusion musculaire à l'exercice ce qui pourra se traduire par une altération de l'aptitude physique aérobie compte tenu de l'effet possible de l'altération de la perfusion musculaire sur  $\dot{V}O_{2\max}$  (158).

*Au niveau cérébral :* Comme au niveau des muscles squelettiques, l'insuline pourra agir sur l'hémodynamique cérébrale.

En effet, l'hémodynamique cérébrale est régulée par la constriction et la dilatation des grandes artères en réponse à plusieurs stimulus : humoral, neuronal, métabolique et surtout à l'hypo et l'hypercapnie, mais aussi en réponse à un changement de glycémie et d'insulinémie (159).

Le tissu cérébral est isolé de l'espace intravasculaire par une structure spécifique, appelé la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette BHE sépare le sang du tissu cérébral et protège le cerveau contre les substances neurotoxiques. L'effet barrière est dû à la présence de jonctions serrées, existantes entre les cellules endothéliales, qui limitent le passage de molécules par voie para-cellulaire. De ce fait, la seule voie de passage diffusionnel possible est la voie trans-cellulaire. Les échanges entre le sang et le cerveau se font aussi par l'intermédiaire de différents mécanismes de transport qui coexistent au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux. En raison de la nature lipophile de la BHE, des substances hydrophiles ne peuvent pas traverser. Cependant, il existe des exceptions tels le glucose (160), l'insuline, les acides gras libres, le lactate, les vitamines et les acides aminés qui utilisent la diffusion facilitée nécessitant de l'énergie. Il a été montré que l'insuline peut traverser la barrière hémato-encéphalique en pénétrant vers les organes circumventriculaires, y compris l'arc de cercle et des noyaux ventromédian de l'hypothalamus (161). Cependant, d'autres études ont montré que l'insuline pénètre dans le liquide céphalo-rachidien (probablement grâce à un transporteur médié par un récepteur) et atteint finalement le reste du cerveau. En effet, Pardridge et coll. (162) ont trouvé des récepteurs de l'insuline sur l'endothélium de la barrière hémato-encéphalique, ce qui permet un transport actif médié par le récepteur de l'insuline dans le cerveau. Enfin, d'autres études, réalisées chez l'animal, montrent l'existence des transporteurs de glucose insulino-sensitif « GLUT 4 » (163,164) au niveau de la barrière hémato-encéphalique. Comme expliqué



précédemment, l'hémodynamique cérébrale est influencée par divers stimulus métaboliques. En effet, les sujets diabétiques insulino-traités présentent une variabilité des concentrations d'insuline et de glucose circulantes beaucoup plus importantes que chez les sujets sains en raison de la difficulté d'adapter continuellement l'insulinothérapie aux nombreux facteurs influençant la glycémie au quotidien. Ceci pourrait affecter l'hémodynamique cérébrale comme le montrent certaines études du tableau 7.

**Tableau 7. Résumé des principales études qui ont portées sur l'effet d'insulinémie et de glycémie sur l'hémodynamique cérébrale**

Auteurs	Méthodologie	Résultats et Interprétations
Neil et coll. 1987 (165)	<p><b>Population</b>  <b>Groupe 1:</b> 9 sujets CTRL (âgés entre 25-37 ans, 6 H, 3 F).  <b>Groupe 2:</b> 9 DT1 âgés entre 20-43 ans, 8 H +1 F) : les DT1 ne présentant aucune complication microvasculaire. HbA<sub>1c</sub>=11,2±2,9 %.</p> <p><b>Protocole</b>            Mesure du DSC grâce à la méthode d'injection intraveineuse de <sup>133</sup>Xe pendant une hypoglycémie provoquée.</p>	<p>Les résultats suggèrent que chez les DT1 indemnes de complications microvasculaires, les vaisseaux cérébraux se dilatent normalement en réponse à l'hypoglycémie. Le DSC n'est donc pas altéré chez les patients diabétiques <i>et ceci peut s'expliquer en partie par le fait que les patients ne présentent pas de complications microvasculaires.</i></p>
Fülesdi et coll. 1999 (166)	<p><b>Population</b>            36 DT1 présentant des complications microvasculaires (âge = 34 ans et HbA<sub>1c</sub> = 7.0%) partagés en 2 groupes :            *18 avec une durée de diabète &gt;10 ans            *18 avec une durée de diabète &lt; 10ans</p> <p><b>Protocole</b>            Mesure des concentrations de glucose et d'insuline au niveau sanguin.            MCAV<sub>mean</sub> a été mesurée grâce au TCD à 0, 5, 10, 15 et 20 min suite à une administration d'1g acétazolamide par voie intraveineuse.</p>	<p>La concentration de glucose et de l'insuline n'est pas corrélée avec le VRC. Ce résultat est le même avec le groupe &gt;10ans ou &lt;10ans.            → Le DSC n'est pas influencé par les niveaux de glucose et d'insuline chez les patients diabétiques de type 1.</p>
Seaquist et coll. 2001 (167)	<p><b>Population</b>            7 sujets (4F et 3H) âgés de 30±2ans</p> <p><b>Protocole</b>            Les sujets passent 2 fois : une fois, ils reçoivent une perfusion de somatostatine (0,16 mg. kg<sup>-1</sup>. min<sup>-1</sup> pendant 30 minutes) pour supprimer la production endogène d'insuline.            Une autre fois, ils reçoivent une perfusion de glucose (dextrose à 50%) afin de maintenir la concentration plasmatique de glucose à 16,7 mmol /l.</p>	<p>Ils ont constaté que la perfusion d'insuline était sans effet sur la concentration de glucose au niveau cérébrale (cortex occipitale). Aussi, ils ont constaté que la cinétique du transport du glucose en présence d'insuline n'est pas différente de celle calculée en l'absence d'insuline.  <i>Ces résultats soutiennent l'hypothèse que le métabolisme du glucose cérébral se fait de manière indépendante de l'insuline.</i></p>
Bingham et coll. 2002 (168)	<p><b>Population</b>            8 sujets sains de sexe masculin (âgés de 49,3 ans ± 5,1) avec un IMC &lt;30Kg.m<sup>2</sup></p> <p><b>Protocole</b>            Le métabolisme cérébral a été étudié à l'aide de la fluorodésoxyglucose (<sup>18</sup>F) et la tomographie par émission de positons.            Les sujets passent 2 fois en ordre randomisé. Lors des 2 tests, ils ont reçu une perfusion de 0,1 mg. kg<sup>-1</sup>. min<sup>-1</sup> de somatostatine pour supprimer la production endogène d'insuline. Ensuite, ils reçoivent une perfusion de 0,3 mU.</p>	<p>L'insuline a un effet significatif sur le métabolisme du glucose globale du cerveau et cet effet est principalement dans le cortex cérébral.  <i>Il s'agit peut être d'un effet direct de l'insuline en stimulant l'absorption du glucose au niveau cérébrale comme dans les tissus périphériques.</i></p>

	kg <sup>-1</sup> . min <sup>-1</sup> d'insuline afin de remplacer les niveaux d'insuline basale ( <b>Sol Ins</b> ). Durant l'autre visite, ils reçoivent une perfusion de solution saline ( <b>Sol Sans Ins</b> ).	
<b>Seaquist et coll. 2005</b> (169)	<p><b>Population</b> 14 patients (DT1+DT2) âgés de 43±13ans avec 5H+9F ; HbA<sub>1c</sub>= 9,8% ±1,7%</p> <p>Comparés à des sujets CTRL (âge= 37 ± 9 ans avec 5H+9F) appariés au niveau de l'âge, sexe et IMC</p> <p><b>Protocole</b> Le glucose était mesuré dans le cortex occipital chez les patients diabétiques et les CTRL avec les mêmes niveaux de glucose plasmatique en utilisant la Spectrométrie du proton par résonance magnétique.</p>	<p>Le niveau de glucose cérébral chez les patients diabétiques avec un niveau élevé de HbA<sub>1c</sub> était plus faible que les CTRL : ce résultat n'est pas significatif. <i>Ceci pourra s'expliquer par un échantillon faible.</i></p> <p>Ils concluent que l'hyperglycémie chronique ne modifie pas les concentrations cérébrales de glucose chez les patients diabétiques.</p>
<b>Heikkilä et coll. 2009</b> (170)	<p><b>Population</b> 17 H DT1 (âge= 28,2±4.4ans ; HbA<sub>1c</sub> 7,4±1.1%) Absence de complications micro et/ou macrovasculaires. 12 H CTRL (âge= 29,5±6,0 ans)</p> <p><b>Protocole</b> Le métabolisme cérébral a été étudié chez les 2 groupes après une nuit de jeûne grâce à la spectrométrie par résonance magnétique.</p>	<p>Chez les DT1, le niveau de glucose était plus élevé par rapport aux sujets sains à la fois au niveau de la substance blanche frontale et dans le cortex frontal supérieur.</p> <p>Chez les DT1, le taux de glucose dans les régions cérébrales étudiées était en corrélation avec le glucose plasmatique à jeun.</p> <p><i>La longue durée du diabète est peut être associée à un dysfonctionnement de la matière blanche cérébrale.</i></p> <p><i>L'hyperglycémie peut avoir un effet néfaste sur le cerveau chez les DT1.</i></p>
<b>Hirvonen et coll. 2011</b> (171)	<p><b>Population</b> 13 sujets présentant une altération de la tolérance au glucose (âge : 49,6±8 ans) Vs. 9 sujets CTRL (âge= 38,6 ±12 ans)</p> <p><b>Protocole</b> Effet de l'insuline sur le métabolisme du glucose cérébral et le DSC grâce à la tomographie par émission de positons. Et ceci dans deux conditions distinctes suite à une période de jeûne et pendant un clamp euglycémique hyperinsulinémique.</p>	<p>Le clamp hyperinsulinémique augmente le métabolisme du glucose dans le cerveau uniquement chez les patients présentant une intolérance au glucose, mais pas chez les sujets sains.</p> <p>→ <i>Ce résultat suggère que la stimulation par l'insuline du métabolisme du glucose dans le cerveau est maximale pendant la période de jeûne chez des sujets sains, mais pas chez les patients présentant une intolérance au glucose.</i></p>
<b>Van Golen et coll. 2013</b> (172)	<p><b>Population</b> 30 DT1 (âge = 36,8±9,7 ans et HbA<sub>1c</sub> = 7,4±0,6 %) Comparés à 18 sujets CTRL (âge = 35,2±13,2 ans et HbA<sub>1c</sub> = 5,4±0,2 %)</p> <p><b>Protocole</b> Imagerie par résonance magnétique + tomographie par émission de positons (mesure du métabolisme du glucose + DSC).</p>	<p>La diminution de la CBF et du métabolisme du glucose au niveau cérébral chez les DT1 pourrait être due à une atrophie du volume cérébral ou à une lésion de la matière blanche du cerveau.</p> <p>Un DT1 soumis longtemps à des hyperglycémies et des hyperinsulinémies <i>peut développer des microangiopathies au niveau cérébral entraînant des changements du DSC et le métabolisme du glucose.</i></p>

**DT1**, Diabétique de type 1 ; **DT2**, Diabétique de type 2 ; **DT**, Patient diabétique ; **CTRL**, Sujets contrôles ; **H**, Hommes ; **F**, Femmes ; **DSC** : Débit sanguin cérébral ; **MCAV<sub>mean</sub>**: Moyenne de la vitesse du sang au niveau de l'artère cérébrale moyenne ; **DD**, Durée de diabète ; **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine glyquée.

Les études ci-dessus montrent que les effets de l'insuline sur le métabolisme cérébral du glucose sont contradictoires. Nous trouvons des études qui suggèrent que l'insuline ne modifie pas le métabolisme du glucose cérébral (167,169,173), d'autres affirment un effet sur le métabolisme cérébral (168,171). En plus, ces études suggèrent que le métabolisme cérébral est

d'autant plus altéré quand la durée de diabète est longue (170) ou chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique (172). Il faut aussi noter que les études mentionnées ci-dessus sont réalisées au repos et pas à l'exercice. En effet, comme nous l'avons vu, l'exercice physique augmente le débit sanguin cérébral ce qui permet de mettre en évidence des éventuelles altérations du métabolisme cérébral. C'est pour cela que dans la présente étude, nous avons couplé la mesure de l'hémodynamique cérébrale à un exercice incrémental maximal afin de mettre le cerveau en situation de besoin maximal d'O<sub>2</sub> et pouvoir par la suite étudier les altérations possibles à la fois de l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale.

#### **I.4. Dissociation de l'oxyhémoglobine et extraction de l'O<sub>2</sub> par les tissus**

L'Hb chargée en O<sub>2</sub> atteint les tissus périphériques, là où il va se produire un phénomène de dissociation de l'HbO<sub>2</sub>. Or, comme nous l'avons vu, l'HbA<sub>1c</sub> semble affecter la capacité de dissociation d'HbO<sub>2</sub>. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux principes généraux de la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau des tissus et de l'extraction de l'O<sub>2</sub> par les tissus, notamment musculaires, en réponse à l'exercice.

##### ***I.4.1 Extraction de l'O<sub>2</sub> et $\dot{V}O_{2max}$***

La détermination de la différence artérioveineuse en O<sub>2</sub> [ $D(a-v) O_2$ ] reflète la quantité d'O<sub>2</sub> extraite par les muscles. Elle correspond à la différence entre le contenu artériel en O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) et le contenu veineux mêlé en O<sub>2</sub> (CvO<sub>2</sub>) et s'exprime en ml/100 ml de sang.

Au repos, les valeurs de la  $D(a-v) O_2$  varient entre 4 et 6 ml/100 ml de sang (174). Au cours d'un exercice incrémental, cette différence augmente rapidement dès le début de l'effort pour représenter près de 85% des possibilités d'extraction maximale pour une intensité correspondant au premier seuil ventilatoire (SV1) (175). Cette augmentation est en fait liée à l'augmentation de CaO<sub>2</sub> et à une diminution de CvO<sub>2</sub> en raison de l'augmentation de la quantité d'O<sub>2</sub> prélevée par le muscle actif.

Entre les intensités associées au SV1 et SV2, un relarguage supplémentaire et lent d'O<sub>2</sub> aux muscles est observé pour atteindre une  $D(a-v) O_2$  maximale à la puissance mécanique associée au SV2 (175). Cette quantité supplémentaire d'O<sub>2</sub> extraite au niveau des tissus est liée à l'apparition de l'acidose métabolique associée au SV2 qui induit à une plus grande dissociation de l'oxyhémoglobine (176).

Le développement de la spectroscopie dans le proche infrarouge a permis la mesure non invasive du passage de l'état oxygéné de l'hémoglobine à l'état désoxygéné durant un exercice

physique. Ainsi, plusieurs études réalisées chez des sédentaires et des sportifs ont mis en évidence une corrélation entre l'extraction d'O<sub>2</sub> et la  $\dot{V}O_{2max}$  (176,177).

Cependant, la capacité à extraire l'O<sub>2</sub> est relative aux capacités fonctionnelles de chaque individu et peut être atteinte dans certaines pathologies. Takata et coll. (178) montrent une capacité aérobie réduite chez des patients présentant une pathologie cardiaque en raison d'une altération d'extraction d'O<sub>2</sub>. De plus, cette capacité à extraire l'O<sub>2</sub> est modifiée par des facteurs comme le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG), l'acidité, la température...

### ***Facteurs influençant la dissociation d'oxyhémoglobine au niveau musculaire à l'exercice***

La dissociation de l'HbO<sub>2</sub> au niveau des capillaires tissulaires est majoritairement influencée par la pression de CO<sub>2</sub>, le pH, la température du sang et le 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) érythrocytaire (*Figure 7*).

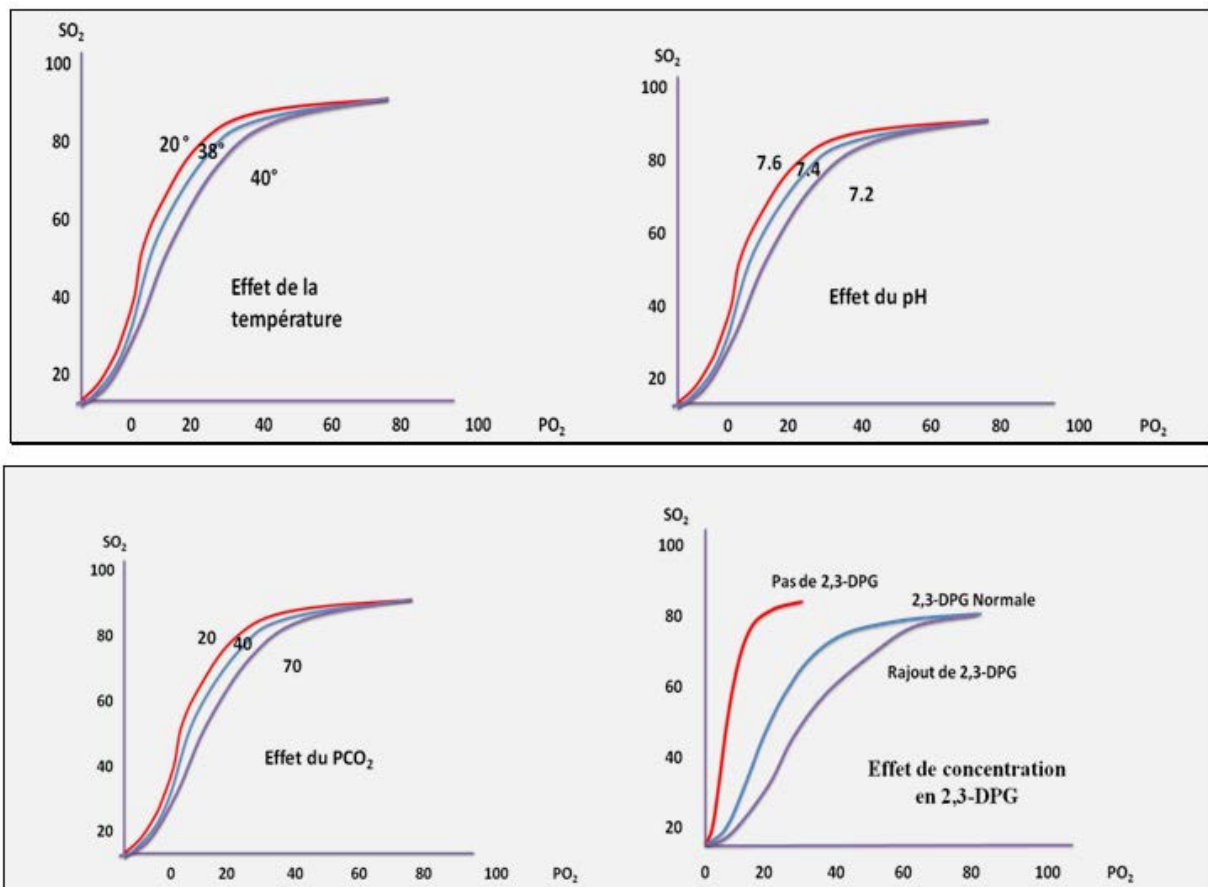
Par exemple, au cours de l'activité musculaire, PCO<sub>2</sub> et la température s'élèvent localement au niveau du muscle, tandis qu'au même moment le pH y est abaissé (179). Ceci détermine une augmentation de la libération de l'O<sub>2</sub> pour une PO<sub>2</sub> donnée. Cette caractéristique de l'Hb assure le maintien d'un gradient de concentration d'O<sub>2</sub> relativement élevé entre les capillaires et les cellules qui utilisent l'O<sub>2</sub>.

Afin de mieux comprendre ce phénomène, voici quelques exemples :

Au repos, au niveau des muscles le pH est de 7,4, la PCO<sub>2</sub> est de 40mmHg, la température du sang est de 37° C, la SO<sub>2</sub> est de 33%, pour une PO<sub>2</sub> de 20mmHg. Lors d'une activité physique intense, le pH peut baisser à 7,2, la température peut augmenter à 39° et à une même PO<sub>2</sub> la SO<sub>2</sub> est baissée de 17%, ce qui signifie qu'un litre de sang présentant un pouvoir de fixation d'O<sub>2</sub> égale à 200 mL peut libérer 26 mL supplémentaires.

La forme de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine fait que les variations du pH, de PCO<sub>2</sub> et de la température sanguine influencent relativement peu la SO<sub>2</sub> pour les PO<sub>2</sub> de l'ordre de 100mmHg mais quand la PO<sub>2</sub> est plus basse, comme dans les capillaires tissulaires, il y a un effet plus important de pH, de PCO<sub>2</sub> et de la température ce qui permet donc de mieux libérer l'O<sub>2</sub> au niveau des tissus qui en ont besoin (*Figure 7*).

Figure 7. Effet de la température, pH, PCO<sub>2</sub> et de diphosphoglycérate (2,3-DPG) sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine



*SO<sub>2</sub>*, Saturation en oxygène ; *PO<sub>2</sub>*, Pression en oxygène

Un dernier facteur qui peut influencer la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est le 2,3-DPG érythrocytaire. Le 2,3-DPG est décrit comme un composé phosphoré organique qui est présent dans les hématies. Il a pour effet de déplacer vers la droite la courbe de dissociation de l'HbO<sub>2</sub>, ce qui facilite le relargage de l'O<sub>2</sub> au niveau des tissus périphériques (180) (Figure 7). Le 2,3-DPG se forme à partir du 3-phosphoglycéraldéhyde, lequel est un produit de la glycolyse (Figure 8). Le 2,3-DPG est un anion fortement polaire qui se lie aux chaînes β de la désoxyhémoglobine. Une mole de désoxyhémoglobine lie une mole de 2,3-DPG. Ainsi

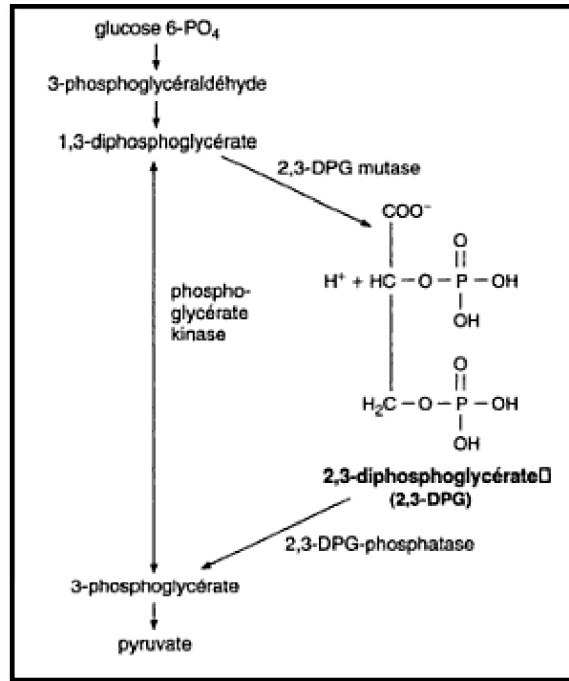
$$\text{HbO}_2 + 2,3\text{-DPG} \rightarrow \text{Hb} - 2,3\text{-DPG} + \text{O}_2.$$

Dans un tel équilibre, toute augmentation de la concentration de 2,3-DPG déplace la réaction vers la droite ce qui entraîne une libération supplémentaire d'O<sub>2</sub>.

Le pH est un des facteurs qui influencent la teneur en 2,3-DPG des hématies. L'acidose inhibe la glycolyse dans les hématies, si bien que la concentration de 2,3-DPG diminue dans ces cellules quand le pH est bas. Mairbaul et coll. (181) ont montré qu'une augmentation de 2,3-DPG n'apparaissait, lors d'un exercice, qu'au dessus d'un seuil lactique ; il devient alors

difficile de dissocier les effets de l'acidose et de l'augmentation de 2,3-DPG à l'exercice sous-maximal. Il est aussi important de prendre en considération à la fois les niveaux de  $\text{PCO}_2$ , pH et 2,3DPG lors de l'étude de la dissociation de l' $\text{HbO}_2$  durant un exercice incrémental maximal.

Figure 8. Formation et catabolisme du 2,3-DPG. Ganong. (182)



Un entraînement prolongé provoque une légère diminution de l'affinité de l'Hb pour l' $\text{O}_2$  qui pourrait être due à une augmentation de la concentration de 2,3-DPG érythrocytaire (183).

#### 1.4.2. $\text{HbA}_{1c}$ et affinité pour l' $\text{O}_2$

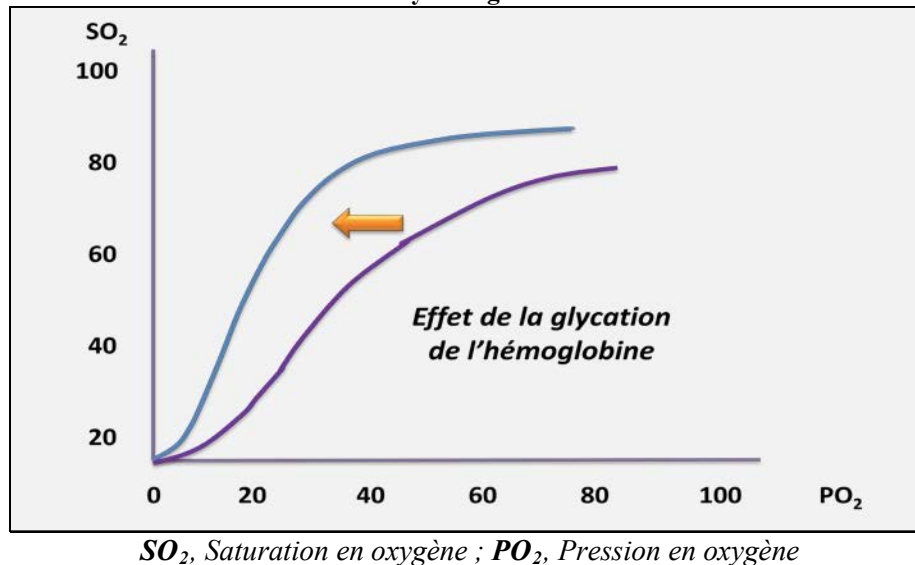
Plusieurs études montrent que la capacité de dissociation de  $\text{HbO}_2$  au niveau tissulaire semble altérée par la glycation de HbA.

Comme nous l'avons expliqué, la courbe de dissociation de  $\text{HbO}_2$  peut être déplacée à droite par divers stimulus : une augmentation de la concentration de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG) érythrocytaire (180,184), une diminution de pH et une augmentation de la pression partielle en  $\text{CO}_2$  et de la température.

Cependant, des études montrent que l'affinité de  $\text{HbA}_{1c}$  pour  $\text{O}_2$  diminue moins en réponse à un stimulus comme l'augmentation de 2,3DPG érythrocytaire en comparaison de l'Hb non glyquée (185,186). Pour une même quantité de 2,3DPG érythrocytaire, une augmentation importante des niveaux d' $\text{HbA}_{1c}$  pourrait alors décaler légèrement la courbe de dissociation de

l'oxyhémoglobine vers la gauche (*Figure 9*), diminuant alors la libération d'O<sub>2</sub> aux tissus périphériques. Ainsi, Roberts et coll.(187) montrent que la P50 (Pression artérielle en O<sub>2</sub> pour que Hb soit saturée à 50%) des DT1 est inversement corrélée aux niveaux d'HbA<sub>1c</sub>, et ce indépendamment des niveaux de 2,3-DPG.

**Figure 9. Hypothèse sur l'effet possible de la glycation de l'hémoglobine sur la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine**



Néanmoins, quelques équipes ont observé des niveaux de 2,3DPG plus élevés chez les patients DT1 que chez les sujets sains (188,189), ce qui permettrait alors à la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine de retrouver sa position normale. Ces résultats restent à vérifier dans la mesure où d'autres études rapportent, au contraire, des niveaux diminués de 2,3DPG chez les patients DT1 en comparaison à des sujets sains (190,191). Les données sur les concentrations de 2,3DPG érythrocytaires chez les patients DT1 apparaissent donc contradictoires. Ces résultats divergeants peuvent résulter des différences dans les critères d'exclusion choisis par les auteurs puisque les complications diabétiques aussi bien aiguës que chroniques peuvent influencer les niveaux de 2,3DPG. En effet, la céto-acidose (pH<7,1) peut diminuer considérablement les niveaux de 2,3DPG (192) alors que ces derniers sont élevés chez les patients présentant des complications microvasculaires (193).

Il n'en demeure pas moins que chez les diabétiques sans aucune complication diabétique, si une augmentation des concentrations de 2,3DPG s'avérait être effectivement présente permettant alors une disponibilité tissulaire en O<sub>2</sub> adéquate au repos. Cette disponibilité pourrait être insuffisante en situation d'exercice intense, là où les besoins en O<sub>2</sub> deviennent maximaux pour les muscles actifs.

Ainsi, il serait intéressant d'utiliser un outil qui permet de mesurer en continu et de façon non invasive l'oxygénation musculaire. Ceci pourrait aider à comprendre les répercussions possibles de cette oxygénation musculaire sur l'arrêt de l'exercice et la consommation maximale d'O<sub>2</sub> selon la présence d'un DT1 et selon les niveaux d'HbA<sub>1c</sub> et de 2,3-DPG.

## **I.5. La Spectroscopie dans le Proche Infra-Rouge, une méthode non invasive pour suivre l'oxygénation musculaire et cérébrale à l'exercice**

### ***I.5.1. La Spectroscopie dans le Proche Infra-Rouge (NIRS) : Principes et considérations techniques***

Dans cette partie, nous allons présenter les principes et les bases théoriques du fonctionnement de la Spectroscopie dans le proche infrarouge (NIRS) ainsi que les différentes limites et avantages de cette méthode utilisée dans nos deux études de la thèse.

#### ***Spectroscopie dans le proche infrarouge***

La NIRS est une technique qui permet l'évaluation de l'oxygénation dans la plupart des tissus biologiques y compris les tissus musculaires et cérébraux (194,195). Il semble alors important de définir l'oxygénation musculaire et cérébrale comme étant la saturation de l'oxyhémoglobine et de la myoglobine. Elle dépend de la balance entre le transport de l'O<sub>2</sub> jusqu'aux tissus et son utilisation par le tissu en question (196).

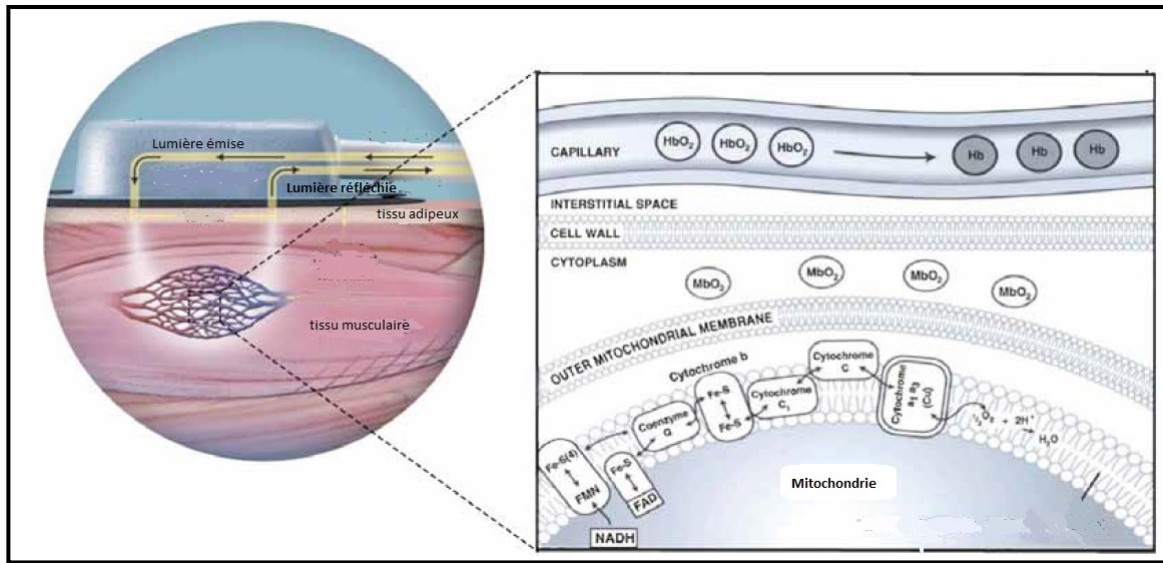
Aussi similairement à d'autres techniques (à savoir l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), il est bien établi que l'oxygénation cérébrale déterminée par la NIRS reflète les modulations du flux sanguin cérébral régional (138,197–199).

#### ***Principes théoriques de la NIRS***

La NIRS permet de suivre en continu et de façon non invasive l'évolution de l'oxygénation tissulaire par l'intermédiaire d'optodes placées sur la peau en regard de la partie du corps à explorer. Le principe général de son fonctionnement est l'émission d'une lumière dans le spectre du proche infrarouge à la surface de la peau et la récupération de cette lumière transmise un peu plus loin. Cela permet d'estimer grâce à la différence d'intensité lumineuse (due à l'absorption et la diffusion des photons) la concentration tissulaire des chromophores d'intérêts, en l'occurrence oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>) et désoxyhémoglobine (HHb) (*Figure 10*).



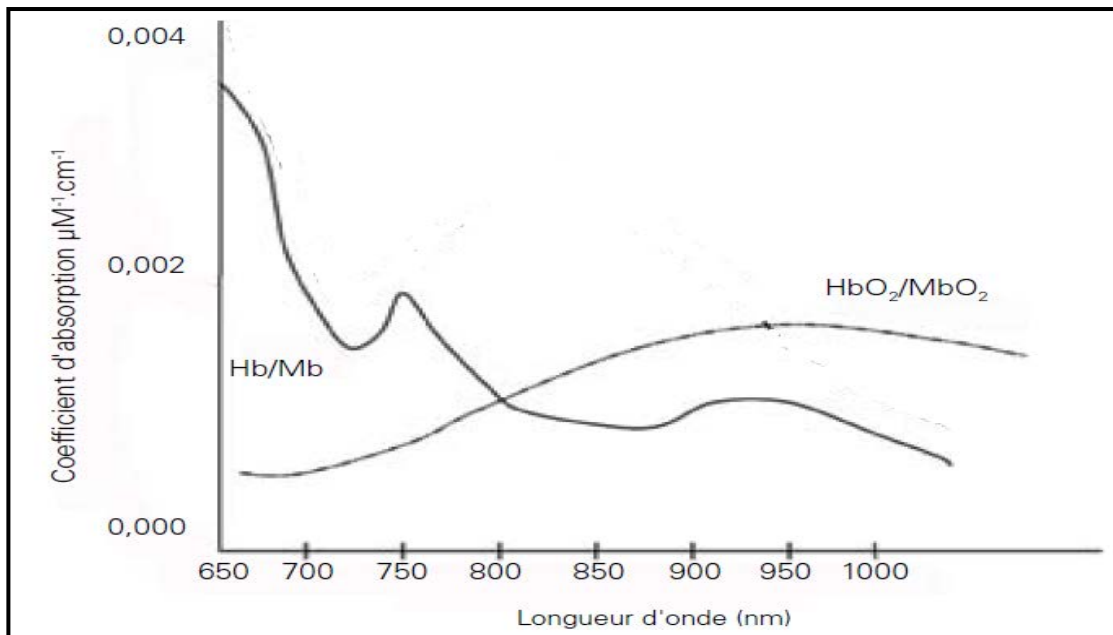
Figure 10. Trajet des photons dans les tissus investigués par la technologie NIRS



Les chromophores étudiés par la technique sont l'hémoglobine et la myoglobine dans leurs formes oxydées et réduites. Figure réalisée d'après Ward et coll. (200).

La NIRS utilise la lumière dans le spectre du proche infrarouge pour examiner les propriétés spécifiques des tissus biologiques. Le spectre lumineux du proche infrarouge est une gamme d'onde de longueur entre 700 nm à 1400 nm. En effet, dans ce spectre de fréquences, il est possible de détecter les transitions électroniques de chromophores que sont l'hémoglobine et la myoglobine. Au dessus de 900 nm, l'eau absorbe la quasi-totalité des photons en seulement quelques millimètres dans les tissus normalement hydratés. En dessous de 700 nm, la forte absorption de la lumière par l'hémoglobine (Hb) et le niveau élevé de sa dispersion ne permettent pas à la lumière de pénétrer sur une distance considérable. Toutefois, entre 700 nm et 900 nm, la lumière pénètre facilement dans la plupart des tissus biologiques (y compris les os) car la diffusion et l'absorption des photons sont relativement faibles. Le principe de la NIRS et le choix des infrarouges (souvent 780 nm et 850 nm) émis par l'appareil se basent sur le fait que les longueurs d'ondes autour de 780 nm sont surtout absorbées par HHb alors que les longueurs d'onde autour de 850 nm sont davantage absorbées par HbO<sub>2</sub> (200,201) (Figure 11). En raison de ces propriétés, cette gamme a été caractérisée comme une «fenêtre optique» qui peut être exploitée à des fins de mesure. Ce qui rend cette fenêtre particulièrement prometteuse dans une perspective de mesure est que, dans cet intervalle, les deux formes d'hémoglobine constituent les principaux absorbeurs de lumière.

Figure 11. Spectre d'absorption des différents chromophores dans le domaine du proche infrarouge



Dans cet exemple, l'oxyhémoglobine (**HbO<sub>2</sub>**), l'oxymyoglobine (**MbO<sub>2</sub>**), l'hémoglobine (**Hb**) et la myoglobine (**Mb**) sont en concentration égale. Les spectres d'absorption de HbO<sub>2</sub> et MbO<sub>2</sub> d'une part et ceux de Hb et Mb d'autre part sont indissociables. Figure modifiée de Ward et coll. (200).

### *Paramètres évalués par la NIRS et signification physiologique*

La NIRS représente une méthode attrayante pour évaluer les modifications hémodynamiques pendant l'exercice. Ainsi, il est possible de déterminer l'oxygénation du muscle et/ou d'une région du cerveau (par exemple le cortex préfrontal) lors de l'exercice conduisant à l'épuisement volontaire et au moment exact de l'épuisement (202–204).

Les variations du contenu en HHb ont été utilisées pour estimer l'extraction de l'O<sub>2</sub> (reflétée par la différence artérioveineuse en O<sub>2</sub>) dans la microcirculation (196,205). En effet, plus le muscle prélève de l'O<sub>2</sub> et plus le contenu en HHb dans la zone d'intérêt va augmenter au détriment de l'HbO<sub>2</sub>. L'étude de l'évolution de HHb est préférée à celle d'HbO<sub>2</sub> car le contenu en HHb dans le sang artériel est très faible alors que celui de d'HbO<sub>2</sub> est très important. Certains auteurs ont suggéré, de ce fait, que HHb n'était que très faiblement influencée par l'apport sanguin au muscle et était un reflet plus fidèle de l'extraction que l'HbO<sub>2</sub> (196,206). Étant donné que l'HHb représente un reflet fidèle de l'extraction de l'O<sub>2</sub>, l'analyse de HHb est beaucoup plus fréquente dans la littérature. Afin d'avoir des résultats plus représentatifs de l'oxygénation, plusieurs études (126,207–210) normalisent l'évolution des paramètres de la NIRS à chaque pourcentage de consommation maximale en fonction des valeurs obtenues au repos ou pendant l'échauffement.

Le fait qu'il n'y a pas de lien étroit, dans la littérature, entre l'évolution de l'oxygénation tissulaire mesurée par NIRS et  $D(a-v)O_2$  prouve que le signal NIRS ne reflète pas uniquement l'extraction en  $O_2$  mais représente plutôt l'équilibre entre l'apport et l'utilisation de l' $O_2$  par les tissus (194). En effet, l'oxygénation musculaire ne dépend pas que de l'extraction d' $O_2$  mais aussi de l'apport d' $O_2$ . Ainsi, une augmentation du débit sanguin, pour un même niveau d'extraction, a pour conséquence une augmentation de l'oxygénation tissulaire puisque la quantité d'oxyhémoglobine dans les capillaires serait augmentée. En effet, dans le sang artériel, la quantité d' $HbO_2$  est plus importante que celle d' $HHb$ , ce qui rend les variations d' $HbO_2$  beaucoup plus sensibles aux variations de perfusion ( $Hb_{tot}$ ). D'autre part, pour un même niveau d'extraction de l' $O_2$ , une augmentation de la perfusion va entraîner une augmentation plus rapide d' $HHb$  dans la zone d'interrogation de la NIRS. Donc, si  $HHb$  augmente à l'exercice, on peut interpréter celle-ci comme une réelle augmentation de l'extraction de l' $O_2$  à condition toutefois qu'elle ne soit pas associée à une diminution de la perfusion tissulaire.

### ***Facteurs influençant le signal NIRS***

Par rapport aux autres méthodes d'investigations, la NIRS possède à la fois des points forts importants et certaines limitations notables. D'une part, cette technique permet une bonne résolution temporelle des modifications hémodynamiques, une mesure non invasive et un coût relativement faible. Pour les chercheurs intéressés à évaluer l'activité musculaire au cours d'un exercice, elle est l'option la plus utilisée.

Cependant, les contractions musculaires peuvent affecter les mesures effectuées par la NIRS. Aussi, la perte de contact avec la peau et la lumière du jour entraînent une forte augmentation des signaux (211). Par conséquent, l'utilisation de bandes sombres est recommandée pour recouvrir les deux optodes.

Par ailleurs, puisque la lumière traverse la peau et les tissus sous-cutanés, plusieurs variables peuvent aussi influencer ce signal :

- *l'irrigation cutanée* : la vasodilatation cutanée provoquée par l'augmentation de la température corporelle pourrait influencer le signal NIRS lors d'exercices prolongés (176). Cependant, son influence directe sur la variation du signal NIRS reste floue.

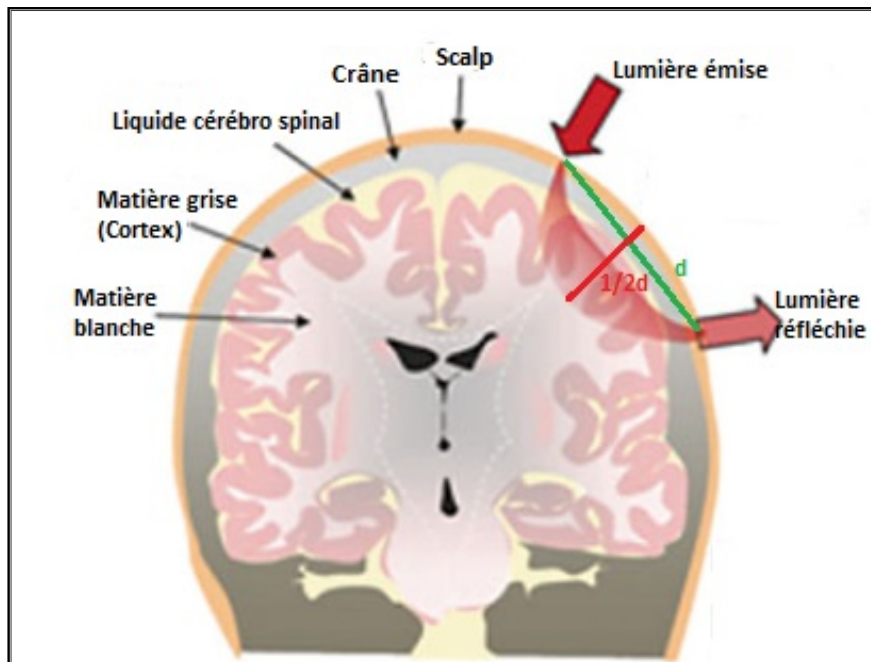
- *le tissu adipeux sous-cutané* : il a été montré qu'une épaisseur adipeuse de plus de 1.5 cm pouvait réduire l'amplitude du signal de celle observée en l'absence de masse grasse (212–214). En cas de comparaison entre des groupes, il est donc important de vérifier l'appariement des sujets sur la composition corporelle.

- *la myoglobine* : la myoglobine présente peut être un spectre d'absorption proche de celui de l'hémoglobine, ce qui rendrait impossible la distinction entre ces deux métabolites avec la NIRS (202). Néanmoins, Boushel et coll. (215) ont rapporté que le rôle de la myoglobine dans le signal NIRS est inférieur à 10% et pourrait donc être considéré comme négligeable.

Aussi, l'utilisation de la NIRS au niveau du cerveau est fortement compliquée par le fait que le cerveau est un milieu hétérogène composé de couches de peau, de crâne, du liquide céphalo-rachidien et des tissus corticaux avec des circonvolutions et des sillons. De plus, les mouvements de la tête et la vasodilatation cutanée au niveau du front peuvent affecter les mesures effectuées par la NIRS. En effet, il a été démontré qu'une modification du débit sanguin cutané au niveau de la peau frontale peut influencer le signal NIRS (216). Cependant, Owen-Reece et coll. (217) ont démontré que le signal NIRS n'est pas influencé par la circulation sanguine du cuir chevelu lorsque la distance inter-optodes est aux alentours de 5 cm. En effet, la lumière émise par la NIRS suit un trajet sous forme de banane à travers les tissus et pénètre jusqu'à une profondeur d'environ la moitié de la distance entre l'émetteur et le détecteur (*Figure 12*). Donc choisir un espacement entre optode plus large réduit la contribution relative de la peau.

Il faut aussi signaler que la mesure de l'oxygénation au niveau du cortex préfrontal ne reflète pas l'oxygénation globale du cerveau. C'est pour cela que l'utilisation de plusieurs optodes NIRS placés dans différents endroits cérébraux donnera une idée plus complète de l'oxygénation cérébrale.

Figure 12. Représentation schématique du principe de fonctionnement de la NIRS



$d$  : Distance entre les deux optodes ;  $1/2d$  : Profondeur de la pénétration du signal.  
Modifiée de Tachtsidis (218)

### 1.5.2. Oxygénation musculaire

L'oxygénation musculaire représente l'équilibre entre l'apport et l'utilisation de l' $O_2$  par les tissus (194). L'évolution de l'oxygénation musculaire pendant l'exercice incrémental a été décrite dans plusieurs études (194,202). En général, l'oxygénation musculaire comporte 3 phases distinctes entre la période de repos et la récupération.

Dans la première phase, de la transition du repos à l'exercice, l'oxygénation musculaire augmente (194). Ceci reflète l'activation de la pompe musculaire qui distribue le sang vers le muscle (194,219–221).

Dans la deuxième phase, quand la charge de travail augmente, on observe une diminution de l'oxygénation musculaire (augmentation de HHb et  $Hb_{tot}$  et diminution de  $HbO_2$ ) en dessous des niveaux de repos (194). Cette diminution, en dépit d'une augmentation du volume total ( $Hb_{tot}$ ), qui est probablement liée à une vasodilatation locale (176,222,223), refléterait une augmentation d'extraction d' $O_2$  par le muscle donc une augmentation de la désoxygénation musculaire (224). L'augmentation de l'extraction d' $O_2$  par le muscle serait facilitée par une augmentation de l'acidose métabolique qui diminuerait l'affinité d'Hb pour l' $O_2$  et faciliterait ainsi sa dissociation par effet Bohr (176,194). Ces résultats montrent une augmentation du déséquilibre entre l'utilisation de l' $O_2$  et son apport en suggérant une plus forte utilisation

d'O<sub>2</sub>. A ce niveau d'exercice, la demande d'O<sub>2</sub> augmente entraînant une inadéquation entre l'apport et l'utilisation d'O<sub>2</sub> par le muscle.

Enfin, aux intensités proches de  $\dot{V}O_{2max}$ , plusieurs auteurs ont rapporté que l'oxygénation musculaire diminuait progressivement avec l'augmentation de l'intensité d'exercice jusqu'à l'atteinte d'un minimum ou un plateau à partir d'un point de rupture qui correspondait à l'apparition du SV2 (176,177,208,220,225). Le plateau de désoxygénation musculaire à haute intensité d'exercice a été interprété comme une atteinte d'une extraction maximale d'O<sub>2</sub> (176,194,224).

Plusieurs études se sont intéressées à l'oxygénation musculaire pendant un exercice à la fois chez des sujets sains et chez des sujets présentant des pathologies. Ces études sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 8. Résumé des principales études qui ont portées sur l'évaluation de l'oxygénation musculaire par la NIRS au cours de l'exercice incrémental.**

Auteurs	Méthodologie	Résultats et interprétations
<b>Oxygénation musculaire chez des sujets sains</b>		
<b>Belardinelli et coll. 1995</b> (177)	<p><b>Population</b> 11 (H et F) sujets sains Age : 33.8 ± 5.4 ans</p> <p><b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du vaste latéral durant un exercice incrémental maximal.</p>	<p>Une diminution de l'oxygénation musculaire dès le début de l'exercice qui s'accroît à partir du seuil d'accumulation d'acide lactique.</p> <p>→ <i>Ceci est expliqué par l'effet Bohr : l'acidose accompagnant l'augmentation de lactatémie provoque un déplacement de la courbe de dissociation d'HbO<sub>2</sub> vers la droite aux alentours du deuxième seuil ventilatoire induisant une accélération de la désoxygénation</i></p>
<b>Grassi et coll. 1999</b> (176)	<p><b>Population</b> 5 sujets très bien entraînés. Age : 32,8 ± 5,4 ans</p> <p><b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau musculaire durant un exercice incrémental.</p>	<p>A partir de 60-65% de la puissance maximale, une augmentation plus importante de HHb et une diminution plus importante d'HbO<sub>2</sub> apparaissent.</p> <p>→ <i>Effet Bohr : (augmentation de l'acidité + température)</i></p>
<b>Legrand et coll. (2007)</b> (225)	<p><b>Population</b> 15 sujets sains : H Age : 19,3 ± 1,6 ans</p> <p><b>Protocole</b></p>	<p>Augmentation de Hb<sub>tot</sub> jusqu'à un point de rupture (~85% de <math>\dot{V}O_{2max}</math>) à partir duquel elle commence à baisser → <i>L'augmentation de Hb<sub>tot</sub> est</i></p>

Utilisation de la NIRS au niveau du vaste latéral durant un exercice incrémental maximal.

expliquée par une vasodilatation. Ensuite, la baisse de  $Hb_{tot}$  est expliquée par une vasoconstriction.

Diminution linéaire d' $HbO_2$  tout au long de l'exercice → **Effet Bohr** : (augmentation de l'acidité).

**Subudhi et coll.2007** (208)

**Population**

13 H cyclistes  
Age :  $30 \pm 7$  ans

**Protocole**

Utilisation de la NIRS au niveau du vaste latéral durant un exercice incrémental.

1-L'oxygénation musculaire diminue de façon linéaire dès le début jusqu'à 75% de la puissance maximale ( $\Delta [HbO_2] \searrow$ , ( $\Delta [HHb] \nearrow$ ) malgré une augmentation du volume sanguin régional ( $\Delta [Hb_{tot}] \nearrow$ ) → **Effet Bohr** : (augmentation de l'acidité).

2-Aux alentours des intensités élevées (90% de la puissance maximale)  $\Delta [HbO_2]$ ,  $\Delta [HHb]$  et  $\Delta [Hb_{tot}]$  décrivent un plateau.

→ L'apparition de ce plateau est une preuve d'une extraction maximale d' $O_2$ .

**Oxygénation musculaire chez des sujets présentant des pathologies**

**Belardinelli et coll. 1995**(226)

**Population**

19 sujets souffrant d'une insuffisance cardiaque chronique (âge :  $43 \pm 16$  ans) comparés avec 12 CTRL sains appariés au niveau âge et sexe.

**Protocole**

Utilisation de la NIRS au niveau du vaste latéral durant un exercice incrémental maximal.

Une diminution d' $HbO_2$  dès le début de l'exercice qui s'accroît à partir du seuil d'accumulation d'acide lactique → **Effet Bohr** : (augmentation de l'acidité).

Une désoxygénation précoce (augmentation de HHb) chez les patients par rapport aux CTRL.

→ Ceci est peut être expliqué par une altération du flux sanguin dirigé vers le muscle.

**Grassi et coll. 2007**(224)

**Population**

6 patients atteints de myopathie mitochondriale  
Age :  $37 \pm 7$  ans  
Appariés au niveau de l'âge et du sexe à des CTRL

**Protocole**

Utilisation de la NIRS au niveau du vaste latéral durant un exercice incrémental.

Les sujets atteints de myopathie mitochondriale présentent une capacité faible d'exaction d' $O_2$  reflétée par une HHb plus faible notamment aux intensités proches de l'exercice maximal → La NIRS pourrait alors détecter les altérations du métabolisme oxydative au niveau mitochondriale.

**H**, Homme ; **F**, Femme ; **CTRL**, Sujets sains contrôles ; **HHb**, Désoxyhémoglobine (reflet d'extraction d'oxygène), **HbO<sub>2</sub>**, Oxyhémoglobine (oxygénation) ; **Hb<sub>tot</sub>**, Hémoglobine totale (reflet du volume sanguin local).

Au vu de ce tableau, nous constatons qu'en réponse à un exercice incrémental maximal, l'oxyhémoglobine au niveau musculaire diminue avec l'intensité de l'exercice (177,208,225) alors que la désoxyhémoglobine qui reflète l'extraction de l'O<sub>2</sub> augmente (224,226) jusqu'à atteindre un plateau qui signifie l'atteinte d'une extraction maximale d'O<sub>2</sub> par le muscle en question (208). Aussi, quelques études sont d'avis que la NIRS pourrait détecter les altérations de l'oxygénation musculaire liés à une pathologie (224,226). En effet, comme l'oxygénation musculaire représente l'équilibre entre l'apport et l'utilisation de l'O<sub>2</sub> par les tissus, la NIRS pourra détecter les anomalies liées à cet équilibre. Ainsi, des patients qui souffrent d'une insuffisance cardiaque chronique (226) pourront avoir une altération du transport de l'O<sub>2</sub>. Cette altération pourra se répercuter négativement sur l'oxygénation musculaire et par conséquent la possibilité de détecter ce problème grâce à la NIRS. De manière semblable, la NIRS peut détecter une altération de l'oxygénation musculaire chez les patients ayant une myopathie mitochondriale (224). Ceci est d'autant plus vrai lors d'un exercice physique. En effet, l'exercice physique augmente les besoins musculaires en O<sub>2</sub> et pourrait éventuellement permettre de détecter de façon plus nette des problèmes liés à l'oxygénation tissulaire.

### ***Oxygénation musculaire chez les patients DT1***

Les études qui se sont intéressées à l'oxygénation musculaire chez les diabétiques à l'exercice ne sont pas nombreuses.

Mohler et coll. (227), en comparant l'oxygénation musculaire pendant un exercice de flexion plantaire entre des sujets sains et des patients DT2, ont montré que ces derniers présentent une altération du volume sanguin local qui est peut être due à un dysfonctionnement endothélial lié aux complications microvasculaires. Bauer et coll. (228) ont trouvé une augmentation de la désoxygénation musculaire (augmentation de HHb) dès le début d'un exercice continu sur tapis roulant à 85%  $\dot{V}O_{2max}$ . Ils expliquent ce résultat par une mal distribution du flux sanguin chez les DT2 en raison de complications microvasculaires.

Même en l'absence de ces complications, le flux sanguin musculaire pourrait être altéré comme le montrent Pichler et coll. (121), en étudiant l'oxygénation musculaire chez des adolescents DT1 mal équilibrés pendant un exercice de flexion et d'extension de muscle de l'avant bras. En effet, les patients DT1 présentaient un niveau de flux sanguin au niveau du muscle de l'avant bras inférieur par rapport aux sujets sains. Ils expliquent cette différence par les troubles métaboliques, vasculaires et neurologiques.

Peltonen et coll. (209) comparent les profils d'oxygénation et de désoxygénation au niveau du vaste latéral entre des sujets sains et des patients diabétiques de type 1 et observent que ces



derniers présentent une meilleure désoxygénation (HHb plus importante) que leurs témoins sains aux puissances absolues sous-maximales mais pas aux intensités maximales durant lesquelles aucune différence intergroupe n'apparaissait. L'auteur explique cette extraction d'O<sub>2</sub> (reflétée par le profil de HHb) plus importante et plus précoce chez les patients DT1 observée aux intensités submaximales par une altération de la distribution du flux sanguin.

Malheureusement, les études susmentionnées sur l'oxygénation musculaire chez des sujets diabétiques ne nous permettent pas de conclure sur l'effet de l'HbA<sub>1c</sub> et du diabète de type 1 sur l'oxygénation musculaire à l'exercice maximal aérobie et ceci pour plusieurs raisons :

1/ Pour certaines études, les sujets étaient des diabétiques de Type 2 (227,228) qui présentaient des complications diabétiques (227,228), lesquelles peuvent influencer le signal NIRS (229).

2/ Les sujets réalisaient un exercice local qui ne représente pas forcément les exercices de la vie quotidienne (121,227), lesquels impliquent des masses musculaires plus importantes et durant lesquels l'apport en O<sub>2</sub> aux muscles peut constituer un facteur limitant.

3/ Le niveau d'HbA<sub>1c</sub> n'était pas toujours précisé (227) alors que, selon nous, il pourrait être un facteur important d'altération de la dissociation de l'HbO<sub>2</sub> (230,231).

4/ Les patients DT1 présentaient un contrôle glycémique acceptable (HbA<sub>1c</sub> = 7,7 ± (SD) 0,7%) (209).

5/ Les facteurs qui peuvent influencer la dissociation de l'HbO<sub>2</sub> n'étaient pas pris en compte (58,121,227).

### ***1.5.3. Oxygénation et hémodynamique cérébrale évaluées par la NIRS***

Lors d'un exercice physique, l'oxygénation cérébrale mesurée par la NIRS reflète les variations du flux sanguin cérébral régional (138,204) en réponse à l'activation des aires motrices corticales. Il a été prouvé que les variations d'oxygénation cérébrale durant un exercice incrémental sont similaires dans les différentes régions cérébrales en étant toutefois plus prononcées au niveau du cortex préfrontal par rapport au cortex prémoteur et moteur (232).

Il est important de noter que malgré l'utilisation très répandue du doppler transcranien dans la mesure du DSC, cette technique présente plusieurs limites durant un exercice physique dynamique. Néanmoins, la NIRS est moins sensible à ces changements physiologiques d'autant plus que de nombreuses études (195,233,234) ont montré que le signal NIRS pourrait refléter le DSC.

Les principales études qui se sont intéressées à l'oxygénation cérébrale en utilisant la NIRS chez les sujets sains et des sujets présentant des pathologies durant un exercice incrémental sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 9. Résumé de différentes études qui ont porté sur l'évaluation de l'oxygénation cérébrale par la NIRS au cours de l'exercice.**

Auteurs	Méthodologie	Résultats et Interprétations
<b>Oxygénation cérébrale chez des sujets sains</b>		
<b>Sududhi et coll. (2007)</b> (235)	<b>Population</b> 13 H cyclistes Age : 30±7ans Appariés : Age, sexe, et au niveau d'activité physique <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal <i>Condition</i> : Normoxie Vs. Hypoxie	$\dot{V}O_{2pic}$ était significativement plus faible durant l'hypoxie. Diminution de $Hb_{tot}$ aux intensités proches de l'exercice maximal. → <i>L' hyperventilation induite par une diminution de <math>PCO_2</math> provoque une vasoconstriction cérébrale et donc une diminution du débit sanguin cérébral.</i>  La diminution de l'oxygénation cérébrale ( $\Delta [HbO_2] \searrow$ , ( $\Delta [HHb] \nearrow$ ) plus importante en condition d'hypoxie avec une $\dot{V}O_{2max}$ plus faible. → <i>Ceci supporte l'idée que l'oxygénation cérébrale peut avoir un effet direct sur la performance.</i>
<b>Bhambhani et coll. (2007)</b> (203)	<b>Population</b> 17 H Age : 26,7±8,6 ans <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal.	Augmentation d' $HbO_2$ et du DSC (mesuré par Doppler transcranien) jusqu'à atteinte de SV2, puis ils diminuent jusqu'à $\dot{V}O_{2max}$ . Cette diminution coïncide avec une baisse de $PETCO_2$ . → La réduction de l'oxygénation cérébrale est induite par une diminution de DSC qui est due à une hypocapnie observée aux intensités maximales de l'exercice. → <i>La baisse de l'oxygénation cérébrale vers la fin de l'exercice pourrait être à l'origine de l'arrêt de l'exercice.</i>
<b>Subudhi et coll. (2008)</b> (126)	<b>Population</b> 10 H militaires actifs : 21±3ans <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS et du doppler transcranien au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal.  <i>Condition</i> : Normoxie Vs. Hypoxie	<b>Normoxie</b> : L'oxygénation cérébrale a augmenté aux intensités modérées, probablement due à une vasodilatation (augmentation de $HbO_2$ , $Hb_{tot}$ , $PETCO_2$ , et $MCAV_{mean}$ ), mais a diminué de 75 à 100% de PMA (diminution $PETCO_2$ et $MCAV_{mean}$ et augmentation $HHb$ et $Hb_{tot}$ ). Corrélation positive entre $MCAV_{mean}$ et $PETCO_2$ et entre $MCAV_{mean}$ et $Hb_{tot}$ . <b>Hypoxie</b> : L'oxygénation cérébrale est inférieure par rapport à la normoxie ( $HbO_2$ est moins importante, $HHb$ est supérieure et $Hb_{tot}$ ne change pas). La $\dot{V}O_{2max}$ était significativement plus faible durant l'hypoxie. → <i>L'oxygénation cérébrale semble être un paramètre important qui peut influencer la performance.</i>
<b>Timinkul et coll. (2008)</b> (236)	<b>Population</b> 10 H Age : 21,4 ± 0,6 ans <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal.	Les principaux résultats de cette étude est que $HbO_2$ augmente avec l'intensité d'exercice et $Hb_{tot}$ diminue au niveau préfrontal aux intensités proches de l'exercice maximal. <i>La baisse de <math>Hb_{tot}</math> vers la fin d'exercice peut être un des facteurs limitant de l'exercice : ceci correspond à une baisse de l'activité neuronale au niveau du cortex préfrontal.</i> <i>L'oxygénation cérébrale dépend du système cardio-respiratoire (corrélation entre FC et <math>HbO_2</math>).</i>

<b>Subudhi et coll. 2009</b> (207)	<b>Population</b> 25 (23 H, 2 F) Age : 29 ± 8 ans <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal. <i>Condition</i> : Normoxie vs. Hypoxie	<b>En normoxie</b> : HHb, HbO <sub>2</sub> et Hb <sub>tot</sub> augmentent significativement avec l'intensité de l'exercice.  <b>En hypoxie</b> : Au repos et à l'exercice, au niveau des régions cérébrales, il y a une diminution significative de HHb et HbO <sub>2</sub> sans pour autant affecter Hb <sub>tot</sub> . <b>En normoxie et en hypoxie</b> , HHb est plus importante au niveau du cortex préfrontal que les autres régions (prémoteur et moteur).  <i>→ La désoxygénation plus importante en hypoxie a été principalement causée par la disponibilité réduite de l'O<sub>2</sub>, résultant de la réduction de la saturation en O<sub>2</sub> et aussi une plus grande extraction d'O<sub>2</sub> (augmentation HHb).</i>
<b>Seifert et coll. 2009</b> (237)	<b>Population</b> 8 H âgés de 27 ± 6 ans tous actifs <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal. <i>Condition</i> : Les sujets passent 2 fois : une fois avec administration de propranolol (β-bloquants) (GAP) et une autre sans (GSP)	La PMA est significativement plus faible dans le groupe GAP. Chez les 2 groupes, l'oxygénation au niveau du CPG augmente au début de l'exercice. Ensuite, elle diminue aux intensités proches de l'exercice maximal. Diminution de l'oxygénation cérébrale suite à l'administration de β-bloquants qui a induit une atténuation de la FC ainsi que le débit cardiaque. <i>→ Ceci est expliqué par une diminution probable de l'apport d'O<sub>2</sub> en raison d'une altération du débit cardiaque.</i> <i>La baisse de l'oxygénation cérébrale pourrait être à l'origine de cette faible PMA observée chez les GAP.</i>
<b>Oussaidene et coll. 2013</b> (210)	<b>Population</b> 8 sujets non entraînés. Age : 27 ± 6 ans ; taille 179,7 ± 4,9 cm ; Poids : 77 ± 6 kg <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal. <i>Condition</i> : Normoxie Vs. Hyperoxie	La PMA augmente significativement en hyperoxie. Pas de différence significative d'HbO <sub>2</sub> entre les 2 conditions. HHb et Hb <sub>tot</sub> étaient plus importantes aux intensités proches du maximum en condition normoxique. <i>→ La diminution de l'oxygénation cérébrale aux intensités proches du maximum est supprimée en condition d'hyperoxie. Ce résultat supporte l'hypothèse que l'oxygénation cérébrale joue un rôle important dans la limitation de la performance.</i>
<b>Oxygénation cérébrale chez des sujets présentant des pathologies</b>		
<b>Jensen et coll. 2002</b> (235)	<b>Population</b> 13 patients qui présentent un problème pulmonaire chronique (la transplantation des poumons était considérée nécessaire pour ces patients) <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal <i>Condition</i> Normoxie Vs. hyperoxie	Chez les patients, l'exercice diminue le contenu artériel en O <sub>2</sub> et l'augmentation de la perfusion cérébrale ne permet pas la compensation de ce déficit en O <sub>2</sub> .  L'hyperoxie induit une hypercapnie qui permet une amélioration du DSC chez les patients.  Amélioration de l'oxygénation cérébrale (HbO <sub>2</sub> ) pendant la condition hyperoxique. <i>→ Ceci suggère l'importance d'une oxygénothérapie dans le traitement des patients atteints des problèmes pulmonaires.</i>
<b>Koike et coll. 2004</b> (239)	<b>Population</b> 35 CPD (31 H et 4 F) : 57±12ans. 22 CTRL (15 H et 7 F) : 56±13 ans <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal	La $\dot{V}O_{2pic}$ est plus faible chez les patients.  Les sujets qui ont un dysfonctionnement du ventricule gauche présentent une altération de l'oxygénation cérébrale (altération de TSI et d'HbO <sub>2</sub> ).  <i>→ Ceci est en accord avec l'hypothèse que l'oxygénation cérébrale dépend du débit cardiaque.</i>

<b>Neary et coll. 2008</b> (128)	<b>Population</b> 6 F avec SFC : $39 \pm 13$ ans 8 F CTRL : $27 \pm 7$ ans Apparié : Age, sexe, Niveau activité physique	La $\dot{V}O_{2pic}$ est plus faible dans le groupe SFC. Chez les SFC et le groupe CTRL durant l'exercice : Augmentation graduelle d'HbO <sub>2</sub> et Hb <sub>tot</sub> du début de l'exercice jusqu'à 90% du temps de la fin de l'exercice. Ensuite, HbO <sub>2</sub> et Hb <sub>tot</sub> décrivent un plateau jusqu'à la fin de l'exercice. HHb augmente du début à la fin de l'exercice. TSI diminue progressivement durant l'exercice chez les SFC et les CTRL. Hb <sub>tot</sub> , TSI et HHb sont significativement plus faibles chez les SFC que les CTRL aux intensités élevées. → <i>Ces résultats supportent l'hypothèse qu'une altération d'HbO<sub>2</sub> (oxygénation cérébrale) et Hb<sub>tot</sub> (volume sanguin cérébral) contribuent à une diminution de la tolérance à l'exercice. Ceci pourrait alors refléter l'existence d'une fatigue d'origine centrale chez les sujets SFC.</i>
<b>Olivera et coll. 2012</b> (240)	<b>Population</b> 20 H présentant une BPCO divisés en 2 groupes : groupe qui désature et groupe qui ne désature pas. <b>Protocole</b> Utilisation de la NIRS au niveau du CPG durant un exercice incrémental maximal <i>Condition</i> : normoxie et hyperoxie	En normoxie, HbO <sub>2</sub> est altérée chez les BPCO qui désaturent en comparaison avec le groupe qui ne désature pas. En hyperoxie l'HbO <sub>2</sub> n'est plus altérée. Amélioration de la puissance pic en hyperoxie. → A la fin de l'exercice, malgré une diminution du débit cardiaque et de SO <sub>2</sub> , l'oxygénation cérébrale ne baisse pas. <i>Ceci pourrait être expliqué par l'autorégulation cérébrale (augmentation de PaCO<sub>2</sub>).</i>

**H**, Hommes ; **F**, Femmes ; **SFC**, Syndrome de fatigue chronique ; **DT1**, Diabète de type 1 ; **CPD**, Cardiomyopathie dilatée ; **BPCO**, Broncho pneumopathie chronique obstructive ; **TSI**, Index de saturation tissulaire ; **HHb**, Désoxyhémoglobine, **HbO<sub>2</sub>**, Oxyhémoglobine ; **Hb<sub>tot</sub>**, Hémoglobine totale ; **CPG**, Cortex préfrontal gauche ; **DSC**, Débit sanguin cérébral ; **MCA<sub>vmean</sub>**, Vitesse d'écoulement du sang au niveau de l'artère cérébrale moyenne ; **SO<sub>2</sub>**, Saturation en O<sub>2</sub>, **PaCO<sub>2</sub>**, Pression partielle en dioxyde de carbone ; **PETCO<sub>2</sub>**, Pression en dioxyde de carbone de fin d'expiration ; **PMA**, Puissance maximale aérobie ;  **$\dot{V}O_{2max}$** , Consommation maximale d'O<sub>2</sub>.

Le tableau ci-dessus rassemble les principales études portant sur l'oxygénation cérébrale mesurée par la spectroscopie du proche infra-rouge réalisées chez des sujets sains et des sujets présentant des pathologies. *Dans une première partie*, ce tableau nous montre l'évolution de l'oxygénation cérébrale en fonction de l'intensité d'exercice ainsi que l'implication de l'oxygénation cérébrale dans la limitation de l'exercice. Les études rapportent une augmentation de l'oxygénation cérébrale (reflétée principalement par HbO<sub>2</sub>) au niveau du cortex préfrontal pour les intensités modérées d'exercice (126,208,210,232,236,241). Ceci est classiquement attribué à une augmentation locale du DSC cérébral en réponse à la demande accrue d'O<sub>2</sub> induite par une activation neuronale progressive (242,243).

Ensuite, l'oxygénation cérébrale diminue ou décrit un plateau aux intensités proches de l'exercice maximal (126,208,210,232). Aussi, durant un exercice incrémental, il a été rapporté que l'Hb<sub>tot</sub> (reflet du volume sanguin régional) augmente dès le début de l'exercice. Ensuite, elle diminue aux intensités proches de l'exercice maximal (128,236).

En général, la réduction de l'oxygénation cérébrale peut s'expliquer par un déséquilibre entre la diminution du DSC cérébral régional et l'augmentation du métabolisme cérébral et la consommation d'O<sub>2</sub> (244). Comme expliqué précédemment, cette diminution de l'oxygénation cérébrale serait liée, au moins en partie, à l'effet vasoconstricteur de l'hypocapnie (126,241).

*Dans une seconde partie*, ce tableau illustre l'importance de l'utilisation de la NIRS chez des personnes présentant des pathologies (diabète, problème cardiaque...). En effet, les personnes atteintes par des anomalies touchant le système du transport de sang [patients qui présentent un problème pulmonaire chronique (238) ; cardiomyopathie dilatée (239)] présentent un niveau faible d'oxygénation cérébrale par rapport aux sujets sains. D'ailleurs, un traitement par oxygénothérapie améliore cette baisse d'oxygénation cérébrale (238).

### ***Oxygénation et hémodynamique cérébrale chez les patients DT1***

Dans le cadre du diabète de type 1, l'oxygénation cérébrale pourrait être également altérée étant donné que l'hyperglycémie chronique peut induire un dysfonctionnement endothélial au niveau cérébrale. D'autant plus que plusieurs études ont montré qu'un mauvais contrôle glycémique (taux élevés d'HbA<sub>1c</sub>) à long terme pourra être lié à un dysfonctionnement endothélial au niveau cérébral (159) ce qui peut altérer le DSC (159,245).

Les études sur l'oxygénation cérébrale mesurée par la NIRS durant un exercice incrémental chez des sujets diabétiques de type 1 sont très restreintes. A ce sujet, les seuls résultats présents dans la littérature chez les patients DT1 à l'exercice incrémental maximal sont ceux de Peltonen et coll. (209). Ils ont montré chez 10 adultes diabétiques présentant un niveau modéré d'HbA<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub> = 7,7 ± 0,7 %) un même niveau d'HbO<sub>2</sub>, d'Hb<sub>tot</sub> et de HHb au repos et pendant l'exercice. Ils expliquent ces résultats par le fait que les patients dans cette étude étaient indemnes des complications micro et macrovasculaires. Néanmoins, les concentrations de glucose et d'insuline connues comme étant des facteurs qui peuvent influencer l'hémodynamique cérébrale n'étaient pas prises en compte. Aussi, le niveau modéré d'HbA<sub>1c</sub> chez les patients DT1 ne permet pas de conclure sur l'effet possible du mauvais contrôle glycémique sur l'oxygénation cérébrale. Il serait alors plus judicieux d'avoir 2 groupes de patients DT1 selon les niveaux d'HbA<sub>1c</sub> (un groupe présentant un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub>, *reflet d'un mauvais contrôle glycémique* et un groupe présentant un niveau faible d'HbA<sub>1c</sub>, *reflet d'un contrôle glycémique adéquat*) tout en prenant en considération les niveaux d'insuline et de glucose.

### **I.6. Répercussions possibles de l’oxygénation musculaire et cérébrale sur la $\dot{V}O_{2max}$**

La fatigue est le résultat non seulement d’une fatigue périphérique mais aussi d’une fatigue centrale induite par une altération de la fonction cérébrale pendant l’exercice. Les composantes de la fatigue sont des facteurs multiples, complexes et interconnectés qui peuvent induire l’épuisement. Il peut s’agir de facteurs métaboliques et énergétiques au niveau du système cardiorespiratoire et musculaire, de facteurs neuromusculaires, ainsi que de facteurs agissant au niveau du système nerveux central.

Selon, Rasmussen et coll.(246), l’exercice intense mobilisant une grande masse musculaire pourrait altérer l’apport en  $O_2$  aux tissus. Si la plupart des données indiquent que la disponibilité en  $O_2$  dépendant de l’apport en  $O_2$  au niveau musculaire joue un rôle important dans la limitation de l’exercice (158), des travaux récents proposent le rôle de disponibilité en  $O_2$  au niveau cérébral comme origine centrale de l’arrêt de l’exercice (195,247).

La réduction de l’apport et de l’utilisation de l’ $O_2$  au niveau tissulaire pourrait induire une réduction de l’activité musculaire et/ou corticale et par conséquent la réduction de la capacité d’exercice.

Des niveaux d’oxygénation cérébrale et/ou musculaire basses pourraient ainsi limiter la capacité à maintenir les niveaux de force et/ou de puissance élevés en fin d’exercice se traduisant par l’épuisement et un arrêt volontaire de l’exercice.

#### ***Effet de l’oxygénation musculaire sur la fatigue***

Afin de mettre en évidence l’effet de l’oxygénation musculaire sur la fatigue, les chercheurs utilisent souvent deux techniques : l’hypoxie et l’hyperoxie et ceci en jouant sur la fraction d’ $O_2$  inspiré pendant un exercice physique.

Il est bien établi que l’augmentation de la fraction inspirée en  $O_2$  pourrait améliorer la performance de l’exercice (248). En effet, en augmentant l’apport et l’utilisation de l’ $O_2$  par les muscles, l’hyperoxie va retarder l’accumulation d’acide lactique et d’ions  $H^+$  durant l’effort (249). Cet effet métabolique retarde l’apparition de l’acidose pouvant être à l’origine de la fatigue musculaire. Aussi, l’hypoxie était utilisée comme un autre moyen pour vérifier l’implication de l’oxygénation musculaire dans la fatigue précoce. En effet, il a été montré qu’une désoxygénation plus importante en hypoxie en comparaison à la normoxie au cours d’un exercice incrémental pourrait induire une fatigue précoce (208).

### *Effet de l'oxygénation cérébrale sur la fatigue*

L'oxygénation cérébrale mesurée niveau du cortex préfrontal pendant un exercice maximal (126,207,208,210,237,247) et mobilisant une masse musculaire importante montrait une importante diminution de l'oxygénation cérébrale lorsque les sujets atteignaient l'épuisement (Tableau 9). De plus, il est bien établi que le cortex préfrontal est le siège de la planification du mouvement volontaire (247). C'est pour cela que plusieurs études ont étudié l'oxygénation cérébrale notamment dans cette zone.

Il a été suggéré que la désoxygénation cérébrale pourrait être associée à une diminution de l'activation corticale et contribue progressivement à la fatigue centrale avant le moment de l'épuisement (195,247). Ainsi, des niveaux d'oxygénation cérébrale bas pourraient limiter la capacité à maintenir l'exercice. L'étude de Seifert et coll. (237) visant à limiter l'apport en O<sub>2</sub> en administrant des antagonistes aux β-bloquants adrénergiques est en accord avec cette hypothèse. En effet, ils ont montré qu'une altération de l'oxygénation cérébrale était associée à une diminution de la performance motrice.

Comme pour l'oxygénation musculaire, les techniques d'hyperoxie et l'hypoxie sont utilisées pour varier l'apport en O<sub>2</sub> afin de voir les répercussions possibles sur l'oxygénation cérébrale et par la suite sur la fatigue. En effet, en comparaison avec la normoxie, des études ont montré qu'une diminution de l'oxygénation cérébrale apparaissait pour les plus basses intensités et avec une plus grande amplitude en hypoxie (126,208). Ceci était associé à une diminution de la performance en hypoxie. Ces études ont suggéré que l'oxygénation cérébrale est un facteur important dans la fatigue lors de l'exercice en hypoxie. Par ailleurs, Nielsen et coll.(138) ont montré que l'hyperoxie augmentait la performance lors d'un exercice maximal et qu'en même temps elle permettait d'éviter la baisse du niveau d'oxygénation cérébrale qui apparaissait lorsque l'exercice était effectué en normoxie. Aussi, des études réalisées chez des sujets présentant des pathologies, montrent qu'une supplémentation en O<sub>2</sub> permet d'améliorer l'oxygénation cérébrale et par conséquent une amélioration de leur capacité à réaliser l'exercice physique (237,238). Ces études mettent en évidence l'intérêt clinique de l'oxygénothérapie chez les patients.

Toutefois, d'autres mécanismes physiologiques (à savoir les changements cardiovasculaires, accumulation des métabolites musculaires) associés à l'épuisement autre que l'oxygénation cérébrale ne peuvent pas être écartés.

**Synthèse**

Le diabète est impliqué dans l'altération structurelle et fonctionnelle de différents organes cibles comme les poumons et les tissus 'musculaire et cérébrale'.

Ces altérations résultent probablement de la glycation non enzymatique des protéines liées à l'hyperglycémie chronique.

En s'appuyant sur la littérature, nous avons pu démontrer l'effet possible du diabète et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'apport de l'O<sub>2</sub>, la perfusion tissulaire et la dissociation de l'HbO<sub>2</sub>. Aussi, les patients DT1, en comparaison avec les sujets sains, semblent présenter une altération de l'oxygénation et/ou de l'hémodynamique musculaire et cérébrale ce qui pourrait être à l'origine de leur faible aptitude physique aérobie. Les mécanismes impliqués dans l'altération possible de l'hémodynamique et de l'oxygénation tissulaire des patients diabétiques, dont le contrôle glycémique est inadéquat, restent à explorer.

Notre objectif est donc d'évaluer l'apport en O<sub>2</sub> (incluant la diffusion alvéolo-capillaire et transport artériel d'O<sub>2</sub>), l'oxygénation et l'hémodynamique au niveau des tissus musculaire et cérébral à l'exercice triangulaire maximal et voir les répercussions sur l'aptitude physique aérobie chez des patients DT1 selon le niveau d'HbA<sub>1c</sub>.



---

*Partie II : Contributions Personnelles*

---

---

---

## But et orientations du travail de thèse

---

En plus du traitement médicamenteux, l'activité physique régulière est vivement encouragée par les praticiens. Néanmoins, la motivation des patients pour s'investir dans une pratique physique régulière est bien souvent entravée par leur inaptitude physique initiale. Cette inaptitude physique pourrait alors progressivement entraîner le patient DT1 dans une spirale de déconditionnement et avoir des conséquences négatives sur sa santé.

Il apparaît donc primordial de préciser, chez ces patients, les facteurs (liés au diabète) pouvant limiter leur aptitude physique. Ainsi, la littérature s'accorde sur l'existence d'une corrélation inverse entre le niveau d'HbA<sub>1c</sub> et la consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2max}$ ). Afin d'expliquer cette relation les études se sont attardées sur le fait que des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sont généralement liés à des complications et ceci pourrait se répercuter négativement sur l'aptitude aérobie. Néanmoins, à côté de l'effet indirect de ces complications, d'autres facteurs pourraient contribuer à la relation entre niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> et altération de l'aptitude physique aérobie. Par exemple, la glycation de l'hémoglobine augmente son affinité pour l'O<sub>2</sub> ce qui pourrait altérer la libération d'O<sub>2</sub> aux tissus. A l'exercice maximal, ceci pourrait compromettre l'approvisionnement en O<sub>2</sub> de certains tissus tels que le muscle squelettique et le cortex préfrontal pour lesquels la consommation d'O<sub>2</sub> est primordiale pour la performance aérobie

## Hypothèses

Notre hypothèse est que l'augmentation des niveaux de HbA<sub>1c</sub> au-delà d'un seuil critique chez le patient DT1, indemne de toutes complications micro et/ou macrovasculaires, altère sa capacité d'apport et la libération de l'O<sub>2</sub>. Ceci se traduit **1/** par une diminution de la diffusion alvéolo-capillaire puisque la glycation non enzymatique des capillaires sanguins peut conduire à une diminution du volume sanguin des capillaires pulmonaires **2/** par une diminution du transport artériel de l'O<sub>2</sub> **3/** par une altération de la perfusion musculaire et cérébrale **4/** par une altération de la dissociation de l'oxyhémoglobine (HbO<sub>2</sub>) au niveau des capillaires musculaire et cérébral puisque la glycation de l'hémoglobine pourrait modifier son affinité pour l'O<sub>2</sub>.

Ces altérations de l'hémodynamique et/ou de l'oxygénation musculaire et cérébrale pourraient se répercuter négativement sur la consommation maximale d'O<sub>2</sub> et donc sur l'aptitude physique aérobie des patients.

## Objectifs

Nous nous attachons donc dans ces études à comprendre l'impact du diabète de type 1 et des niveaux d'HbA<sub>1c</sub>, mais indépendamment des complications micro et macrovasculaires, sur différents étages de la cascade de l'O<sub>2</sub> (à savoir la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel d'O<sub>2</sub> et sa libération au niveau du muscle squelettique et du cortex préfrontal) en situation de besoin maximal en O<sub>2</sub>, c'est-à-dire lors d'un exercice triangulaire maximal et à voir les répercussions possibles sur l'aptitude physique aérobie. Dans une première partie, nous aborderons les perturbations possibles de la diffusion alvéolo-capillaire, du transport artériel de l'O<sub>2</sub>, et enfin, spécifiquement au niveau du muscle squelettique actif, de l'apport sanguin capillaire et de la libération d'O<sub>2</sub> (*Etude 1*). Ensuite, dans une deuxième partie, nous examinerons l'apport sanguin et la disponibilité en O<sub>2</sub> au niveau du cortex préfrontal (*Etude 2*).

Dans chacune de ces deux études, deux groupes de patients DT1 indemnes de complications micro et/ou macrovasculaires séparés en fonction d'un seuil d'HbA<sub>1c</sub> (< 7% et > 8%) seront comparés à des sujets sains strictement appariés sur les paramètres démographiques et anthropométriques habituels mais aussi sur le niveau d'activité physique et de tabagisme. Nous avons également pris en compte les facteurs modifiés par le diabète et/ou l'exercice pouvant influencer l'hémodynamique tissulaire locale et/ou la dissociation de l'oxyhémoglobine tissulaire.

## METHODOLOGIE GENERALE

Une grande partie des méthodes d'évaluation qui ont été appliquées sont communes aux deux études menées.

### I. Les sujets

Les études 1 & 2 portent sur une population de 52 sujets adultes, hommes (n= 40) et femmes (n= 12) : 26 sujets sont des DT1 et les 26 autres sont des sujets sains. Dans les deux études, les patients DT1 sont répartis en deux groupes : le premier a un contrôle glycémique adéquat (DT1-A, HbA<sub>1c</sub> < 7%) et le second groupe présente un mauvais contrôle glycémique lors des tests d'inclusion (DT1-M, HbA<sub>1c</sub> > 8%). Les 2 groupes de DT1 sont appariés à 2 groupes de sujets contrôles (CON-A et CON-M respectivement).

La répartition des sujets entre les deux études est présentée dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 10. Répartition des sujets entre les deux études**

	CON-A	DT1-A	CON-M	DT1-M	Sujets communs aux études 1 & 2			
					CON : n=15		DT1 : n=15	
<b>Etude 1</b>	n=11	n=11	n=12	n=12	Dans le groupe CON-A (n=6)	Dans le groupe CON-M (n=9)	Dans le groupe DT1-A (n=6)	Dans le groupe DT1-M (n=9)
<b>Etude 2</b>	n=8	n=8	n=10	n=10				

Les sujets sains des 2 groupes de contrôles sont choisis à partir d'une liste de sujets sains établie à partir des contacts ainsi que les amis des patients recrutés dans nos études. Chaque témoin sain est choisi pour bien correspondre au patient DT1 selon les critères suivants :

**Genre** : identique à celui du patient.

**Âge**  $\pm 7$  ans.

**Indice de masse corporelle**  $\pm 4$  kg.m<sup>-2</sup>.

**Niveau d'activité physique** :  $\pm 1$ h lorsque le niveau d'activité physique du patient est de 0h /semaine,  $\pm 2$ h lorsque le niveau d'activité physique du patient DT1 est de 2-6h /semaine,  $\pm 4$ h lorsque le niveau d'activité physique du patient est de > 6h /semaine.

**Statut tabagique** : non-fumeur, <10 cigarettes par jour,> 10 cigarettes par jour.

Les sujets, pleinement informés du but de la recherche, de la nature et de la durée des expériences, ont accepté de participer à cette étude. Ils ont disposé de la liberté d'interrompre à tout moment leur participation. Tous les sujets participant à nos études ont signé un consentement éclairé.

### 1.1 Critères d'inclusion

Tous les sujets sont des adultes, âgés de 18 à 40 ans, hommes ou femmes.

Les patients DT1 inclus doivent présenter un diabète de Type 1 depuis au moins un an et au plus 20 ans. Leur HbA<sub>1c</sub> lors de l'inclusion doit correspondre :

- Soit à des valeurs acceptables : HbA<sub>1c</sub> < 7%
- Soit à des valeurs mauvaises : HbA<sub>1c</sub> > 8%

### 1.2. Critères d'exclusion pour les groupes DT1

- Diabète MODY, diabète mitochondrial (vérifié par l'absence totale de phénotype évocateur sur l'histoire clinique et familiale du diabète).
- Diabète de Type 2.
- Présence de complications diabétiques macrovasculaires et/ou microvasculaires (examens de pré-inclusion) qui sont à l'origine d'altération de l'oxygénation tissulaire (227,252).

L'absence de ces complications est vérifiée par Pr. Pierre Fontaine, chef du service d'endocrinologie diabétologie au CHRU Lille. Ci-dessous, la liste des examens réalisés lors d'une visite de pré-inclusion pour attester de l'absence des complications micro et macrovasculaires.

*Examens pour attester de l'absence de complications microvasculaires :*

- Rétinopathie diabétique (examen fond d'œil)
- Néphropathie diabétique (microalbuminurie et créatinurie anormale)
- Neuropathie périphérique (réflexe, monofilament, pallesthésie au diapason, test chaud-froid, pique-touche)
- Neuropathie autonome (hypotension orthostatique, signes cliniques de neuropathie digestive ou sexuelle chez les hommes)

*Examens des complications macrovasculaires :*

- Antécédents d'événements cardiovasculaires
- Hypertension artérielle traitée ou non
- Insuffisance cérébro-vasculaire

- Insuffisance coronarienne (antécédents d'angor, d'infarctus ou de revascularisation endovasculaire)
- Artérite des membres inférieurs (claudication, souffles et abolition des pouls)

### 1.3 Critères d'exclusion pour les sujets sains

- Présence d'un diabète sucré vérifié par un test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) qui permet de poser le diagnostic de diabète si la glycémie à la 2<sup>ème</sup> heure est supérieure ou égale à 11 mmol/L après avoir absorbé 75g de glucose dilués dans 250 à 350 ml d'eau en 5 à 15 minutes (L'HGPO est réalisée lors d'une visite de pré-inclusion).

### 1.4 Autres critères d'exclusion pour tous les sujets

- Obésité (Indice de Masse Corporelle > 30 kg/m<sup>2</sup>).
- Gêne douloureuse invalidante pour les mouvements du tronc, des membres supérieurs ou inférieurs.
- Maladie chronique évolutive ou en rémission (hormis DT1).
- Présence d'une pathologie évolutive.
- Présence d'une pathologie aiguë nécessitant une thérapeutique.
- Contre-indication à l'effort maximal (selon les résultats de l'ECG de repos et l'examen médical).
- Personnes incapables de consentir, incapables de participer à la totalité de l'étude, non couvertes par le régime de sécurité sociale ou refusant de signer le consentement.
- Femmes enceintes ou allaitantes.
- Prise de traitements médicamenteux incompatibles avec l'expérience : traitement actuel à visée cardio-vasculaire, respiratoire, neurologique, rénale, endocrinienne ou digestive pour maladie chronique avérée (hormis diabète de Type 1).

## II. Protocole expérimental

Les sujets viennent à 2 reprises au CHRU de Lille pour évaluer, lors d'une visite, leur composition corporelle (DEXA, HOLOGIC Inc., Waltham, Etats-Unis) et pour réaliser lors d'une autre visite, l'épreuve d'effort maximale avec la mesure des différents étages de la cascade de l'O<sub>2</sub>. Le déroulement de cette 2<sup>ème</sup> visite est décrit ci-dessous.

Les sujets prennent à leur domicile un petit déjeuner standardisé fixé au préalable avec la diététicienne à partir de leur petit déjeuner habituel, contenant un apport aux alentours de 11% en protéines, 21% en lipides, 68% en glucides. Les patients DT1 réalisent, avant le petit déjeuner standardisé, leur injection ou bolus habituel d'insuline à action rapide (et éventuellement leur injection d'insuline à action lente). La dose de l'injection ou du bolus est fixée au préalable, en accord avec l'endocrinologue, et après plusieurs essais du petit déjeuner standardisé. L'objectif est que la glycémie soit comprise entre 5,56 et 8,33 mmol/L (soit entre 1 et 1,5 g/L) deux heures après le petit déjeuner standardisé.

A 8h30, à l'arrivée dans le service des Explorations Fonctionnelles Respiratoires au CHRU de Lille, des mesures anthropométriques sont réalisées (masse corporelle, taille, circonférence taille, circonférence hanche) et les sujets répondent au questionnaire MAQ (estimation du niveau d'activité physique). Ensuite, les sujets réalisent un test de diffusion alvéolo-capillaire au repos. Les sujets bénéficient également d'un ECG de repos ainsi que d'une mesure de la tension artérielle. Ensuite, l'infirmière pose le cathéter veineux au niveau de l'avant bras ce qui permet de prélever du sang sur microtube EDTA (0,6 mL) pour mesurer l'HbA<sub>1c</sub> (dosage HPLC, VARIANT<sup>2</sup> Turbo, Biorad) au repos.

Les sujets réalisent une épreuve d'effort triangulaire maximale  $3,5h \pm 0,4$  après la fin du petit-déjeuner standardisé. Cette épreuve permet de mesurer la  $\dot{V}O_{2max}$  et au cours de laquelle sont évaluées : la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel et la libération de l'O<sub>2</sub> au niveau musculaire et cérébral.

Lors de l'épreuve d'effort, des prélèvements veineux sont réalisés au repos et à l'épuisement à partir du cathéter afin de mesurer des facteurs pouvant être modifiés par le diabète et/ou l'exercice physique et pouvant affecter l'hémodynamique tissulaire locale et/ou la dissociation de l'oxyhémoglobine.

Un micro prélèvement de sang capillaire artérialisé à l'oreille (200 µL) est réalisé à l'aide d'une lancette au repos (le sujet étant assis sur l'ergocycle) et immédiatement à l'arrêt de l'effort pour analyse de SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>, de la concentration d'Hb, de l'hématocrite (Ht) et du lactate. Remarquons que le lobe de l'oreille a été préalablement chauffé au moyen d'un gel vasodilatateur pour artérialiser le sang capillaire.

## 2.1 Evaluation des caractéristiques des sujets

### *Mesures anthropométriques*

Avant l'épreuve d'effort, la taille et la masse corporelle sont mesurées et l'indice de masse corporelle ( $IMC = \text{masse corporelle (kg)} / \text{taille}^2 \text{ (m)}$ ) est calculé (253).

La circonférence de la taille (debout en fin d'expiration normale à mi-hauteur entre la crête iliaque et les fausses côtes) et la circonférence des hanches (debout au niveau du grand trochanter) sont également mesurées, et nous calculons le rapport des circonférences taille/hanche (254).

Lors d'une autre visite dans le Service de Médecine Nucléaire (CHRU Lille), le pourcentage de masse grasse, la masse maigre (masse osseuse non incluse), la densité minérale osseuse, corporelles et par segment, sont mesurés par absorption bi-photonique à rayons X. L'appareil est étalonné chaque jour à l'aide d'un bloc de calibration fourni par le constructeur pour vérifier la dérive éventuelle de la ligne de base. Les sujets sont allongés et scannés de la tête aux orteils.

Cette mesure nous permet de vérifier, après appariement des sujets DT1 et sains, que les groupes sont effectivement bien appariés sur la composition corporelle générale, mais également au niveau du membre inférieur droit sur lequel la mesure NIRS musculaire est réalisée. En effet, il a été montré qu'une épaisseur adipeuse de plus de 1,5 cm sur le site d'intérêt pouvait réduire l'amplitude du signal NIRS (212) et donc limiter l'interprétation des comparaisons inter-groupes.

### *Estimation du niveau d'activité physique habituel*

Le niveau habituel d'activité physique des sujets est évalué à l'aide de deux méthodes :

- un questionnaire d'estimation du niveau d'activité physique
- le port d'un accéléromètre uniaxial (Actigraph, modèle GT1M) pendant une semaine

L'appariement des sujets DT1 et sains sur le niveau d'activité physique se base sur une question générale (par téléphone, e-mail ou entretien) au sujet du nombre d'heures d'activités physiques (avec le détail des types d'activité physique) pratiquées dans la vie courante. Il apparaît alors important de vérifier, par des estimations et mesures validées, que les groupes présentent effectivement un niveau d'activité physique comparable. En effet, le niveau d'entraînement influence la diffusion alvéolo-capillaire (57), la saturation artérielle en  $O_2$  à l'exercice (255), l'oxygénation musculaire (256) et l'hémodynamique cérébrale (195) et finalement la  $\dot{V}O_{2\max}$  (257).



### ❖ Le questionnaire d'activité physique :

Nous utilisons le Modifiable Activity Questionnaire « MAQ », un questionnaire d'estimation du niveau d'activité physique, développé par Kriska et coll. (258) pour évaluer l'activité physique habituelle. Ce questionnaire est complété lors d'un entretien. Les questions portent sur les différents types d'activités (professionnelles, domestiques, loisirs, sport, ou des activités spécifiques) à l'aide de réponses ouvertes et fermées.

Afin de calculer l'équivalent métabolique (MET) à partir du nombre d'heures d'activité, l'analyse du questionnaire consiste à diviser l'activité des sujets en deux catégories : activités professionnelles et activités de loisir et à attribuer à chaque activité une formule :

#### ■ *Mesure de l'activité de loisir :*

(Nombre de mois par an) × (nombre de fois par mois) × (nombre de minutes à chaque fois)/60/52.

#### ■ *Mesure de l'activité professionnelle :*

(Nombre de mois par an) × 4 × (nombre de jours/semaine) × ((nombre d'heures/jours de travail – nombre d'heures de repos) + (nombre de minutes de vélo ou de marche /60))/52.

Ensuite, il faut additionner les deux scores trouvés qui sont sous forme d'heures d'activité par semaine et les transformer en METs. Le MET est généralement utilisé pour exprimer l'intensité des activités physiques. Le MET est le rapport entre le taux métabolique d'une personne en activité et son taux métabolique au repos.

*1 MET = cout énergétique de repos = 1kcal/kg/heure.*

Nous utilisons alors les tables d'Ainsworth (259) qui donnent le coût énergétique d'une multitude d'activités sportives en tenant compte de l'intensité ressentie par le sujet.

### ❖ Accélérométrie

Nous utilisons un accéléromètre uniaxial (axe vertical) (The Actigraph, Manufacturing Technologies, Inc., model GT1M,) afin de compléter, par une mesure objective, l'estimation d'activité physique hebdomadaire par le questionnaire. Lors du mouvement, le tronc est soumis à des accélérations et décélérations proportionnelles à la force musculaire exercée et donc à l'énergie dépensée. L'accéléromètre portable permet de mesurer ce signal d'accélération–décélération et d'obtenir une estimation du mouvement et de son intensité dans la vie courante. Les résultats sont exprimés en unité de mouvements « coups » par unité de temps ou en dépense énergétique liée à l'activité.

Afin de classer l'intensité de chaque activité, nous nous sommes basés sur l'étude de Pate et coll. (260) qui les classe de la manière suivante :

- Légère : la dépense énergétique est inférieure à 3 METs.
- Modérée : la dépense énergétique entre 3 et 6 METs.
- Intense : la dépense énergétique est supérieure à 6 METs.

Des profils individuels d'activité physique peuvent ainsi être définis.

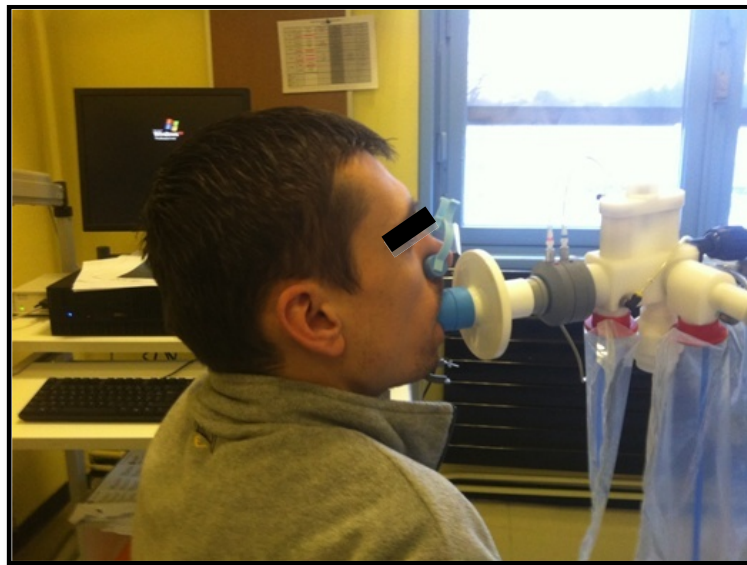
Bien que l'accélérométrie soit l'une des meilleures méthodes qui permet d'estimer le niveau de l'activité physique, cette méthode reste limitée dans la mesure où elle ne permet pas d'estimer le niveau des activités aquatiques (natation, water-polo...) vu que l'accéléromètre n'est pas étanche à l'eau. De plus, la dépense énergétique liée aux activités statiques (port de charges, vélo, rame...) n'est pas prise en compte. C'est pour cela qu'une fiche explicative et de suivi est fournie à chaque sujet (*voir annexe*). Sur cette fiche, les sujets ont noté le temps et l'intensité des activités qui ne peuvent pas être mesurés par l'accéléromètre (exemple : natation, vélo, ...). Les sujets ont pour consigne de porter l'accéléromètre sur 7 jours dès leur réveil, toute la journée jusqu'au coucher.

## 2.2 Diffusion alvéolo-capillaire (*Etude 1*)

Afin d'évaluer la capacité de diffusion pulmonaire des patients DT1 ainsi que des témoins sains, la méthode utilisée est la simple inspiration à travers la mesure simultanée du monoxyde de carbone (CO) et de l'oxyde nitrique (NO). Cette méthode consiste à faire inspirer aux sujets un mélange gazeux composé de NO (0,004%), de CO (0,3 %), d'hélium « He » (14 %), d'O<sub>2</sub> (21 %), et du solde en azote (261). Ainsi, le test se fait au repos en position assise sur une chaise. Pour tous les sujets avant chaque test, lorsque l'embout buccal et le pince-nez sont en place, les sujets respirent normalement, suffisamment longtemps, pour qu'ils s'habituent à l'embout buccal (*Figure 13*). L'appareil prépare de façon automatisée le mélange inspiratoire. Avant le début de chaque manipulation, un calibrage des volumes et des analyseurs de gaz est fait à l'aide d'une seringue de trois litres.

Après vidange automatisée des ballons inspiratoire et expiratoire, le NO est admis dans le ballon inspiratoire à une concentration de 450 ppm. Un mélange He-CO-O<sub>2</sub>-N<sub>2</sub> est ensuite admis au niveau du même ballon de façon à ramener la concentration en NO à 40 ppm. Le volume du sac inspiratoire peut être ajusté en fonction de la capacité pulmonaire totale prévisible de la personne.

Figure 13. Test de diffusion alvéolo-capillaire



Le mélange inspiratoire est analysé pour déterminer les concentrations inspiratoires initiales : FIHe, FICO, FINO. Ainsi, la personne peut alors se brancher sur l'embout buccal de l'appareil à travers un filtre et effectuer la manœuvre suivante tout en suivant les recommandations du technicien. Le sujet effectue une respiration calme pendant 2 ou 3 cycles, suivie d'une expiration profonde pendant laquelle un circuit accédant au mélange gazeux s'ouvre. À la fin de l'expiration, le sujet effectue une inspiration maximale jusqu'à la capacité pulmonaire totale du sujet. À ce niveau, une apnée est maintenue pendant 10 secondes, suivie d'une expiration maximale et rapide (262). Les gaz exhalés sont récoltés dans un sac expiratoire afin d'être analysés et d'en déterminer ainsi les fractions expiratoires.

Chaque manœuvre est séparée de quatre minutes afin d'éliminer des poumons les gaz du test précédent (262). De plus, la mesure n'est retenue que lorsqu'elle répond aux critères de reproductibilité c'est-à-dire quand l'écart entre les résultats de deux essais effectués chez le même sujet ne dépassent pas 5 % et que les différences de volume alvéolaire, de volume inspiré et celles des fractions inspirées de CO, de NO et d'He sont inférieures à 5 % (262).

La méthode de la simple inspiration détermine la DLCO et la DLNO à partir des fractions de l'hélium. En effet, l'hélium est utilisé comme un gaz traceur afin de déterminer les pressions partielles alvéolaires initiales du monoxyde de carbone et de l'oxyde nitrique (262). Ainsi, les équations suivantes sont basées sur la fraction inspirée de l'hélium (FI,He) et la fraction alvéolaire de l'hélium (FA,He) (262) :

$$\blacksquare FA,CO,i = FI,CO \times FA,He / FI,He$$

$$\blacksquare FA,NO,i = FI,NO \times FA,He / FI,He$$

**FA,CO,i** : Fraction alvéolaire initiale du monoxyde de carbone ; **FI,CO** : Fraction inspirée du monoxyde de carbone ;  
**FA,NO,i** : Fraction alvéolaire initiale de l'oxyde nitrique ; **FI,NO** : Fraction inspirée de l'oxyde nitrique

À partir des données calculées à l'aide de l'hélium, la DLCO et la DLNO peuvent être obtenues selon les équations suivantes (262) :

$$\blacksquare DLCO = (VA / (t/60 \times (PB - PH_2O))) \times \ln (FA,CO,i) / (FE,CO)$$

$$\blacksquare DLNO = (VA / (t/60 \times (PB - PH_2O))) \times \ln (FA,NO,i) / (FE,NO)$$

**DLCO** : Capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone ; **DLNO** : Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique ; **VA**, Volume alvéolaire ; **PB** : Pression barométrique ; **t** : Temps de maintien de la respiration ; **PH<sub>2</sub>O** : Pression de la vapeur d'eau ; **FE,CO** : Fraction expirée du monoxyde de carbone ; **FE,NO** : Fraction expirée de l'oxyde nitrique.

Dès l'instant où DLCO et DLNO sont calculées, la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire (Dm) et le volume capillaire pulmonaire (Vc) sont déterminés grâce à la formule suivante (263) :

$$\blacksquare \text{Erreur ! Signet non défini. } 1/DLCO = 1/DmCO + 1/(\theta CO \times Vc)$$

$$\blacksquare 1/DLNO = 1/(a \times Dm CO)$$

**DLCO** : Capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone ; **DLNO** : Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique ; **Dm** : Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ; **Vc** : Volume capillaire pulmonaire ; **θ** : Conductance spécifique du transfert sanguin du gaz CO ; **a** = (PM CO/PM NO)<sup>1/2</sup> × (α NO/ α CO) ; **PMNO** et **PMCO** sont les poids moléculaires du NO et du CO qui sont respectivement 28 et 30 grammes ; **α NO** et **α CO** sont les coefficients de solubilité du CO et du NO dans le sang. A 37 °C, ces coefficients sont respectivement de 0,0215 et 0,0439 (a = 1,97) (264).

La réduction de l'équation en lien avec l'oxyde nitrique est due au fait que ce gaz est considéré comme le reflet direct de la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire (57,263). En effet, la fixation de l'oxyde nitrique à l'hémoglobine est 280 fois plus rapide que celle du monoxyde de carbone (57,265). L'instantanéité de cette réaction rend la résistance rattachée au compartiment sanguin extrêmement faible. Ainsi, cette résistance est considérée comme négligeable, justifiant ainsi son retrait de l'équation susmentionnée (57,92,263,265).

### 2.3 L'épreuve d'effort

Une fois le test de diffusion alvéolo-capillaire terminé, le sujet est équipé (pose du cathéter et placement des optodes NIRS) pour réaliser l'épreuve d'effort.

L'épreuve d'effort est réalisée sur bicyclette électromagnétique (Lode Excalibur Sport, Pays Bas). Le test débute par un palier à 30 Watts pendant 2 minutes. Ensuite, la puissance mécanique externe est incrémentée de 20 Watts toutes les 2 minutes jusqu'à ce que le sujet ne puisse plus maintenir la vitesse de pédalage ciblée entre 65 et 70 rpm. L'ECG (Medisoft Ergocard, Belgique) d'effort et de récupération (5 premières minutes) est suivi en continu par un cardiologue et est enregistré. Les sujets ont pour consigne d'adopter une position standardisée (assis, mains sur le guidon) tout au long du test.

Tout au long de l'épreuve d'effort, les échanges gazeux respiratoires sont enregistrés en continu par un système de mesure de cycle à cycle (Medisoft Ergocard, Belgique) en faisant respirer les sujets dans un masque adapté au visage des adultes. Avant chaque test, les systèmes d'analyse de l'O<sub>2</sub> et du CO<sub>2</sub> sont calibrés à l'aide de l'air ambiant et d'un mélange de gaz de concentrations en O<sub>2</sub> et CO<sub>2</sub> connues (16,1% d'O<sub>2</sub> et 4,01% de CO<sub>2</sub>). Le pneumotachographe est lui aussi calibré pour bas et hauts débits avant chaque test à l'aide d'une seringue de 3 litres. Au repos, à la fin de chaque palier et à l'épuisement, nous demandons aux sujets de classer leurs perceptions d'effort (RPE), en quantifiant la sensation liée à la contrainte d'exercice par un nombre allant de 6 (exercice très léger) à 20 (exercice très difficile) (266).

Afin de prévenir la survenue d'un malaise hypoglycémique chez les patients DT1, la glycémie capillaire (doigt ou lobe de l'oreille) est surveillée toutes les 2 minutes en temps réel sur un glucomètre (Precision Xtra, Ascencia Dex, OneTouch®, CA). L'épreuve d'effort est immédiatement stoppée et reportée en cas de chute de la glycémie sous la valeur de 4,4 mmol/L. En cas d'hypoglycémie légère, les DT1 ingèrent 15g de sucre et sont suivis pendant 1 heure avant de rentrer chez eux. En cas d'hypoglycémie grave (avec inconscience), le cathéter permet d'injecter du glucose intra veineux (le glucagon étant inefficace à l'exercice intense lorsque les réserves de glycogène sont déplétées).

### 2.4 Mesure de l'aptitude physique aérobie :

#### *Détermination de $\dot{V}O_{2max}$ (Etudes 1 & 2)*

L'épreuve d'effort est menée jusqu'au maximum volontaire des sujets.

L'atteinte du maximum est validée par l'observation de trois des cinq critères suivants (267):

- Un plateau de  $\dot{V}O_2$  malgré l'augmentation de la puissance (variation de  $\dot{V}O_2$  inférieure à 2,1 ml/kg/min entre la fin de l'avant dernier palier et le dernier palier (268).
- L'épuisement : quand une valeur de perception de l'effort (RPE) proche de la valeur maximale « 20 » est reportée, l'exhaustivité subjective de l'exercice peut être confirmée (269).
- Une FC pic proche de la  $FC_{max}$  théorique calculée comme  $210 - 0,65 \times \text{âge}$  (270).
- Une lactatémie supérieure à 8 mM chez l'adulte (271).
- Un quotient respiratoire ( $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ) supérieur ou égal à 1,1 (271).

### 2.5 Evaluation de la capacité de transport artériel de l' $O_2$ (Etudes 1 & 2)

La capacité du transport artériel en  $O_2$  dépend de deux facteurs principaux. Le premier est la capacité des poumons à oxygéner le sang lors de son passage à travers le réseau capillaire pulmonaire (cela dépend de la capacité de diffusion alvéolo-capillaire). Dans la présente étude, ceci s'est traduit par le *contenu artériel en  $O_2$*  (272). La capacité du transport de l' $O_2$  dépend également du *débit cardiaque* qui est déterminé par le produit du volume d'éjection systolique (reflété par le pouls d' $O_2$ ) et la fréquence cardiaque.

#### *Calcul du contenu artériel en $O_2$*

Le micro prélèvement de sang capillaire artérialisé à l'oreille permet de mesurer, sur ABL 800 Radiometer, au repos et à l'effort pic :

- $PaO_2$  (mesure ampérométrique)
- Concentration d'Hb,  $SaO_2$  (mesures spectrophotométriques)

A partir de cela, nous calculons  $CaO_2$  pour évaluer la disponibilité artérielle en  $O_2$ . La formule suivante est utilisée (87).

$$CaO_2 \text{ (ml/100 ml de sang)} = 1,39 \times [Hb] \text{ (g/dL)} \times SaO_2 \text{ (\%)} + 0,003 \times PaO_2 \text{ (mmHg)}.$$

#### *Estimation du débit cardiaque*

Le pouls d'oxygène ( $\text{mL} \cdot \text{batt}^{-1}$ ) est utilisé comme un indicateur de volume d'éjection systolique (273). En effet, le calcul du pouls d' $O_2$  s'obtient par le rapport entre la  $\dot{V}O_2$  et la FC :

$$\text{Pouls d}'O_2 = \dot{V}O_2 / FC$$

Il s'agit du volume d' $O_2$  pris par la circulation pulmonaire pendant la période d'un battement cardiaque. La  $\dot{V}O_2$  est elle-même le produit du débit cardiaque ( $\dot{Q}_c$ ) et de la différence

artérioveineuse en  $O_2$  ( $C(a-v)O_2$ ) ; le débit cardiaque correspond au produit de la fréquence cardiaque (FC) par le volume d'éjection systolique (VES) ; dès lors :

$$\text{Pouls d}'O_2 = \dot{Q}_c \times Ca-vO_2 / FC,$$

$$\text{Pouls d}'O_2 = FC \times VES \times Ca-vO_2 / FC$$

Par simplification, le pouls d' $O_2$  sera dépendant du VES, d'une part, et de la  $Ca-vO_2$  d'autre part.

$$\text{Pouls d}'O_2 = VES \times Ca-vO_2$$

L'augmentation immédiate du pouls d' $O_2$  au début de l'exercice dépend principalement de l'augmentation du VES et pour un exercice plus important de l'augmentation de la  $Ca-vO_2$ .

Si le contenu artériel en  $O_2$  et la  $[Ca-vO_2]$  sont supposés normaux à l'effort maximal, le VES peut être estimé à partir du pouls d'oxygène.

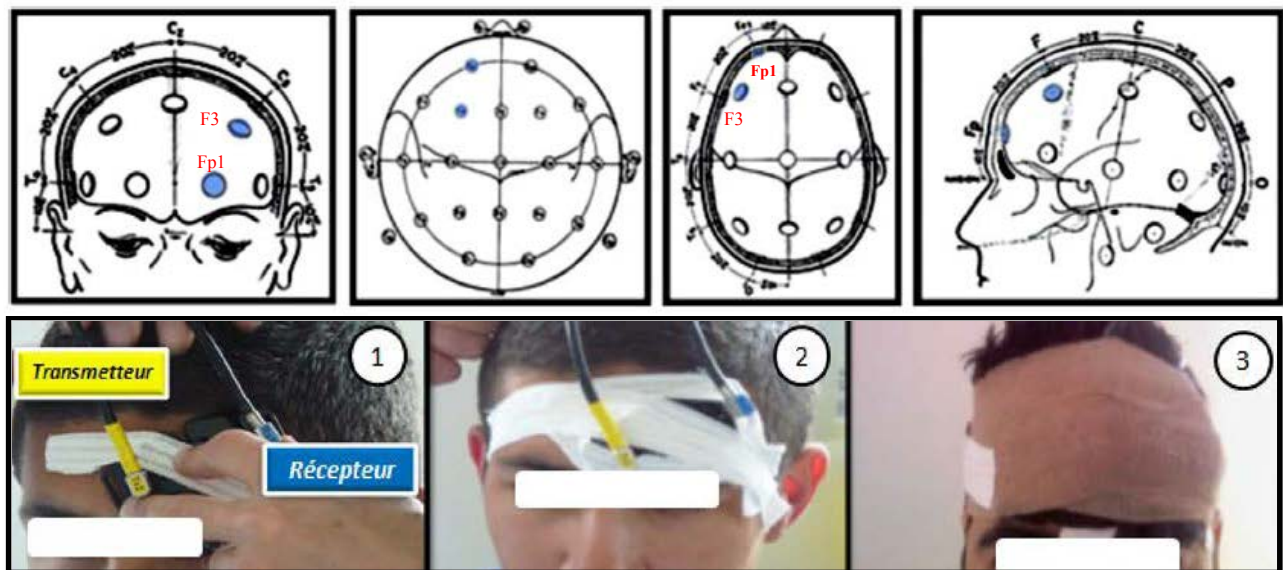
## 2.6 Evaluation de l'hémodynamique et de l'oxygénation musculaire (*Etude 1*) et cérébrale (*Etude 2*) au cours de l'exercice

L'oxygénation musculaire et cérébrale est mesurée de façon continue et non invasive par spectroscopie du proche infrarouge (NIRS) (Oxymon MK III, Artinis Medical Systems, The Netherlands à haute résolution temporelle). Ce système permet d'estimer l'évolution de la concentration en oxyhémoglobine ( $HbO_2$ ) et en déoxyhémoglobine (HHb) et de calculer  $Hb_{tot}$  (hémoglobine totale) en mesurant l'absorption de la lumière dans les tissus à des longueurs d'onde de 760 et 850 nm permettant de différencier respectivement HHb et  $HbO_2$ .

L'installation des optodes est réalisée lorsque les sujets sont assis, avant le début de l'exercice. Un premier site de mesure est le cortex préfrontal gauche du sujet pour évaluer l'oxygénation cérébrale (*Etude 2*). Pour localiser ce site, nous nous basons sur le système international 10-20 (247) (*Figure 14*). Nous mesurons la distance entre le *nasion* et l'*inion* puis nous prenons 10% de cette distance et nous faisons un repère sur la ligne médiane du front à partir de l'*inion* et à 1 cm de la ligne médiane où nous plaçons l'optode émettrice. Cette optode est donc placée sur la partie haute du front *ipsilatéral* pour éviter le muscle *temporal* et à 1 cm de la ligne médiane pour éviter le *sinus sagittal supérieur*. L'optode réceptrice est placée 5 cm en haut à droite de l'optode réceptrice (*Figure 14*).



Figure 14. Placement des optodes de la NIRS au niveau cérébral (cortex préfrontal gauche)



Cette figure montre le placement des optodes afin d'évaluer l'oxygénation et l'hémodynamique cérébrale en utilisant la NIRS. Les optodes sont positionnées sur le cortex préfrontal gauche entre Fp1 et F3 selon les repères du système international 10-20.

Pour mesurer l'oxygénation musculaire, une seconde paire d'optodes est placée sur le *vaste latéral* droit à équidistance entre l'épicondyle latéral et le grand trochanter du fémur (localisé grâce à une contraction volontaire), sur un axe longitudinal, avec l'émetteur en haut et le récepteur en bas.

La distance interoptode est fixée à 5 cm pour le cerveau (247) et à 4 cm pour le muscle (194). Par conséquent, la profondeur du signal est respectivement de 2,5 cm au niveau cérébral et de 2 cm au niveau du muscle vaste latéral.

Figure 15. Placement des optodes de la NIRS au niveau musculaire (vaste latéral)



L'émetteur et le récepteur sont appliqués sur la peau avec des bandes adhésives pour éviter tout mouvement et sont couverts avec des bandes noires pour empêcher l'intrusion de la lumière externe dans le champ d'investigation de la NIRS (Figures 14 et 15).



### ***Principe de mesure de la spectroscopie dans le proche infra-rouge***

Comme nous l'avons expliqué dans la partie « revue de littérature », la technique NIRS repose sur l'absorption de la lumière dans le spectre du proche infrarouge. L'absorption se réfère au processus par lequel l'énergie d'un photon est prise par une autre entité à une certaine longueur d'onde. Le matériel NIRS appliqué à la mesure des variables hémodynamiques et d'oxygénation tissulaires émet une lumière dans le domaine du proche infrarouge à la surface du tissu (scalp ou muscle), réceptionne la lumière transmise un peu plus loin et détermine, grâce à la différence d'intensité lumineuse entre l'émission et la réception (due aux propriétés d'absorption et de diffusion des photons), la variation de concentration tissulaire des chromophores.

Dans les tissus, la lumière ne voyage pas de façon rectiligne car elle est dispersée à différents angles. Pour cette raison, la trajectoire (*pathlength L*) qui correspond à la distance moyenne que parcourt la lumière émise de la sonde d'émission jusqu'à l'optode réceptrice, est plus grande que la ligne directe *d* (géométriquement) inter-optodes. Afin de quantifier les changements de magnitude des chromophores de l'hémoglobine, il y a donc nécessité de connaître le facteur par lequel le parcours des photons est augmenté en raison de la dispersion de la lumière (car il relate les différences d'atténuation des concentrations) : c'est la constante de proportion appelée DPF pour *Differential Pathlength Factor* ( $L = DPF \times d$ ) qui baisse avec la diminution du coefficient de dispersion ( $\mu_s$ ) et l'augmentation du coefficient d'absorption ( $\mu_a$ ).

La notion de DPF suppose d'accepter l'hypothèse que la modification de chromophores est globale et homogène dans la région échantillonnée.

La lumière absorbée par les deux formes d'hémoglobine en question ( $HbO_2$  et  $HHb$ ) renvoie à des spectres d'absorption distincts et les changements de concentration de ces chromophores peuvent être ainsi quantifiés en utilisant la loi modifiée de Beer-Lambert.

Cette loi est utilisée pour décrire les changements d'atténuation de lumière liés aux modifications d'absorption dans un milieu dispersif. Lorsque le changement d'absorption est considéré comme global à travers tout le milieu, la loi s'écrit :

$$\Delta OD(\lambda) = \Delta \mu_a(\lambda) L DPF(\lambda) = [\varepsilon_{HbO_2}(\lambda) \Delta[HbO_2] + \varepsilon_{HHb}(\lambda) \Delta[HHb]] L DPF(\lambda)$$

Où  $\Delta OD(\lambda)$  : Changement de densité optique mesuré pour une longueur d'onde  $\lambda$  donnée,  $\Delta \mu_a(\lambda)$  : Modification correspondante de l'absorption tissulaire,  $L$  : Distance inter-optodes (source-détecteur),  $DPF(\lambda)$  : Differential pathlength factor (sans unité),  $\varepsilon$  : Coefficients d'extinction molaire des différents chromophores qui sont

dépendants de la longueur d'onde  $\lambda$ ,  $\Delta[\text{HbO}_2]$  : Changement de concentration du chromophore oxyhémoglobine,  $\Delta[\text{HHb}]$  : Changement de concentration du chromophore deoxyhémoglobine.

Par ailleurs, les changements de concentration relative de  $\Delta\text{HbO}_2$ ,  $\Delta\text{HHb}$  et  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  au niveau cérébral et musculaire sont calculés par rapport aux valeurs de repos, mesurées pendant 1 minute en position assise sur la selle juste avant l'exercice, qui sont arbitrairement ramenées à 0  $\mu\text{M}$  (58,208,232,274). Les données sont moyennées sur 15 secondes (0,07 Hz) du début à la fin de l'exercice.

$\Delta\text{HbO}_2$  et  $\Delta\text{HHb}$  reflètent la balance entre l'apport et l'extraction d' $\text{O}_2$  au niveau local.

$\Delta\text{HbO}_2$  est considérée comme un indice des changements de l'oxygénation cérébrale durant l'exercice (195,247) et un reflet de l'activation corticale lors de l'activation motrice (242).  $\Delta\text{HHb}$  est retenue au niveau musculaire comme indice principal de déoxygénation musculaire reflétant l'extraction d' $\text{O}_2$  par le muscle (194,196).

$\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  représente le niveau total de l'Hb sous les zones de mesure et elle est analysée comme un indice des changements du volume sanguin régional (195,247).

## **2.7. Évaluation des facteurs pouvant être affectés par le diabète et/ou l'exercice et influençant l'hémodynamique et/ou l'oxygénation musculaire et/ou cérébrale**

Au repos et à l'arrêt immédiat de l'effort, un prélèvement veineux au bras et le microprélèvement de sang capillaire artérialisé permettent de mesurer les molécules indiquées dans le tableau 11.

Tableau 11. Différentes molécules dosées dans les deux études

Molécule	Méthode de mesure	Peut-être influencé par		Influence possible de		
		Exercice	Diabète	Hémodynamique cérébrale	Hémodynamique musculaire	Dissociation d' HbO <sub>2</sub>
<b>Sang veineux</b>						
<b>2,3 DPG érythrocytaire</b>	Tube hépariné. <i>Spectrophotometrie, Sigma-Aldrich, St. Louis, USA</i>		X (189)			X (186)
<b>Insuline libre sérique</b>	Tube hépariné. <i>Radioimmunométrie ; kit BI-Insulin IRMA, Schering, CIS Bio international.</i>	X (275)	X (172)	X (276)	X (122)	
<b>Glucose plasmatique</b>	Microtube fluoré. <i>Méthode enzymatique à l'hexokinase, automate Modular</i>	X (277)	X (278)	X (276)	X (279)	
<b>Sang capillaire artérialisé</b>						
<b>pH</b>	Sang capillaire artérialisé <i>Potentiométrie, ABL800 Radiometer</i>	X (280)		X (281)		X (282)
<b>PaCO<sub>2</sub></b>		X (274)		X (129)		X (282)
<b>[K<sup>+</sup>]</b>				X (283)		

Une case non cochée signifie que cette molécule n'est pas concernée par l'influence indiquée dans la colonne ou que cette influence n'est pas connue, à ce jour, dans la littérature.

Les tubes héparinés sont immédiatement centrifugés (3000 tr/min, 4°C, 5min) et le sérum obtenu sera aliquoté par 250 µL dans des épendorfs numérotés. Les épendorfs sont temporairement stockés dans le congélateur -80°C du service des EFR avant d'être analysés par les services spatialisés.

D'autre part, la pression partielle en CO<sub>2</sub> de fin d'expiration (PETCO<sub>2</sub>) est mesurée grâce au système d'échange gazeux Medisoft. La PETCO<sub>2</sub> est utilisée tout au long de l'exercice comme un reflet de PaCO<sub>2</sub> (284).

### III- ANALYSES STATISTIQUES

L'analyse statistique est faite en utilisant le logiciel SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Les données expérimentales sont présentées sous forme de moyenne  $\pm$  SD. La normalité des données est vérifiée par le test de Shapiro-Wilks. Toutes les variables sont paramétriques à l'exception de la variable RPE et des variables relatives au questionnaire MAQ.

Les données relatives à l'aptitude physique aérobie et aux paramètres démographiques et anthropométriques sont comparées entre les 2 groupes de sujets DT1 et leurs groupes de témoin respectifs par un test de Wilcoxon pour échantillons appariés.

Les données relatives au transport artériel de l'O<sub>2</sub> et à l'oxygénation tissulaire (à la fois musculaire et cérébrale) et les facteurs influençant cette dernière sont comparées entre les 2 groupes en utilisant un modèle mixte linéaire à mesures répétées. Dans ce modèle, nous prenons en compte plusieurs effets : *L'effet groupe* (DT1-A vs. CON-A et DT1-M vs. CON-M), *l'effet exercice* (la mesure répétée correspond à l'intensité relative à 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, et 100% de  $\dot{V}O_{2max}$ ) et *l'effet groupe  $\times$  exercice*. Le modèle linéaire mixte est une extension de l'analyse de la variance classique qui permet de prendre en compte, à la fois, des effets fixes et des effets aléatoires. Cette distinction entre effets fixes et effets aléatoires permet d'effectuer des inférences plus précises. Le choix du modèle de covariance est basé sur le Critère d'Information d'Akaike. L'influence de chaque résultat individuel dans le résultat général est étudiée grâce à la distance Cook.

Si nous observons un effet ou une interaction significative, nous réalisons un test *post-hoc* de Bonferroni pour examiner les différences spécifiques deux à deux.

Les corrélations sont étudiées grâce au  $p$  de Pearson. Les analyses sont considérées comme significatives pour un  $P < 0,05$ .

## RESULTATS ET DISCUSSIONS

### **Etude 1. Effets du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'apport d'oxygène et sa libération au niveau musculaire à l'exercice maximal chez des sujets diabétiques de type 1 et ses répercussions sur l'aptitude physique aérobie**

Tagougui S, Leclair E, Fontaine F, Matran R, Marais G, Aucouturier J, Descatoire A, Vambergue A, Oussaidene K, Baquet G, Heyman E

#### **Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly-controlled type 1 diabetes**

Publié dans *Medicine & Science in Sports & Exercise*

### Introduction

De nombreuses études mettent en évidence une corrélation inverse entre le niveau d'HbA<sub>1c</sub> et l'aptitude physique aérobie (51,56,57,110). Toutefois, dans ces études, les patients inclus présentent parfois des complications micro- ou macrovasculaires (51,56), ou l'absence éventuelle de celles-ci n'était pas précisée dans les critères d'inclusion des patients (57,110). Ainsi, il a été suggéré que la relation entre l'HbA<sub>1c</sub> et l'aptitude physique aérobie pourrait simplement résulter des complications diabétiques puisqu'un taux d'HbA<sub>1c</sub> élevé constitue le reflet d'un mauvais contrôle glycémique à long terme lequel est impliqué dans la genèse des complications diabétiques. Ces complications peuvent altérer in fine le fonctionnement des organes (poumons, cœur, vaisseaux sanguins...) (285,286) altérant ainsi les capacités d'adaptation à l'exercice du patient DT1. Néanmoins, cette relation inverse entre l'HbA<sub>1c</sub> et l'aptitude physique aérobie a aussi été décrite chez des patients DT1 indemnes de complications micro et macrovasculaires (65).

A côté de l'effet indirect de l'HbA<sub>1c</sub> sur l'aptitude physique via les présences possibles des complications micro et macrovasculaires, l'HbA<sub>1c</sub> pourrait donc jouer un rôle direct sur la  $\dot{V}O_{2max}$  (consommation maximale d'oxygène). Le rôle fondamental de l'hémoglobine étant de transporter l'oxygène (O<sub>2</sub>) jusqu'aux tissus, on peut se demander si la glycation de l'hémoglobine va perturber cette fonction, altérant alors le transport artériel de l'O<sub>2</sub> (qui dépend de la diffusion alveolo-capillaire et du débit cardiaque) et l'oxygénation musculaire, et au final diminuant la  $\dot{V}O_{2max}$ .

Ainsi, l'objectif principal de notre étude est de comprendre l'impact des niveaux d'HbA<sub>1c</sub> sur la  $\dot{V}O_{2max}$  chez l'adulte DT1 indemne de complications micro et macrovasculaires.

Notre hypothèse est que la glycation de l'hémoglobine a un effet direct sur l'aptitude physique aérobie des patients DT1 en l'absence de toutes complications micro et/ou macrovasculaires. Cet effet pourrait passer par d'éventuelles altérations de différents étages de la cascade de l'O<sub>2</sub>, à savoir la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'O<sub>2</sub>, la perfusion locale musculaire et la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau musculaire

### Matériels & méthodes (rappel)

Onze adultes DT1 avec un contrôle glycémique adéquat (DT1-A) (HbA<sub>1c</sub> < 7,0 %) et 12 adultes DT1 avec un mauvais contrôle glycémique (DT1-M) (HbA<sub>1c</sub> > 8,0 %), tous indemnes de complications micro et macrovasculaires et 23 sujets contrôles sains (11 CON-A et 12 CON-M) appariés au niveau de l'âge, du sexe, de la composition corporelle (DEXA) et au niveau d'activité physique (port d'un accéléromètre sur une semaine) ont participé à l'étude 1.

Ci-dessous les principales mesures réalisées pour cette étude.

	Mesures non invasives			Mesures sanguines	
	Diffusion alvéolo-capillaire *	Echanges gazeux**	NIRS-musculaire (Vaste latéral droit)**	Sang capillaire artérialisé**	Sang veineux**
<b>Variables mesurées</b>	DLCO, DLNO, Dm, Vc et KCO	$\dot{V}O_{2max}$ , QR	HHb, HbO <sub>2</sub> , Hb <sub>tot</sub>	PaCO <sub>2</sub> , PaO <sub>2</sub> , SaO <sub>2</sub> , Hb. → CaO <sub>2</sub>	2,3DPG Insuline, glucose

\* Cette mesure est réalisée au repos avant l'épreuve d'effort ; \*\* Mesures réalisés en continu ou au repos et à l'effort maximal lors d'une épreuve d'effort triangulaire maximale ; **DLCO**, Capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone ; **DLNO**, Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique ; **Dm**, Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ; **Vc**, Volume capillaire pulmonaire ; **KCO**, Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA ;  **$\dot{V}O_{2max}$** , Consommation maximale d'oxygène ; **QR**, Quotient respiratoire ; **Hb<sub>tot</sub>**, Hémoglobine totale ; **HbO<sub>2</sub>**, Oxyhémoglobine ; **HHb**, Désoxyhémoglobine ; **PaCO<sub>2</sub>**, Pression partielle en dioxyde de carbone ; **PaO<sub>2</sub>**, Pression partielle en oxygène ; **SaO<sub>2</sub>**, Saturation artérielle en oxygène ; **Hb**, Hémoglobine ; **CaO<sub>2</sub>**, Contenu artériel en oxygène ; **2,3-DPG**, 2,3-diphosphoglycerate érythrocytaire.

## Résultats

Dans cette partie, nous avons trouvé les mêmes résultats lorsque les femmes étaient exclues des analyses statistiques. Nous avons également obtenu les mêmes résultats en exprimant les paramètres NIRS ( $Hb_{tot}$ ,  $HbO_2$  et  $HHb$ ) en fonction du pourcentage de la consommation maximale d'oxygène ou bien en fonction de la puissance absolue (*Tableau 16*).

### *Caractéristiques des sujets inclus (Tableau 12)*

Les données démographiques et du niveau d'activité physique des sujets sont présentés dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 12. Caractéristiques démographiques des sujets inclus**

	CON-A	DT1-A	CON-M	DT1-M
<b>Données anthropométriques et démographiques</b>				
N (Homme/Femme)	11 (11/0)	11 (11/0)	12 (7/5)	12 (7/5)
Age (ans)	25.9±5.6	27.1±6.1	26.2±5.0	25.5±7.3
Tabagisme (Fumeur/Non-fumeur)	1/10	1/10	2/10	2/10
IMC ( $kg \cdot m^{-2}$ )	23.5±2.5	23.4±3.0	22.9±1.8	23.1±1.8
Masse grasse (%)	15.5±3.8	16.7±5.5	19.6±5.8	20.0±7.5
Masse grasse de la jambe droite (%)	20.5±7.8	20.9±7.7	23.8±9.0	23.6±9.7
Masse maigre de la jambe droite (Kg)	9.78±1.86	9.74±1.37	9.98±1.62	9.14±2.48
Plis cutanés au niveau du vaste latéral (mm)	10.67 ± 2.32	9.86 ± 3.19	11.57 ± 2.52	10.27 ± 2.76
Cir Taille/Cir Hanche	0.84 ± 0.04	0.83 ± 0.06	0.85 ± 0.05	0.82 ± 0.04
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.5±0.2	6.6±0.7**	5.3±0.2	9.1±0.7***
Durée du diabète (ans)		4.5±3.6		10.9±3.4
Apport d'insuline (IMI/ PSCI)		9/2		8/4
Dose d'insuline (unité. $kg^{-1} \cdot j^{-1}$ )		0.51±0.16 <sup>††</sup>		0.77±0.13
<b>Niveau d'activité physique</b>				
<b>Accélérométrie (min/jour)</b>				
Intensité légère + modérée + sévère	182.5±49.9	189.4±76.2	233.4±70.2	207.1±76.5
<b>Questionnaire MAQ</b>				
MET-heure/semaine	26.9±16.6	21.2±17.3	25.5 ±9.2	31.9±12.4
<b>Habitudes alimentaires</b>				
Apport énergétique total (AET) (KJ. $kg^{-1} \cdot jour^{-1}$ )	143.3±34.1	134.5±32.2	123.6±30.6	120.4±26.3
Protéines (%AET)	16.1±3.3	16.3±2.3	15.5±3.6	14.9±2.6

Lipides (% AET)	34.5±4.7	33.8±4.2	34.7±4.0	32.9±8.4
Rapport lipides polyinsaturés/saturés	0.4±0.2	0.3±0.1	0.4±0.1	0.4±0.2
Cholestérol (mg.jour <sup>-1</sup> )	303.7±135.4	363.6±142.5	286.6±148.8	287.5±122.6
Glucides (% AET)	45.8±7.2	47.0±3.6	46.6±5.5	48.6±7.6
Glucides à index glycémique élevé (% AET)	19.8±4.2	15.1±5.5	17.3±4.9	16.7±5.1

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M ; **IMC**, Indice de masse corporelle, **Cir**, circonférence ; **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine glyquée ; **PSCI**, Perfusion sous-cutanée continue d'insuline ; **IMI**, Injections multiples d'insuline ; **MET**, Equivalent métabolique. \*significativement différent du groupe CON respectif (test de Wilcoxon) \**P* <0.05, \*\**P* <0.01, \*\*\**P* <0.001. ‡ significativement différent de DT1-M, ‡‡ *P* < 0.01.

### Consommation maximale d'oxygène (Tableau 13)

Après vérification des critères de maximalités pour chaque sujet, il apparaît que tous les sujets ont atteint leur maximum.

La  $\dot{V}O_{2max}$  est inférieure chez les DT1-M alors que ces derniers présentent un niveau d'activité physique comparable aux CON-M. Les DT1-M présentent les mêmes valeurs de fréquences cardiaques obtenues à l'épuisement. Aucune différence significative de  $\dot{V}O_{2max}$  n'est observée entre DT1-A et CON-A.

**Tableau 13. Aptitude physique aérobie**

	CON-A	DT1-A	CON-M	DT1-M
$\dot{V}O_{2max}$ (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	43.0±7.8	40.9±9.3	41.2±7.2	34.6±7.2*
FC <sub>max</sub> (bpm)	190.6±8.8	191.6±12.3	189.4±11.5	185.9±12.2
QR <sub>max</sub>	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.2±0.1*
Lactatémie max (mM)	13.6±4.7	12.7±2.5	11.9±4.2	13.6 ±2.2
Evaluation de l'effort perçu au max (Borg)	19.1±0.8	18.8±0.9	18.8±0.6	19.1±0.9

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, groupe contrôle apparié à DT1-M ;  $\dot{V}O_{2max}$ , Consommation maximale d'oxygène, **Max**, Valeur prise à l'épuisement à la fin de l'exercice incrémental ; **FC**, Fréquence cardiaque ; **QR**, Quotient respiratoire. \*significativement différent du groupe CON respectif (test de Wilcoxon) \**P* <0.05.



**Diffusion alvéolo-capillaire (au repos) (Tableau 14)**

Même si les valeurs sont légèrement plus faibles chez les patients diabétiques, aucune différence n'est notée concernant les paramètres de diffusion alvéolo-capillaire (DLCO, DLNO, Dm, Vc et KCO) entre les 2 groupes DT1 et leurs contrôles sains respectifs.

**Tableau 14. Diffusion alvéolo-capillaire de repos**

	CON-A	DT1-A	CON-M	DT1-M
DLCO (ml/min/mmHg)	34.2±5.2	33.9±8.5	33.7±6.3	32.1±6.7
DLNO (ml/min/mmHg)	175.1±32.1	168.8±24.8	177.4±35.1	164.8±25.3
Dm (ml/min/mmHg)	90.9±37.9	85.8±10.9	89.7±35.1	83.6±12.8
V <sub>c</sub> (ml)	98.5±19.4	94.5±20.1	96.7±20.4	90.8±22.5
KCO	4.50±0.74	4.68±0.86	4.48±0.13	4.86±0.80

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, groupe contrôle apparié à DT1-M ; **DLCO**, Capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone ; **DLNO**, Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique ; **Dm**, Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ; **Vc**, Volume capillaire pulmonaire ; **KCO**, coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA .

**Transport artériel de l'oxygène (Tableau 15)**

Le contenu artériel en O<sub>2</sub> (CaO<sub>2</sub>) ainsi que ses composants (Hb, SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>) ne diffèrent pas significativement entre les patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique et leur groupe contrôle au repos et à l'épuisement. Par contre, les patients diabétiques qui présentent un contrôle glycémique adéquat affichent un CaO<sub>2</sub> plus élevé en comparaison avec le groupe CON-A. Ceci peut s'expliquer par une hémococoncentration plus importante chez les DT1-A.

Le pouls d'oxygène est comparable entre les 2 groupes de diabétiques et les groupes contrôles.

**Tableau 15. Transport artériel d'oxygène**

	CON-A	DT1-A	ANOVA : effets Principaux	CON-M	DT1-M	ANOVA : effets Principaux
<b>Pouls d'oxygène (mL/batt)</b>						
Repos	4.9±1.7	4.5±1.6	Exercice: <i>P</i> <0.001	4.7±1.7	4.8±2.1	Exercice: <i>P</i> <0.001
Max	16.6±3.1	16.0±3.4	Groupe: NS Interaction: NS	15.1±3.7	13.6±3.7	Groupe: NS Interaction: NS
<b>Pression partielle en oxygène (mmHg)</b>						
Repos	97.6±8.2	97.9±13.5	Exercice : <i>P</i> <0.01	98.7±9.7	90.9±7.6	Exercice: <i>P</i> <0.01
Max	107.0±13.2 <sup>†</sup>	102.4±12.9	Groupe: NS Interaction: NS	105.8±6.9 <sup>†</sup>	103.4±14.2 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS

<b>Saturation artérielle en oxygène (%)</b>						
Repos	97.9±0.6	98.2±1.0	Exercice: $P < 0.05$	98.5±0.5	97.9±1.3	Exercice: $P < 0.01$
Max	97.2±1.8	97.0±1.1 <sup>†</sup>	Groupe: NS Interaction: NS	97.3±0.6 <sup>††</sup>	97.4±0.7	Groupe: NS Interaction: NS
<b>Concentration d'hémoglobine (g/dL)</b>						
Repos	15.0±0.7	15.8±1.1	Exercice: $P < 0.0001$	14.0±1.7	14.6±1.4	Exercice: $P < 0.01$
Max	16.0±0.8	17.3±1.9	Groupe: $P < 0.05$ Interaction: NS	15.0±1.9	15.8±1.3 <sup>†</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<b>Contenu artériel en oxygène (mL.100 mL<sup>-1</sup>)</b>						
Repos	20.4±1.0	21.6±1.6	Exercice: $P < 0.0001$	19.2±2.3	19.9±2.0	Exercice: $P < 0.01$
Max	21.8±1.2	23.4±2.6 <sup>†</sup>	Groupe: $P < 0.05$ Interaction: NS	20.3±2.4	21.4±1.7 <sup>†</sup>	Groupe: NS Interaction: NS

Moyenne  $\pm$  SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M ; **Repos**, Valeur prise au repos avant le début de l'exercice incrémental ; **Max**, Valeur prise à l'épuisement à la fin de l'exercice incrémental. Principaux effets d'ANOVA: **Exercice**, Effet exercice; **Groupe**, Effet groupe; **Interaction**, Interaction exercice  $\times$  groupe. Modèle mixte ANOVA post-hoc: <sup>†</sup> valeur significativement différente de la valeur de repos, <sup>†</sup>  $P < 0.05$ , <sup>†††</sup>  $P < 0.001$ .

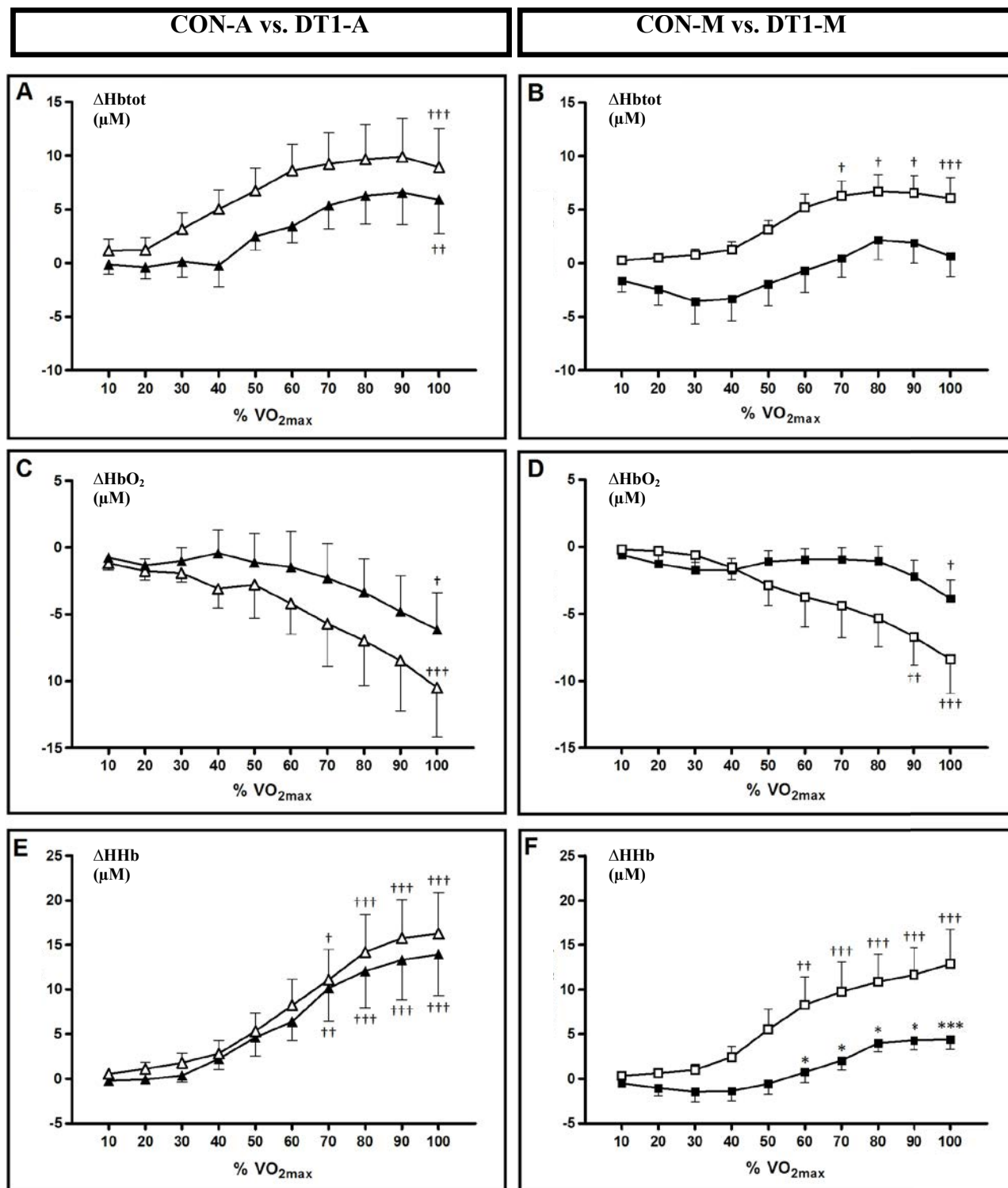
### ***Hémodynamique et oxygénation musculaire au cours de l'exercice maximal***

Durant l'exercice incrémental, nous observons un niveau de  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  significativement plus faible dans le groupe DT1-M en comparaison avec le groupe CON-M, alors qu'aucune différence significative n'apparaît entre le groupe DT1-A et le groupe CON-A (*Tableau 16 ; Figure 16*).

$\Delta\text{HbO}_2$  diminue significativement avec l'augmentation d'intensité de l'exercice dans le groupe DT1-M en comparaison avec le groupe CON-M, alors qu'aucune différence intergroupes n'est observée entre ces 2 groupes (*Tableau 16 ; Figure 16*).

$\Delta\text{HHb}$  augmente de façon significative durant l'exercice chez les 2 groupes de diabétiques et leurs groupes contrôles. Cependant, les niveaux de  $\Delta\text{HHb}$  ainsi que son augmentation sont plus faibles dans le groupe DT1-M en comparaison au groupe CON-M (*Tableau 16*), en particulier aux intensités supérieures à 60% de  $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$  (*Figure. 16*). En revanche, il n'y a pas de différences de  $\Delta\text{HHb}$  entre DT1-A et CON-A (*Tableau 16*).

Figure 16. Réponse des paramètres de la NIRS enregistrés au cours d'un exercice incrémental maximal au niveau du vaste latéral droit



Moyenne  $\pm$  SE ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M; CON-A (triangle blanc), DT1-A (triangle noir), CON-M (carré blanc) et DT1-M (carré noir), réponse de  $\Delta Hb_{tot}$  (A et B), réponse de  $\Delta HbO_2$  (C et D), réponse de  $\Delta HHb$  (E et F), Les effets Post-

hoc: Effet groupe, significativement différent du groupe CON respectif, \*  $P < 0.05$ , \*\*\*  $P < 0.01$ ; Effet exercice: significativement différent de la valeur de repos ( $\dagger P < 0.05$ ,  $\dagger\dagger P < 0.01$ ,  $\dagger\dagger\dagger P < 0.001$ ).

**Tableau 16. Les effets ANOVA des paramètres NIRS**

Variable	CON-A vs. DT1-A		CON-M vs. DT1-M	
	ANOVA : Effets	ANOVA : Effets	ANOVA : Effets	ANOVA : Effets
	Principaux (Intensités relatives)	Principaux (Intensités absolues)	Principaux (Intensités relatives)	Principaux (Intensités absolues)
$\Delta Hb_{tot}$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.0001$
	Groupe: NS	Groupe: NS	Groupe: $P < 0.01$	Groupe: $P < 0.01$
	Interaction: NS	Interaction: NS	Interaction: NS	Interaction: NS
$\Delta HbO_2$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.05$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.05$
	Groupe: NS	Groupe: NS	Groupe: NS	Groupe: NS
	Interaction: NS	Interaction: NS	Interaction: $P < 0.001$	Interaction: $P < 0.0001$
$\Delta HHb$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.0001$	Exercice: $P < 0.0001$
	Groupe: NS	Groupe: NS	Groupe: $P < 0.0001$	Groupe: $P < 0.01$
	Interaction: NS	Interaction: NS	Interaction: $P < 0.01$	Interaction: $P < 0.01$

**DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M ;  $\Delta Hb_{tot}$ , Hémoglobine totale ;  $\Delta HbO_2$ , Oxyhémoglobine ;  $\Delta HHb$ , Désoxyhémoglobine. Les effets ANOVA : **Exercice**, Effet exercice ; **Group**, Effet groupe ; **Interaction**, Interaction Exercice  $\times$  groupe. Intensités relatives : Les paramètres NIRS sont exprimés en fonction du pourcentage de  $\dot{V}O_{2max}$  ; Intensités absolues : Les paramètres NIRS sont exprimés en fonction de la puissance absolue.

### ***Facteurs qui peuvent influencer la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine***

Le niveau de  $HbA_{1c}$  est significativement plus élevé dans le groupe DT1-M par rapport aux groupes suivants : CON-M et DT1-A (*Tableau 12*).

Nous notons aucune différence significative de 2,3-DPG érythrocytaires et du pH au cours de l'exercice entre les groupes de DT1 et leurs groupes de sujets contrôles sains respectifs. Néanmoins,  $PaCO_2$  est plus élevé dans le groupe DT1-M en comparaison avec le groupe CON-M (*Tableau 17*).

**Tableau 17. Paramètres pouvant influencer la dissociation de l'oxyhémoglobine durant l'exercice incrémental**

	CON-A	DT1-A	ANOVA : effets Principaux	CON-M	DT1-M	ANOVA : effets Principaux
<b>pH</b>						
Repos	7.41±0.02	7.40±0.04	Exercice: $P < 0.0001$	7.42±0.02	7.42±0.01	Exercice: $P < 0.0001$
Max	7.27±0.09 <sup>†††</sup>	7.25±0.03 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS	7.26±0.06 <sup>†††</sup>	7.26±0.03 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<b>Pression partielle en dioxyde de carbone (mmHg)</b>						
Repos	39.3±2.3	39.2±2.0	Exercice: $P < 0.0001$	36.2±4.0	39.0±2.7	Exercice: $P < 0.0001$
Max	31.1±4.4 <sup>†††</sup>	29.9±2.4 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS	29.6±3.0 <sup>†††</sup>	31.7±3.8 <sup>†††</sup>	Groupe: $P < 0.01$ Interaction: NS
<b>2,3-diphosphoglycerate érythrocytaire (mmol/ml d'érythrocytes)</b>						
Repos	3.32±0.9	3.97±0.5	Exercice: NS	3.50±0.7	3.69±0.9	Exercice: NS
Max	3.56±1.0	3.97±0.6	Groupe: NS Interaction: NS	3.64±0.7	4.00±0.9	Groupe: NS Interaction: NS

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M ; **Repos**, Valeur prise au repos avant le début de l'exercice incrémental ; **Max**, Valeur prise à l'épuisement à la fin de l'exercice incrémental. Principaux effets d'ANOVA : exercice, effet exercice ; Groupe, effet groupe ; Interaction, interaction exercice × groupe. Modèle mixte ANOVA post-hoc: † valeur significativement différente de la valeur de repos, †††  $P < 0,001$ .

### ***Facteurs qui peuvent influencer l'hémodynamique musculaire (Tableau 18)***

Les concentrations plasmatiques de glucose augmentent pendant l'exercice chez tous les groupes avec des concentrations plus élevées à l'exercice maximal chez les DT1-M. Aucun des patients DT1 n'a fait d'hypoglycémie pendant l'exercice.

L'insulinémie ne diffère pas entre les patients DT1 et les groupes de sujets contrôles au cours de l'exercice. Cependant, la variabilité intra-individuelle est plus importante chez les patients DT1 par rapport aux sujets contrôles sains.

Tableau 18. Facteurs pouvant influencer l'hémodynamique musculaire durant l'exercice incrémental

	CON-A	DT1-A	ANOVA : effets Principaux	CON-M	DT1-M	ANOVA : effets Principaux
<b>Glucose plasmatique (mmol/L)</b>						
Repos	5.2±0.5	6.87±1.9	Exercice: $P < 0.01$	5.3±0.9	7.2±3.2	Exercice: $P < 0.0001$
Max	6.8±1.3 <sup>†</sup>	7.52±1.6	Groupe: $P=0.052$ Interaction: NS	6.2±0.8	8.8±2.4 <sup>††*</sup>	Groupe: $P < 0.01$ Interaction: NS
<b>Insuline libre (mUI.L<sup>-1</sup>)</b>						
Repos	11.4±4.2	21.5±17.6	Exercice: NS Groupe: NS	14.3±4.6	28.0±30.4	Exercice: NS Groupe: NS
Max	11.3±4.4	18.9±11.7	Interaction: NS	13.5±11.5	35.8±43.5	Interaction: NS

Moyenne  $\pm$  SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M ; **Repos**, Valeur prise au repos avant le début de l'exercice incrémental ; **Max**, Valeur prise à l'épuisement à la fin de l'exercice incrémental. Principaux effets d'ANOVA : exercice, effet exercice ; Groupe, effet groupe ; Interaction, interaction exercice  $\times$  groupe. Modèle mixte ANOVA post-hoc: \* significativement différent de leur groupe CON respectif \*  $P < 0,05$ , \*\*  $P < 0,01$ ; <sup>†</sup> valeur significativement différente de la valeur de repos, <sup>††</sup>  $P < 0,05$  <sup>†††</sup>  $P < 0,01$ .

### Corrélations entre les différents paramètres mesurés

Nous notons une corrélation positive entre  $\dot{V}O_{2\max}$  et  $\Delta\text{HHb}$  à l'exercice maximal chez tous les patients diabétiques (DT1-A et DT1-M) ( $r = 0,54$  ;  $p < 0,01$ ).

Chez tous les patients diabétiques (DT1-A et DT1-M) la DLCO ( $r = 0,56$  ;  $p < 0,05$ ), la DLNO ( $r = 0,57$  ;  $p < 0,05$ ), la Dm ( $r = 0,57$  ;  $p < 0,05$ ) et la Vc ( $r = 0,55$  ;  $p < 0,05$ ) sont corrélées avec  $\dot{V}O_{2\max}$ .

Aussi, chez tous les sujets contrôles (CON-A et CON-M) la DLCO ( $r = 0,79$  ;  $p < 0,05$ ), la DLNO ( $r = 0,63$  ;  $p < 0,05$ ), la Dm ( $r = 0,64$  ;  $p < 0,05$ ) et la Vc ( $r = 0,76$  ;  $p < 0,05$ ) sont corrélées avec la puissance maximale aérobie.

## Discussion

Nous avons conçu notre étude afin d'étudier l'effet de l'HbA<sub>1c</sub>, chez les patients DT1, sur les différents étages de la cascade de l'O<sub>2</sub> (incluant la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'O<sub>2</sub>, la perfusion locale musculaire et la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau musculaire) à l'exercice maximal et ses répercussions sur l'aptitude physique aérobie. Nos résultats montrent que les patients diabétiques dont le contrôle glycémique est mauvais (HbA<sub>1c</sub> >8%) mais qui ne présentent aucune complication micro et/ou macrovasculaire détectable par les

tests cliniques, présentent une faible aptitude physique aérobie ainsi qu'une réduction du volume sanguin régional (reflété par le niveau de  $\Delta Hb_{tot}$ ) au niveau du muscle vaste latéral actif lors de cet exercice de pédalage. Ces patients présentent également une moindre augmentation de  $\Delta HHb$  au niveau du vaste latéral notamment aux intensités proches de l'exercice maximal. Toutefois, indépendamment de leur niveau d' $HbA_{1c}$ , les patients diabétiques de type 1 disposent d'une diffusion alvéolo-capillaire ainsi que d'un transport artériel d'oxygène adéquat.

Ces résultats sont d'autant plus pertinents puisque c'est la première étude *in vivo* qui évalue toutes les étapes du transport d'oxygène (la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'oxygène, la perfusion musculaire locale et la libération d' $O_2$  au niveau musculaire) au cours d'un exercice maximal (à l'exception de la diffusion alvéolo-capillaire qui est réalisée au repos) chez les patients atteints de diabète de type 1. De plus, dans la présente étude, les patients sont divisés en deux groupes en fonction du niveau de l' $HbA_{1c}$  (<7% et >8%). Tous les patients sont indemnes de complications micro et macrovasculaires. Enfin, les patients DT1 inclus sont strictement appariés avec les sujets sains sur des paramètres démographiques et anthropométriques habituels et aussi en fonction de leur niveau exact d'activité physique (287) (à savoir le port d'accéléromètre sur sept jours et l'utilisation du questionnaire MAQ). Ceci représente encore un atout pour notre étude puisque le niveau d'activité physique peut avoir un impact important sur l'aptitude physique aérobie (66,257), sur la diffusion alvéolo-capillaire (57) et sur le transport artériel de l' $O_2$  à l'exercice maximal (255). L'absence d'appariement sur le niveau d'activité physique peut d'ailleurs expliquer certaines divergences concernant le niveau d'aptitude physique aérobie chez les patients diabétiques de type 1 rapportées dans la littérature.

### **Aptitude physique aérobie**

Bien que les patients DT1 qui présentent un mauvais contrôle glycémique soient physiquement actifs (une moyenne de  $41,3 \pm 23,4$  minutes d'activités modérées et vigoureuses par jour), ces derniers affichent un niveau d'aptitude physique aérobie ( $\dot{V}O_{2max} = 34,6 \pm 7,2$  mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>) comparable à des niveaux généralement observés chez les sujets inactifs (288). Cette inaptitude physique relative constitue un facteur de risques de maladies cardiovasculaires au long terme (52).

Le résultat d'une faible aptitude physique aérobie chez les patients DT1 mal équilibrés par rapport aux sujets contrôles sains est en accord avec plusieurs études de la littérature (56,110). Toutefois, dans ces études, certains patients inclus présentent sans doute des

complications micro et/ou macrovasculaires (56). Ainsi, en plus de l'effet indirect de l'HbA<sub>1c</sub> sur l'aptitude physique aérobie, par la présence de complications induites par l'hyperglycémie chronique, nos résultats mettent en évidence la possibilité d'un impact direct des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sur la  $\dot{V}O_{2max}$ . Les mécanismes sous-jacents à cette relation pourraient impliquer l'apport de l'O<sub>2</sub> (dépendant de la diffusion de l'O<sub>2</sub> par la barrière alvéolo-capillaire, du transport artériel d'O<sub>2</sub> et de la perfusion musculaire) et/ou sa libération au niveau des muscles actifs. Nous avons donc étudié ces différentes étapes du transport de l'oxygène vers les muscles, qui représentent des déterminants majeurs de la  $\dot{V}O_{2max}$  (289,290).

### **La capacité du transport de l'oxygène chez les patients et leurs témoins**

La capacité du transport artériel en oxygène dépend de deux facteurs principaux. Le premier est la capacité des poumons à oxygéner le sang lors de son passage à travers le réseau capillaire pulmonaire (diffusion alvéolo-capillaire) et le second est le transport artériel de l'O<sub>2</sub> (272) qui dépend à son tour du débit cardiaque déterminé par le produit du volume d'éjection systolique (reflété par le pouls d'oxygène) et la fréquence cardiaque.

#### ***Diffusion alvéolo-capillaire***

Les patients DT1 inclus dans la présente étude, qu'ils soient bien équilibrés ou mal équilibrés présentent une diffusion alvéolo-capillaire de repos (observée grâce aux paramètres suivants : DLCO, DLNO, Dm, Vc et KCO) comparable à celle des sujets contrôles sains. En outre, aucune corrélation significative n'est établie entre l'HbA<sub>1c</sub> et les paramètres liés à la diffusion pulmonaire. Ces résultats sont en accord avec plusieurs études qui trouvent une diffusion alvéolo-capillaire comparable entre les patients DT1 et des sujets sains (62,100). En revanche, d'autres études observent une altération de la fonction pulmonaire chez les patients DT1 (56,57,98,99). Toutefois, les patients inclus dans ces études présentent parfois des complications microvasculaires (98,99) ce qui peut se répercuter négativement sur la fonction pulmonaire. Etant donné que nous avons bien pris le soin de recruter des patients DT1 indemnes de toutes complications micro et macrovasculaires, ceci peut expliquer, en partie, l'absence de différences d'altération de la diffusion alvéolo-capillaire. Cependant, le fait d'avoir testé la diffusion alvéolo-capillaire uniquement au repos avant l'épreuve d'effort et non à l'exercice maximal peut aussi expliquer l'absence d'altération de diffusion alvéolo-capillaire dans notre étude. En effet, l'évaluation de la diffusion alvéolo-capillaire à l'exercice peut mettre les capillaires pulmonaires en situation de besoin maximal d'oxygène et par conséquent permettre de détecter des problèmes liés à la diffusion alvéolo-capillaire de manière précoce (56,57). Ces



dernières études montrent que la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ainsi que le volume capillaire pulmonaire sont moins importants à l'exercice maximal chez les sujets DT1 par rapport aux sujets contrôles alors qu'il n'y a pas de différences au repos.

### *Transport artériel de l'oxygène*

La capacité du transport artériel en oxygène dépend de la diffusion alvéolo-capillaire qui est comparable entre les patients DT1 et les sujets contrôles sains. Le transport d'O<sub>2</sub> dépend également du débit cardiaque qui est déterminé par le produit du volume d'éjection systolique (reflété par le pouls d'O<sub>2</sub> (291)) et la fréquence cardiaque.

Nos résultats prouvent que le contenu artériel en O<sub>2</sub> à l'exercice maximal est comparable entre les patients DT1 présentant un mauvais contrôle glycémique et leurs contrôles sains. Ceci suggère que l'augmentation du débit sanguin au niveau de la barrière alvéolo-capillaire causée par une augmentation de l'intensité de l'exercice ne met pas en exergue d'éventuelles altérations microvasculaires chez les patients DT1 affectant ainsi le transport artériel d'O<sub>2</sub>. En accord avec nos résultats, Wanke et coll.(61) montrent que les patients atteints de diabète de type 1 et ne présentant pas de maladie pulmonaire disposent d'une différence alvéolo-artérielle normale à des puissances comparables durant l'exercice.

Néanmoins, il a été montré que l'estimation du débit cardiaque à partir du pouls d'O<sub>2</sub> est moins précise chez les sujets sédentaires par rapport aux sujets entraînés (291). Dans la présente étude, étant donné que le niveau de pratique d'activité physique chez les patients DT1 et les sujets contrôles est hétérogène, notre estimation du débit cardiaque via le pouls d'O<sub>2</sub> pourrait être faussée. Par ailleurs, il a été montré, chez des patients DT1, une altération de la fonction cardiaque (observée sur le ventricule gauche grâce à une ventriculographie isotopique) durant un exercice incrémental maximal (292). Néanmoins, dans cette étude, les patients DT1 présentent des complications microvasculaires. Or, de nombreuses études mettent en évidence une relation entre les complications microvasculaires et l'altération de la fonction cardiaque (293,294).

Rappelons que dans la présente étude, tous les patients DT1 sont indemnes de toutes complications micro et/ou macrovasculaires expliquant, en partie, leur débit cardiaque normal à l'exercice maximal. Cependant, Baum et coll.(295) observent une altération du débit cardiaque (mesuré par échocardiographie) à l'exercice maximal chez des adolescents DT1 qui ne présentent aucunes complications microvasculaires. Ainsi, nos résultats concernant le débit

cardiaque estimé par le pouls d'O<sub>2</sub> sont à prendre avec précautions puisque, contrairement à l'étude de Baum et coll.(295), nous ne trouvons pas d'altération du débit cardiaque à l'exercice maximal chez les patients DT1 indemnes des complications micro et/ou macrovasculaires.

### **Volume sanguin régional au niveau du muscle actif**

$\Delta Hb_{tot}$  reflète le volume sanguin musculaire dans la zone en question (196). Par conséquent, l'augmentation importante de  $\Delta Hb_{tot}$  observée chez les 2 groupes de sujets sains et le groupe de patients DT1 présentant un contrôle glycémique adéquat est en accord avec l'augmentation de la perfusion musculaire, habituellement observée avec l'augmentation de l'intensité d'exercice (194).

Toutefois, les patients DT1 qui présentent un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> ont une  $\Delta Hb_{tot}$  nettement inférieure à celle observée dans le groupe contrôle. Nos résultats sont en accord avec l'étude de Pichler et coll. (121). Ces derniers montrent chez des enfants et adolescents atteints de diabète de type 1 présentant un mauvais contrôle glycémique (moyenne de HbA<sub>1c</sub> = 9,2 ± 1,8 (SD) % ), une  $\Delta Hb_{tot}$  inférieure au niveau de l'avant-bras en réponse à des épreuves d'occlusion-reperfusion veineuse (4 occlusions de 20 secondes espacées par une période de repos de 40 secondes) suite à un exercice sous-maximal de courte durée au niveau local (à savoir 1 minute de flexion-extension du poignet).

Notre étude suggère que même en l'absence d'un stress pré-conditionné telle que l'occlusion veineuse, l'effet physiologique de l'exercice maximal est suffisant pour mettre en exergue une altération de la perfusion musculaire chez les patients dont le contrôle glycémique est inadéquat. Cette altération pourrait être le signe d'une dysfonction endothéliale (296) et/ou d'altérations fonctionnelles de la microcirculation (296) qui peuvent se manifester, à cause de l'hyperglycémie chronique (297), avant même l'apparition des complications microvasculaires à l'état clinique (298). En effet, l'hyperglycémie induit une modification de l'activité procoagulante en activant les facteurs de coagulation, une production accrue de vasoconstricteurs comme l'endothéline et une formation de radicaux libres de l'O<sub>2</sub> (19). Ces radicaux libres de l'O<sub>2</sub> peuvent contribuer en partie au dysfonctionnement endothélial (296).

Notons que, à côté du mauvais contrôle glycémique, la durée du diabète peut être un facteur favorisant les altérations microvasculaires sub-cliniques, telles que mises en évidence dans notre étude. En effet, les patients DT1 qui ont un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> présentent une durée de diabète plus longue que les patients DT1 qui présentent un contrôle glycémique adéquat.

Afin d'expliquer la diminution de la perfusion musculaire locale (reflétée par  $\Delta Hb_{tot}$ ), nous avons aussi mesuré les concentrations de glucose et d'insuline compte tenu de leurs effets possibles sur la vasodilatation locale périphérique.

En effet, des études mettent en évidence l'effet de l'insuline circulant dans le sang sur la vasodilatation endothélium-dépendante au niveau du muscle actif chez les patients DT1 (297). Dans la présente étude, les niveaux d'insuline libres ne sont pas significativement différents entre les groupes DT1 et CON. Néanmoins, la variabilité intra-individuelle est plus importante chez les patients DT1 par rapport aux sujets contrôles sains. Ceci illustre la fluctuation importante de l'insuline au niveau périphérique en réponse à l'insulinothérapie dépendant, en partie, du degré d'insulino-résistance périphérique dont peuvent souffrir les patients DT1 (149). Par ailleurs, la perfusion musculaire et le recrutement microvasculaire, qui conditionnent l'apport en glucose aux cellules musculaires, sont tous les deux activés par l'insuline et peuvent aussi être réduits significativement en cas d'insulino-résistance (299). Ainsi, en plus de l'effet délétère de l'hyperglycémie chronique, l'insulino-résistance qui est probablement présente chez les sujets DT1-M peut être à l'origine de l'altération de la perfusion musculaire observée grâce au faible niveau d' $\Delta Hb_{tot}$ .

Par ailleurs, Giugliano et coll. (300), en provoquant une hyperglycémie aiguë (15 mM), observent une diminution du débit sanguin musculaire après 30 minutes au niveau de l'artère fémorale chez des sujets sains. De même, Williams et coll. (301), au bout de 6 h d'hyperglycémie (16,7 mM), observent une atténuation de la perfusion musculaire au niveau de l'avant bras. Dans la présente étude, nous observons une hyperglycémie aiguë à l'exercice maximal chez seulement 2 parmi les 12 patients DT1-M (glycémies de 10,7 et 13,0 mM). Ainsi, nous suggérons que l'hyperglycémie aiguë présente uniquement chez 2 patients DT1-M et ce, seulement à l'exercice maximal (glycémie normale au repos juste avant l'effort) n'est probablement pas impliquée dans l'altération de  $Hb_{tot}$  induite par l'exercice observé dans notre étude.

### **Augmentation de $\Delta Hb$ induite par l'exercice au niveau du muscle actif**

Nos résultats ne montrent pas de différences de  $\Delta Hb$  entre les patients dont le contrôle glycémique est adéquat et leurs contrôles sains. Ce résultat coïncide avec celui de Peltonen et coll.(58) qui montrent un niveau comparable de  $\Delta Hb$  à l'exercice maximal chez les patients atteints de diabète de type 1, avec un niveau d' $HbA_{1c}$  moyen de  $7,7 \pm 0,7$  (SD)% et les sujets sains. En revanche, nous trouvons une altération importante de  $\Delta Hb$  au cours de l'exercice chez les patients dont le contrôle glycémique est mauvais. En effet, le niveau de  $\Delta Hb$  ainsi que

son augmentation sont très faibles chez les DT1-M comparés au CON-M en particulier au cours de l'exercice intense ( $> 60\%$  de  $\dot{V}O_{2\max}$ ).

***Plusieurs facteurs peuvent expliquer cette réduction de l'augmentation de  $\Delta H H b$  chez les patients mal équilibrés.***

*Tout d'abord*, une augmentation moins importante de  $\Delta H H b$  peut être observée en cas d'un meilleur équilibre entre apport (dépendant notamment transport artériel de l' $O_2$  et de la perfusion locale) et utilisation de l' $O_2$  par les muscles actifs. A titre d'exemple, ceci est illustré par l'étude de Delorey et coll. (302) qui comparent l'oxygénation musculaire au tout début d'un exercice intense entre des sujets jeunes et des sujets âgés en bonne santé. Ils montrent qu'en comparaison avec les sujets âgés, les individus jeunes disposent d'une plus forte augmentation du volume sanguin local (reflété par  $\Delta H b_{\text{tot}}$ ) et ce, pour un besoin musculaire en  $O_2$  comparable, expliquant alors une moindre augmentation de  $\Delta H H b$  pour un même incrément de  $VO_2$ . Cependant, ce mécanisme ne peut pas expliquer la moindre augmentation de  $\Delta H H b$  observée chez les patients mal équilibrés recrutés dans notre étude. En effet, ces patients affichent un volume sanguin local (reflété par  $\Delta H b_{\text{tot}}$ ) inférieur, et non supérieur, en comparaison des sujets contrôles sains au cours de l'exercice maximal.

*Ensuite*, cette faible  $\Delta H H b$  observée chez les DT1-M peut être expliquée par une altération d'extraction d' $O_2$  (196). Cela pourrait se produire dans deux situations : 1/ Une diminution de la capacité d'Hb à libérer l' $O_2$  qui peut se produire dans des conditions pathologiques (par exemple l'intoxication au CO) ou au cours de l'activité physique (par exemple, l'hyperventilation induite par l'alcalose en alpinisme) et 2/ Une baisse de la capacité des tissus à utiliser l' $O_2$  (par exemple en cas de dysfonctions mitochondriale) (303).

La première hypothèse, i.e. d'une altération probable de la dissociation de l' $HbO_2$ , est peut être à l'origine de cette faible  $\Delta H H b$  observée *in vivo* à l'exercice incrémental maximal chez nos patients DT1 mal équilibrés ( $HbA_{1c} > 8\%$ ). En effet, il a été montré *in vitro* que la glycation de l'hémoglobine, à un pourcentage par exemple de 8% réduit la capacité de l'hémoglobine à libérer l' $O_2$  de 10%, en comparaison avec un taux d' $HbA_{1c}$  de 4% (231). Dans notre étude, l'hypothèse d'une augmentation de l'affinité pour l'oxygène par la glycation de l'hémoglobine est d'autant plus probable que les niveaux d'autres stimuli capables de déplacer la courbe de dissociation d' $HbO_2$  vers la droite pendant l'exercice intense (effet Bohr) (304) sont soit comparables (pH sanguin, 2,3-DPG érythrocytaire), soit supérieurs ( $PaCO_2$ ) chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique par rapport à leurs témoins sains.

La seconde hypothèse d'une altération de la respiration mitochondriale est aussi à prendre en considération. En effet, l'aptitude aérobie est influencée par toutes les étapes du transport d'O<sub>2</sub>, i.e. de la diffusion alvéolo-capillaire jusqu'à l'utilisation de l'O<sub>2</sub> au niveau des mitochondries. Par ailleurs, il a été suggéré que l'utilisation d'O<sub>2</sub> dans les mitochondries représente probablement l'étape qui contribue le plus à l'influence de la  $\dot{V}O_{2max}$  chez des sujets sains (305). L'utilisation mitochondriale de l'O<sub>2</sub> semble être altérée en cas de mauvais contrôle glycémique. Ceci est mis en évidence par l'étude d'Item et coll. (303) qui ont montré récemment une corrélation négative entre HbA<sub>1c</sub> et la fonction mitochondriale chez des femmes DT1 sédentaires. Ainsi, l'évaluation de la cascade d'oxygène chez des patients diabétiques, composés des deux sexes avec un niveau hétérogène de pratique d'activité physique, serait alors judicieuse pour conclure sur la contribution de la respiration mitochondriale à la  $\dot{V}O_{2max}$ .

*Enfin*, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une altération de la distribution du flux sanguin entre la voie nutritive (les capillaires en contact intime avec les myofibrilles musculaires squelettiques) et la voie non-nutritive (les capillaires en contact avec le tissu conjonctif musculaire : endomysium, perimysium et épimysium) (120). En effet, une étude réalisée chez l'animal suggère que l'exercice maximal induit une augmentation du flux sanguin nutritif qui devient maximal alors que le flux sanguin non-nutritif devient minimal (120). Néanmoins, ce phénomène reste à vérifier et à valider chez l'homme. En plus de l'exercice physique, des études rapportent que l'insuline augmente également l'activité du système nerveux sympathique qui intervient dans la répartition du flux sanguin entre les vaisseaux nutritifs et non nutritifs (306). Étant donné que les patients DT1 peuvent développer progressivement une insulino-résistance (149), ceci pourrait conduire à une exacerbation de la mauvaise répartition du flux sanguin musculaire entre les 2 voies « nutritif et non-nutritif » afin de répondre à l'augmentation de la demande métabolique (assurée par le flux nutritif) durant l'exercice intense. Dans la présente étude, bien que le niveau d'insuline libre ne soit pas significativement différent entre les patients DT1 et les sujets contrôles sains, nous avons trouvé une variabilité intra-individuelle plus importante chez les patients DT1 par rapport aux sujets contrôles sains, indiquant des niveaux d'insulino-résistance probablement variés parmi les sujets DT1 avec une influence possible sur la répartition sanguine musculaire.

La réalisation d'un clamp euglycémique hyperinsulinémique, lors des futures études, permettra de trancher sur l'existence ou non d'une insulino-résistance chez les patients DT1 mal équilibrés, qui pourrait être impliquée dans l'altération des réponses de  $\Delta H_{tot}$  et/ou de  $\Delta HHb$  à l'exercice. Néanmoins, dans notre étude, le rapport des circonférences taille/hanche, considéré

comme un indice d'insulino-résistance chez les patients DT1 (307), ne différait pas entre nos groupes de DT1 et de sujets sains et n'était pas corrélé ni à  $\Delta H_{\text{tot}}$  ni à  $\Delta \text{HHb}$ . Ceci nous fait suggérer que l'influence de l'insulino-résistance est probablement minime dans le cadre de notre étude.

Enfin, notons que la désoxyhémoglobine, plus faible au niveau du muscle vaste latéral chez les patients dont le contrôle glycémique est mauvais, pourrait contribuer, en partie, à la baisse de leur aptitude aérobie. En effet, nous avons trouvé une corrélation positive significative entre la  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  et  $\Delta \text{HHb}$  à l'exercice maximal chez tous les patients diabétiques (DT1-A et DT1-M) ( $r = 0,54$  ;  $P < 0,01$ ).

En résumé, l'augmentation  $\Delta \text{HHb}$  au niveau musculaire au cours de l'exercice maximal est altérée chez les patients DT1 qui présentent un niveau élevé d' $\text{HbA}_{1c}$ . Ce résultat, obtenu *in vivo* au cours d'un stress physiologique (exercice maximal), met en évidence l'hypothèse que la glycation de l'hémoglobine augmente son affinité pour l' $\text{O}_2$  et/ou une altération de la redistribution de débit sanguin entre les vaisseaux nutritifs et non nutritifs.

Cette constatation est d'une importance clinique particulière compte tenu de l'effet négatif possible de l'altération de  $\Delta \text{HHb}$  sur l'aptitude physique aérobie des patients DT1.

D'un point de vue pratique, cette étude montre l'intérêt clinique d'associer la NIRS avec un exercice maximal. Ce dernier, en plaçant les tissus en situation de besoin maximal d'oxygène, met en exergue les altérations fonctionnelles de la microcirculation, avant même que les complications microvasculaires soient détectables par les tests cliniques habituels.

## Étude 2. Effets du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'hémoglobine glyquée sur l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale durant un exercice incrémental maximal – répercussions possibles sur la $\dot{V}O_{2max}$

Tagougui S, Fontaine P, Leclair E, Aucouturier J, Matran R, Oussaidene K, Descatoire A, Prieur F, Mucci P, Vambergue A, Baquet G, Heyman E.

**Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly-controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes. En révision, *Diabetes Care* (DC14-179)**

### Introduction

Dans la première étude, nous nous sommes intéressés à l'effet négatif du diabète et des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sur l'hémodynamique et l'oxygénation musculaire et les répercussions sur l'aptitude physique aérobie mettant en évidence l'existence possible d'une fatigue d'origine périphérique. Dans la deuxième étude, nous nous intéressons à l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale compte tenu de l'effet délétère possible du diabète de type 1 sur le cerveau, en particulier sur la vasoréactivité cérébrale, i.e. la modification du débit sanguin cérébral en réponse à un stimulus vasodilatateur ( par exemple l'hypercapnie) (308).

A notre connaissance, les réponses de l'hémodynamique et de l'oxygénation cérébrale à l'exercice et leurs répercussions sur la fatigue centrale n'ont encore jamais été étudiées chez des patients DT1 indemnes de complications micro et macrovasculaires et en fonction de leur degré de contrôle glycémique à long terme. Cette réponse nécessite plus d'attention étant donné que l'exercice régulier est fortement encouragé chez les patients DT1 compte tenu de ses effets bénéfiques sur le contrôle glycémique.

Par conséquent, l'objectif de cette étude est d'examiner l'hémodynamique et l'oxygénation au niveau du cortex préfrontal durant un exercice incrémental maximal chez des patients DT1 indemnes des complications diabétiques en comparaison avec des témoins sains appariés. Aussi, nous examinerons l'effet des éventuelles altérations de l'hémodynamique et/ou l'oxygénation cérébrale sur la  $\dot{V}O_{2max}$ . Nous avons pris en considération plusieurs variables sanguines qui sont connues par leurs actions possibles sur l'hémodynamique et/ou sur le

métabolisme cérébral et qui peuvent être modifiés par le diabète et/ou l'exercice physique : à savoir le glucose, l'insuline, le  $\text{CaO}_2$ ,  $\text{PaCO}_2$ , pH artériel et, potassium artériel [ $\text{K}^+$ ]).

### Matériels & méthodes (rappel)

Huit adultes DT1 avec un contrôle glycémique adéquat (DT1-A) ( $\text{HbA}_{1c} < 7,0\%$ ) et 10 adultes DT1 avec un mauvais contrôle glycémique (DT1-M) ( $\text{HbA}_{1c} > 8,0\%$ ), tous indemnes de complications micro et macrovasculaires sont comparés avec 18 sujets contrôles sains (8 CON-A et 10 CON-M) appariés au niveau de l'âge, du sexe, de la composition corporelle (DEXA) et au niveau d'activité physique (port d'un accéléromètre sur une semaine) ont participé à l'étude 2.

Ci-dessous les principales mesures réalisées pour cette étude.

	Mesures non invasives			Mesures sanguines	
	Diffusion alvéolo-capillaire *	Echanges gazeux**	NIRS-musculaire (Cortex préfrontal gauche) **	Sang capillaire artérialisé**	Sang veineux**
Variables mesurées	DLCO, DLNO, Dm, Vc et KCO	$\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ , QR, $\text{PETCO}_2$	HHb, $\text{HbO}_2$ , $\text{Hb}_{\text{tot}}$	$\text{K}^+$ , $\text{PaCO}_2$ , $\text{PaO}_2$ , $\text{SaO}_2$ , Hb. → $\text{CaO}_2$	Insuline, glucose

\* Cette mesure est réalisée au repos avant l'épreuve d'effort ; \*\* Mesures réalisés en continu ou au repos et à l'effort maximal lors d'une épreuve d'effort triangulaire maximale; **DLCO**, Capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone ; **DLNO**, Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique ; **Dm**, Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ; **Vc**, Volume capillaire pulmonaire ; **KCO**, Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA ;  $\dot{V}\text{O}_{2\text{max}}$ , Consommation maximale d'oxygène ; **QR**, Quotient respiratoire ; **Hb<sub>tot</sub>**, Hémoglobine totale ; **HbO<sub>2</sub>**, Oxyhémoglobine ; **HHb**, Désoxyhémoglobine ; **PaCO<sub>2</sub>**, Pression partielle en dioxyde de carbone ; **PaO<sub>2</sub>**, Pression partielle en oxygène ; **SaO<sub>2</sub>**, Saturation artérielle en oxygène ; **Hb**, Hémoglobine ; **CaO<sub>2</sub>**, Contenu artériel en oxygène ; **PETCO<sub>2</sub>**, Pression partielle en CO<sub>2</sub> de fin d'expiration ; **K<sup>+</sup>**, Potassium.



## Résultats

### *Caractéristiques des sujets inclus (Tableau 19)*

Les données démographiques et du niveau d'activité physique des 2 groupes de patients diabétiques et leurs groupes de contrôles respectifs sont présentées dans le tableau ci-dessous.

**Tableau 19. Caractéristiques démographiques des sujets inclus**

	CON-A	DT1-A	CON-M	DT1-M
<b>Données anthropométriques et démographiques</b>				
N (Homme/Femme)	8 (7/1)	8 (7/1)	10 (6/4)	10 (6/4)
Age (ans)	29.6±4.5	30.1±6.8	25.8±5.9	26.1±7.8
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	23.5±2.4	22.7±3.4	23.8±1.9	23.2±1.9
Masse grasse (%)	16.8±3.7	18.2±5.9	19.6±5.4	19.9±7.5
Tabagisme (Fumeur/Non-fumeur)	(1/7)	(1/7)	(2/8)	(2/8)
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.3±0.2	6.8±0.7 <sup>***</sup>	5.3±0.3	9.0±0.7 <sup>***</sup>
Durée du diabète (ans)		4.3±3.5 <sup>***</sup>		10.7±3.7
Apport d'insuline (IMI/ PSCI)		4/4		4/6
Dose d'insuline (unité. kg <sup>-1</sup> . j <sup>-1</sup> )		0.48±0.14 <sup>***</sup>		0.78±0.12
<b>Niveau d'activité physique</b>				
<b>Accélérométrie (min/jour)</b>				
Intensité légère + modérée + sévère	87.1±26.5	72.9±23.1	70.1±18.9	76.5±19.6
<b>Questionnaire MAQ</b>				
MET-heure/semaine	29.2±14.5	25.5±15.1	28.5 ±10.1	29.9±18.3
<b>Habitudes alimentaires</b>				
Apport énergétique total (AET) (KJ. kg <sup>-1</sup> .jour <sup>-1</sup> )	141.3±32.7	137.5±34.1	133.6±31.7	127.4±28.4
Protéines (% AET)	16.5±3.7	16.7±2.5	15.1±3.4	14.5±2.7
Lipides (% AET)	33.5±4.5	34.7±4.1	34.6±4.1	33.9±7.4
Rapport lipides polyinsaturés/saturés	0.4±0.2	0.3±0.1	0.4±0.1	0.4±0.1
Cholestérol (mg.jour <sup>-1</sup> )	323.7±145.4	343.6±132.5	284.6±145.8	282.5±120.1
Glucides (% AET)	46.8±6.2	47.0±3.5	46.8±5.6	47.6±8.1
Glucides à index glycémique élevé (% AET)	18.5±4.1	15.7±5.6	17.3±4.9	16.7±5.1

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, groupe contrôle apparié à DT1-M ; **IMC**, Indice de masse corporelle, **HbA<sub>1c</sub>**, Hémoglobine glyquée; **PSCI**, Perfusion sous-cutanée continue d'insuline ; **IMI**, Injections multiples d'insuline ; **MET**, Equivalent métabolique.

\*significativement différent du groupe CON respectif (test de Wilcoxon) \*\* $P < 0.01$ , \*\*\* $P < 0.001$  ; ‡ significativement différent de DT1-M, ‡‡‡  $P < 0.001$ .

### Consommation maximale d'oxygène (Tableau 20)

La  $\dot{V}O_{2max}$  est inférieure chez les DT1-M alors que ces derniers présentent le même niveau d'activité physique que les CON-M. Les DT1-M présentent les mêmes valeurs de fréquences cardiaques obtenues à l'épuisement. Aucune différence significative de  $\dot{V}O_{2max}$  n'est observée entre DT1-A et CON-A.

Tableau 20. Aptitude physique aérobie

	CON-A	DT1-A	CON-M	DT1-M
$\dot{V}O_{2max}$ (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	41.7±6.9	39.6±8.5	40.3±7.3	34.6±7.1*
FC <sub>max</sub> (bpm)	189.4±8.6	190.6±11.5	189.2±10.2	186.7±11.9
QR <sub>max</sub>	1.1±0.1	1.1±0.1	1.1±0.1	1.2±0.1
Lactatémie max (mM)	11.9±5.1	12.7±2.6	12.9±4.5	13.9 ±2.3
Evaluation de l'effort perçu au max	19.0±0.6	18.7±0.8	18.8±0.5	19.1±0.7

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, groupe contrôle apparié à DT1-M;  $\dot{V}O_{2max}$ , Consommation maximale d'oxygène ; **Max**, Valeur prise à l'épuisement à la fin de l'exercice incrémental ; **FC**, Fréquence cardiaque; **QR**, Quotient respiratoire

\*significativement différent du groupe CON respectif (test de Wilcoxon) \* $P < 0.05$ .

### Hémodynamique et oxygénation au niveau du cortex préfrontal (Figure 17)

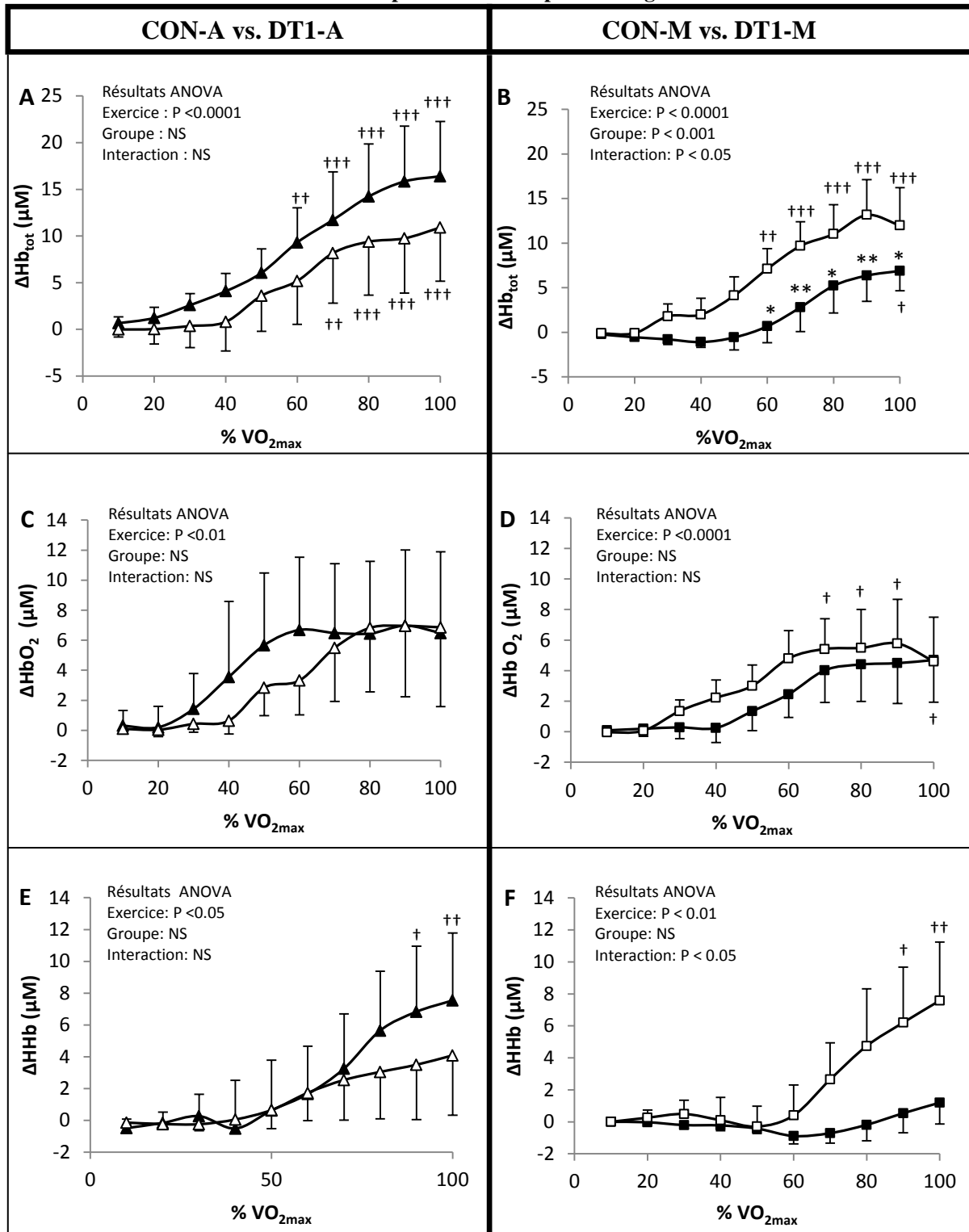
*Volume sanguin régional.*  $\Delta Hb_{tot}$  augmente de façon significative tout au long de l'épreuve d'effort chez les 2 groupes de diabétiques ainsi que les groupes de contrôles. Cependant, les niveaux de  $\Delta Hb_{tot}$  ainsi que son augmentation sont plus faibles dans le groupe DT1-M par rapport son groupe contrôle, en particulier aux intensités proches de l'exercice maximal (au-delà de 60% de  $\dot{V}O_{2max}$ ). En revanche, on ne note pas de différence du niveau de  $\Delta Hb_{tot}$  et de son évolution entre DT1-A et CON-A.

*Oxyhémoglobine.*  $\Delta HbO_2$  augmente significativement avec l'intensité de l'exercice chez tous les groupes et aucune différence n'est apparue entre les patients atteints de diabète de type 1 et leurs groupes témoins respectifs.

*Désoxyhémoglobine.*  $\Delta HHb$  augmente de façon significative chez les patients et les sujets contrôles sains tout au long de l'épreuve d'effort. Cependant, l'évolution de  $\Delta HHb$  est

plus faible chez les sujets DT1-M en comparaison avec des sujets CON-M. On ne note aucune différence significative entre DT1-A et CON-A.

**Figure 17. Réponse des paramètres de la NIRS enregistrés au cours d'un exercice incrémental maximal à partir du cortex préfrontal gauche**



Moyenne ± SE ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**,

Groupe contrôle apparié à DT1-M; CON-A (triangle blanc), DT1-A (triangle noir), CON-M (carré blanc) et DT1-M (carré noir), réponse de  $\Delta Hb_{tot}$  (A et B), réponse de  $\Delta HbO_2$  (C et D), réponse de  $\Delta HHb$  (E et F), Les effets Post-hoc: Effet groupe, significativement différent du groupe CON respectif, \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ ; Effet exercice: significativement différent de la valeur de repos ( $\dagger P < 0.05$ ,  $\ddagger P < 0.01$ ,  $\ddagger\ddagger P < 0.001$ ).

### Les facteurs pouvant influencer l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale (Tableau 21)

Tableau 21. Les facteurs pouvant influencer l'hémodynamique et l'oxygénation cérébrale

	CON-A	DT1-A	ANOVA : effets principaux	CON-M	DT1-M	ANOVA : effets principaux
<b>Facteurs pulmonaires et cardiovasculaires</b>						
<i>Diffusion alvéolo-capillaire</i>						
DLCO (ml/min/mmHg)	33.1±4.9	33.7±7.7		33.7±6.3	31.1±6.7	
DLNO (ml/min/mmHg)	176.2±31.3	168.9±22.5		176.1±36.4	166.5±24.1	
Dm (ml/min/mmHg)	91.5±36.1	86.8±12.4		87.7±20.9	82.6±15.7	
V <sub>C</sub> (ml)	97.6±18.3	95.5±25.2		95.5±21.4	91.8±21.1	
KCO	4.58±0.81	4.78±0.76		4.49±0.27	4.81±0.85	
<i>Pouls d'oxygène (mL/batt)</i>						
Repos	4.9±1.8	4.8±1.4	Exercice: $P < 0.01$	4.9±1.8	5.2±2.1	Exercice: $P < 0.01$
Max	17.3±2.6 <sup>†††</sup>	16.4±3.8 <sup>†††</sup>	Groupe : NS Interaction: NS	14.9±4.1 <sup>†††</sup>	14.4±3.5 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<i>Pression partielle en oxygène (mmHg)</i>						
Repos	97.8±10.5	92.1±4.3	Exercice: $P < 0.01$	98.4±5.4	90.2±8.3	Exercice: $P < 0.01$
Max	110.8±15.4 <sup>†</sup>	97.7±4.9	Groupe: NS Interaction: NS	105.6±5.8 <sup>†</sup>	104.2±15.6 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<i>Saturation artérielle en oxygène (%)</i>						
Repos	98.1±0.4	98.2±1.0	Exercice: $P < 0.05$ Groupe: NS	98.3±0.8	98.3±0.7	Exercice: $P < 0.01$ Groupe: NS
Max	97.3±2.1	96.7±1.3 <sup>†</sup>	Interaction: NS	97.2±1.1 <sup>†</sup>	97.3±0.7	Interaction: NS
<i>Concentration d'hémoglobine (g/dL)</i>						
Repos	15.0±0.8	15.7±1.1	Exercice: $P < 0.001$	14.7±1.6	14.8±1.1	Exercice: $P < 0.01$
Max	15.7±1.1	17.7±2.0	Groupe: $P < 0.05$ Interaction: NS	15.7±1.9	15.9±0.9 <sup>†</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<i>Contenu artériel en oxygène (ml.100ml<sup>-1</sup>)</i>						
Repos	20.4±1.1	21.5±1.4	Exercice: $P = 0.07$	20.1±2.1	20.3±1.5	Exercice: $P < 0.01$
Max	21.5±1.4	23.8±2.6 <sup>†</sup>	Groupe: $P < 0.05$ Interaction: NS	21.2±2.5	21.6±1.8 <sup>†</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<b>Les paramètres vasodilatateurs influencés par l'exercice</b>						
<i>PaCO<sub>2</sub> (mmHg)</i>						

Repos	39.0±2.2	38.8±2.4	Exercice: P <0.001	37.3±3.9	39.4±2.8	Exercice: P <0.001
Max	28.3±3.2 <sup>†††</sup>	29.6±2.4 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS	30.7±4.6 <sup>†††</sup>	31.9±3.7 <sup>†††</sup>	Groupe: NS Interaction: NS
<b><i>pH artériel</i></b>						
Repos	7.41±0.02	7.39±0.05	Exercice: P <0.001	7.43±0.02	7.43±0.01	Exercice: P <0.001
Max	7.27±0.07	7.25±0.04	Groupe: NS Interaction: NS	7.26±0.08	7.27±0.05	Groupe: NS Interaction: NS
<b><i>Potassium artériel (mmol.L<sup>-1</sup>)</i></b>						
Repos	4.84±0.36	5.15±0.38	Exercice: P <0.01	4.80±0.57	5.10±0.91	Exercice: P <0.05
Max	5.62±0.61	6.61±0.90	Groupe: NS Interaction: NS	5.52±1.11	5.49±0.69	Groupe: NS Interaction: NS
<b>Les paramètres métaboliques influencés par le diabète</b>						
<b><i>Glucose plasmatique (mmol.L<sup>-1</sup>)</i></b>						
Repos	5.4±0.4	6.2±1.8	Exercice: P <0.001	4.3±1.4	7.5±3.4	Exercice: P <0.001
Max	6.3±0.8 <sup>†</sup>	6.8±1.7	Groupe: NS Interaction: NS	6.8±1.4	9.1±2.4 <sup>††*</sup>	<b>Groupe: P &lt;0.05</b> Interaction: NS
<b><i>Insuline libre (mUI.L<sup>-1</sup>)</i></b>						
Repos	10.8±5.6	34.3±49.2	Exercice: NS	12.5±9.8	31.7±33.9	Exercice: NS
Max	10.3±4.3	35.5±43.8	Groupe: NS Interaction: NS	9.6±6.8	43.4±49.0	Groupe: NS Interaction: NS

Moyenne ± SD ; **DT1-A**, Patients diabétiques présentant un contrôle glycémique adéquat ; **DT1-M**, Patients diabétiques présentant un mauvais contrôle glycémique ; **CON-A**, Groupe contrôle apparié à DT1-A ; **CON-M**, Groupe contrôle apparié à DT1-M ; **Repos**, Valeur prise au repos avant le début de l'exercice incrémental ; **Max**, Valeur prise à l'épuisement à la fin de l'exercice incrémental ; **DLCO**, Capacité de diffusion des poumons pour le monoxyde de carbone ; **DLNO**, Capacité de diffusion des poumons de l'oxyde nitrique; **Dm**, Capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ; **Vc**, Volume capillaire pulmonaire ; **KCO**, Coefficient de transfert correspondant au rapport DLCO/VA ; **PaCO<sub>2</sub>**, Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone. Principaux effets d'ANOVA : exercice, effet exercice ; Groupe, effet groupe ; Interaction, interaction exercice × groupe. Modèle mixte ANOVA post-hoc: \* significativement différent de leur groupe CON respectif \* P <0.05; † valeur significativement différente du repos, † P <0.05, † † P <0.01, † † † P <0.001.

### ***Facteurs cardiovasculaires et pulmonaires***

Le débit cardiaque et le CaO<sub>2</sub> représentent deux facteurs qui peuvent altérer le débit sanguin cérébral ainsi que l'oxygénation cérébrale (129,250,309).

Le pouls d'O<sub>2</sub> (reflétant le volume d'éjection systolique) ne diffère pas significativement entre les patients DT1 et leurs groupes de sujets contrôles sains respectifs tout au long de l'épreuve d'effort.

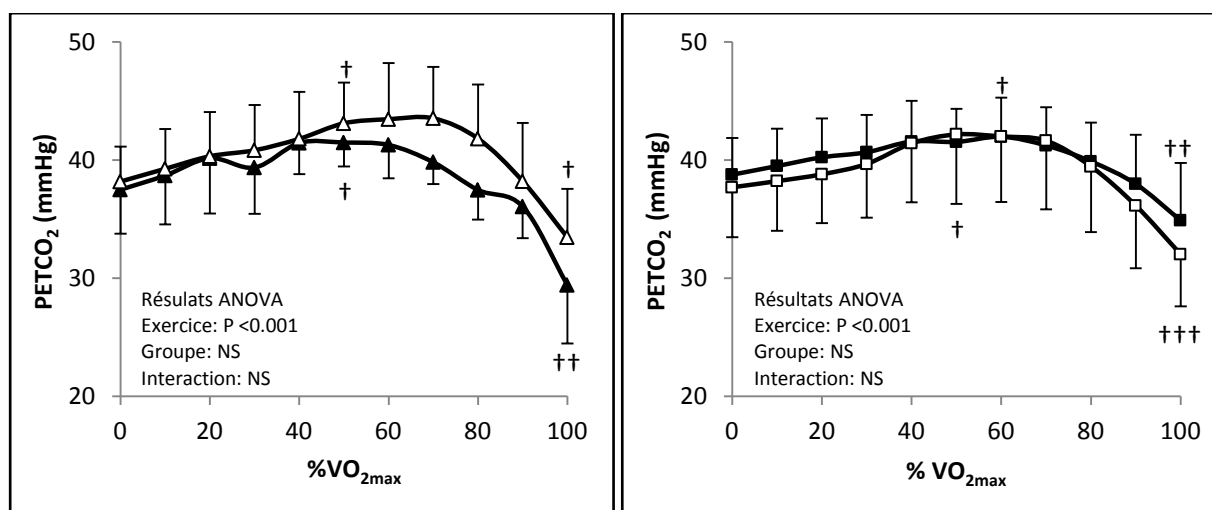
Les paramètres de diffusion alvéolo-capillaires ne diffèrent pas entre les groupes de sujets DT1 et sains.

CaO<sub>2</sub> ainsi que ses composants ([Hb], SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>) sont aussi comparables entre les DT1-M et CON-M pendant l'exercice. En revanche les DT1-A présentent un CaO<sub>2</sub> plus élevé par rapport à CON-A, ce qui pourrait s'expliquer par la concentration d'hémoglobine plus élevée.

### Les paramètres vasodilatateurs influencés par l'exercice

Chez tous les groupes, PETCO<sub>2</sub> (pression partielle en CO<sub>2</sub> de fin d'expiration) augmente progressivement au début de l'exercice incrémental puis diminue jusqu'à l'épuisement pour atteindre des valeurs inférieures à celles de départ (*Figure 18*). La PaCO<sub>2</sub> est également inférieure à l'exercice maximal par rapport au repos. Cependant, PaCO<sub>2</sub> et PETCO<sub>2</sub> (*Figure 18*) sont comparables entre les groupes tout au long de l'exercice.

**Figure 18. Evolution de la pression partielle en CO<sub>2</sub> de fin d'expiration (PETCO<sub>2</sub>) durant l'exercice incrémental**



Moyenne  $\pm$  SD ; CON-A (triangle blanc), DT1-A (triangle noir), CON-M (carré blanc) et DT1-M (carré noir), Les effets Post-hoc: Effet exercice: significativement différent de la valeur de repos ( $\dagger$  P < 0.05,  $\dagger\dagger$  P < 0.01,  $\dagger\dagger\dagger$  P < 0.001).

pH diminue et [K<sup>+</sup>] augmente significativement avec l'intensité de l'exercice chez tous les groupes, sans aucune différence intergroupe.

### Les paramètres métaboliques influencés par le diabète

Les concentrations plasmatiques de glucose augmentent pendant l'exercice chez tous les groupes avec des concentrations plus élevées à l'exercice maximal chez les DT1-M. Aucun des patients DT1 n'a fait d'hypoglycémie pendant l'exercice.

L'insulinémie ne diffère pas entre les patients DT1 et les groupes de sujets contrôles au cours de l'exercice. Cependant, la variabilité intra-individuelle est plus importante chez les patients DT1 par rapport aux sujets contrôles sains.

### Discussion

De nombreuses études suggèrent que le cerveau est largement influencé par les effets de l'hyperglycémie. Il est bien établi que les patients DT1 présentent une altération de la fonction (310), de la structure (311), du métabolisme (168,169,172) ainsi que de l'hémodynamique (312) cérébrale, et ceci d'une manière plus explicite chez les patients DT1 présentant des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> (310–312). En accord avec ces études, nous avons observé que les variations de volume sanguin cérébral régional (reflété par les variations de Hb<sub>tot</sub>) sont inférieures lors des intensités élevées d'exercice chez les patients DT1 dont le contrôle glycémique est mauvais mais pourtant indemnes de complications microvasculaires cliniquement détectables.

Compte tenu de l'effet possible du niveau d'activité physique sur la perfusion cérébrale (313), nous avons pris le soin d'apparier chaque patient DT1 avec un sujet contrôle sain, en tenant compte des niveaux exacts d'activité physique (7 jours d'accélérométrie et l'utilisation du questionnaire MAQ), en plus des données démographiques habituelles.

#### **Variation du volume sanguin au niveau du cortex préfrontal gauche au cours de l'exercice incrémental maximal**

Nous observons une augmentation croissante, durant les intensités légères à modérés, du volume sanguin ( $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$ ) dans tous les groupes. Ceci peut s'expliquer par l'élévation de la PaCO<sub>2</sub> (comme en témoigne la PETCO<sub>2</sub>). En effet, l'augmentation de la PaCO<sub>2</sub>, pendant cette période d'exercice, est connue pour induire une vasodilatation artériolaire cérébrale et donc une augmentation du volume sanguin régional (129,314). Le fait que la diminution de la PaCO<sub>2</sub> et de la PETCO<sub>2</sub> à l'exercice maximal n'ait pas provoqué une réduction de  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  pourrait s'expliquer, en partie, par l'augmentation induite par l'exercice de la réactivité cérébrovasculaire au CO<sub>2</sub> (129). En examinant l'évolution de  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  séparément pour chaque sujet, nous observons un plateau voir même une baisse de  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  chez quelques sujets. Néanmoins, ce ralentissement de cinétique n'est pas significatif quand nous prenons en compte l'ensemble des sujets de chaque groupe.

Par ailleurs, nous constatons que les patients dont le contrôle glycémique est mauvais ont des niveaux ainsi qu'une augmentation de  $\Delta Hb_{tot}$  significativement plus faibles que le groupe contrôle apparié, tout en étant pourtant indemnes de complications microvasculaires cliniquement détectables. Nos résultats complètent ceux d'Albert et coll. (141) réalisés chez des patients diabétiques (5 DT1 et 8 DT2) présentant, en moyenne, un mauvais contrôle glycémique ( $HbA_{1c} = 13,6 \pm 1,4$  (SD) %), et parmi lesquels certains souffrent de complications microvasculaires. Les auteurs ne trouvent pas de différences du débit sanguin au niveau de l'artère cérébrale moyenne entre les patients et les sujets contrôles sains en réponse à un effort sous-maximal incrémental. Nous suggérons par la présente étude chez des patients DT1 sans aucune complication micro et macrovasculaire et bien appariés avec des sujets contrôles sains, qu'une condition physiologique tel qu'un exercice maximal est suffisante pour faire apparaître une altération de la vasoréactivité cérébrale régionale chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique.

Plusieurs facteurs sont susceptibles d'expliquer une moindre augmentation de  $\Delta Hb_{tot}$  au niveau du cortex préfrontal gauche à l'exercice :

*Premièrement*, elle peut par exemple être liée à une insuffisance du débit cardiaque. En effet, Seifert et coll. (309) observent chez des sujets sains une réduction de la perfusion (estimée par la NIRS) du cortex frontal au cours de l'exercice, chez des sujets sains, suite à l'administration de  $\beta$ -bloquants « propranolol » induisant une atténuation du débit cardiaque. De même, Koik et coll. (315) montrent que les patients ayant une valvulopathie (cette pathologie se caractérisant par une réduction du volume d'éjection systolique en raison d'un dysfonctionnement des valves cardiaques) affichent une réduction de l'hémodynamique cérébrale (estimée par la NIRS). Cependant, dans notre étude, l'absence de différences du pouls d' $O_2$  (reflet du volume d'éjection systolique) entre les groupes nous fait suggérer que ce facteur cardiovasculaire central n'est probablement pas impliqué.

*Deuxièmement*, l'augmentation de  $PaCO_2$ , pendant les intensités faible à modérée d'exercice, est l'un des principaux stimulateurs de la vasodilatation cérébrale régionale durant l'exercice (129). Nous trouvons que les niveaux et les variations de  $PETCO_2$  et de  $PaCO_2$  sont comparables entre les patients DT1 et leurs groupes de contrôles sains. Toutefois, il faut rappeler que la réactivité des vaisseaux cérébraux au  $CO_2$  peut être altérée chez les patients DT1 (125,312). Ainsi, des études supplémentaires, qui couplent inhalation de  $CO_2$  et exercice physique, aideraient à vérifier l'implication présumée d'une diminution de la sensibilité de



PaCO<sub>2</sub> dans la dérégulation de la vasoréactivité cérébrale observée pendant l'exercice maximal chez les patients DT1 présentant un mauvais contrôle glycémique.

*Troisièmement*, la réponse hémodynamique cérébrale altérée à l'exercice incrémental maximal chez les patients DT1-M peut souligner la présence possible d'un dysfonctionnement endothélial et/ou d'altérations de la microcirculation, au niveau cérébral survenant avant la manifestation clinique des complications microvasculaires en raison de l'hyperglycémie chronique (146). Dans notre étude, les patients DT1 qui présentent un mauvais contrôle glycémique (HbA<sub>1c</sub> >8%) présentent aussi une durée de diabète plus longue que les patients dont le contrôle glycémique est adéquat. Or, Fülesdi et coll. (140) observent une réduction de la vasoréactivité cérébrale à l'acétazolamide chez des patients DT1 avec une durée de diabète supérieure à 10 ans par rapport à des patients DT1 avec une durée de diabète inférieure à 10 ans. Ainsi, dans notre étude, en plus du mauvais contrôle glycémique, la longue durée de diabète pourrait aussi contribuer aux dysfonctionnements endothéliaux observés à l'exercice. Cependant, il faut noter que, dans l'étude de Fülesdi et coll. (140), les patients qui présentent une durée de diabète plus longue souffrent également davantage de complications microvasculaires et que la présence et la sévérité de ces dernières sont corrélées à une moindre vasoréactivité cérébrale (140). Ainsi, l'effet délétère de la durée du diabète, avancé par l'étude de Fülesdi et coll. (140), est probablement favorisé par la présence de complications microvasculaires, ce qui n'est pas le cas dans notre étude. Rappelons que les patients DT1 recrutés, qu'ils soient mal ou bien équilibrés, sont tous indemnes de complications micro et macrovasculaires.

*Finalement*, nous prenons en compte l'effet possible de la glycémie et de l'insulinémie sur l'hémodynamique cérébrale (276). Bien que le rôle de l'insuline circulant dans le sang sur la vasodilatation endothélium-dépendante est bien établi au niveau périphérique (muscle actif en particulier) (297), son effet au niveau central semble être plus controversé (171,276,316). Dans la présente étude, bien que les niveaux d'insuline libres ne soient pas significativement différents entre les groupes DT1 et CON, la variabilité intra-individuelle est plus importante chez les patients DT1 par rapport aux sujets contrôles sains. Ceci illustre la fluctuation importante de l'insuline au niveau périphérique en réponse à l'insulinothérapie dépendant, entre autres, du degré d'insulino-résistance dont peuvent souffrir les patients DT1(149).

La concentration maximale d'insuline libre observée parmi les patients DT1 de notre étude est de 156,1 mU.L<sup>-1</sup>. Celle-ci reste tout de même inférieure à celle obtenue par Cranston et coll. (276) chez des patients DT1, au repos, lors d'un clamp euglycémique

hyperinsulinémique avec une perfusion importante d'insuline (soit en moyenne  $191,0 \pm 38,3$  (SD)  $\text{mU.L}^{-1}$ ). Bien que les niveaux d'insuline perfusés soient importants, ceux-ci n'ont influencé ni le DSC global ni le DSC régional (y compris dans le cortex préfrontal). Ces résultats suggèrent que les vaisseaux cérébraux ne sont pas sensibles à des concentrations physiologiques d'insuline dans cet intervalle, dès lors que l'euglycémie est maintenue. Cependant, ceci ne semble plus valable quand l'hyperinsulinémie induit une hypoglycémie (en dessous d'un seuil de 2,77 à 3,05 mM) (165,317). Il nous semble alors important de noter que tous les patients DT1 recrutés dans notre étude présentent des glycémies supérieures à 3,71 mM tout au long de l'exercice ce qui exclu la possibilité d'un effet de l'hypoglycémie sur  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$ .

En revanche, nous observons une hyperglycémie aiguë à l'exercice maximal chez 3 parmi les 10 patients DT1-M (glycémies de 10,7 ; 12,7 et 13,0 mM). Concernant l'effet d'une hyperglycémie aiguë sur l'hémodynamique cérébrale, les résultats de la littérature sont contradictoires. Ainsi, il a été montré qu'une hyperglycémie aiguë (provoquée par deux à trois heures de clamp hyperglycémique à 15mM) peut diminuer la vasoréactivité cérébrale au  $\text{CO}_2$  (318). Au contraire, une étude rapporte que cette même condition de clamp provoque une augmentation de DSC au niveau de l'artère cérébrale moyenne (319). En revanche, d'autres études montrent que l'hyperglycémie aiguë n'a pas d'effet ni sur l'autorégulation cérébrale (319) ni sur le DSC au niveau de l'artère cérébrale moyenne (320). En prenant en considération les études susmentionnées, nous suggérons que l'hyperglycémie aiguë, qui n'est présente que chez 3 patients DT1-M, n'est probablement pas impliquée dans l'altération de  $\text{Hb}_{\text{tot}}$  induite par l'exercice observé dans notre étude.

### **Variation de l'oxygénation au niveau du cortex préfrontal gauche au cours de l'exercice incrémental maximal**

La variation de  $\Delta\text{HbO}_2$  régionale induite par l'exercice dépend de plusieurs facteurs : **1/** la variation du DSC régional qui est reflétée par  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  (321) **2/** le contenu artériel en  $\text{O}_2$  (250) et **3/** l'extraction d' $\text{O}_2$  par les neurones (322).

Ainsi, chez les patients atteints d'une valvulopathie cardiaque, une moindre augmentation d' $\text{HbO}_2$  est accompagnée par une hypoperfusion du cortex préfrontal pendant l'exercice incrémental (315) (facteur **1**). Toutefois, dans la présente étude, nous observons des niveaux et une évolution de  $\Delta\text{HbO}_2$  comparables entre les patients DT1 mal équilibrés et leur groupe de contrôle sain en dépit d'une évolution de  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$  plus faible chez les DT1-M.

Cette absence de différence intergroupe de  $\Delta\text{HbO}_2$  observée, malgré des niveaux inférieurs de  $\Delta\text{Hb}_{\text{tot}}$ , ne peut pas, non plus, être expliquée par une meilleure capacité du transport artériel

d'O<sub>2</sub> (250) (facteur 2) étant donné que le niveau de CaO<sub>2</sub> est comparable entre DT1-M et CON-M.

Par conséquent, nous pouvons expliquer le fait que HbO<sub>2</sub> est comparable entre DT1-M et CON-M par une diminution de la capacité d'extraction neuronale d'O<sub>2</sub> à l'exercice (facteur 3). Cette diminution de l'extraction neuronale d'O<sub>2</sub> est reflétée par une évolution moins importante de ΔHHb chez les DT1-M par rapport à celle observée chez les CON-M.

L'altération de l'extraction neuronale d'O<sub>2</sub> pourrait être favorisée par deux facteurs :

**1/ Altération de la dissociation de l'oxyhémoglobine :** il a été montré *in vitro* que la glycation de l'hémoglobine, à des pourcentages que l'on peut trouver chez des patients souffrant de diabète (par exemple, 8% HbA<sub>1c</sub>), réduit la capacité de l'hémoglobine à libérer l'O<sub>2</sub> de 10%, en comparaison avec un taux d'HbA<sub>1c</sub> de 4% (231).

**2/ Une réduction du métabolisme cérébral du glucose induisant une réduction de la consommation neuronale d'O<sub>2</sub> :** Alors que l'hyperinsulinémie, dans un intervalle physiologique néanmoins normal, ne semble pas affecter le métabolisme du glucose dans plusieurs régions du cerveau chez l'homme sain (323) ainsi que chez les patients DT1(276), ceci n'est pas le cas lorsque le niveau d'insuline descend en-dessous du niveau basal. Ainsi, Bingham et coll. (168), en étudiant l'effet de la suppression de la sécrétion endogène d'insuline induite par administration de somatostatine chez des sujets sains, montrent qu'une réduction de l'insulinémie de  $27,1 \pm 1,3$  (SD) mU.L<sup>-1</sup> à  $3,5 \pm 0,4$  mU.L<sup>-1</sup> diminue nettement le débit d'utilisation cérébrale du glucose dans les zones corticales (168). Dans la présente étude, bien que les niveaux d'insulinémie libre soient comparables entre les sujets CON-M et DT1-M, ces derniers présentent un niveau de glucose plasmatique plus élevé à la fin d'exercice. Ceci illustre sans doute une insulino-résistance périphérique. Or, l'existence d'une insulino-résistance au niveau central est récemment proposée par l'équipe de Hirvonen (171). Nous supposons alors qu'une insulino-résistance centrale pourrait être à l'origine, chez les DT1-M, d'une altération possible du métabolisme du glucose et de la consommation d'O<sub>2</sub> au niveau du cortex-préfrontal gauche à l'exercice maximal. D'ailleurs, Van Golen et coll. (172) constatent une réduction du métabolisme cérébral du glucose de 21% chez des patients DT1 par rapport à des témoins sains, au repos à jeûne, et ce, malgré des niveaux de glucose et d'insuline circulants élevés.

## Répercussions possibles des altérations d'hémodynamique et de l'extraction neuronale d'O<sub>2</sub> corticales sur $\dot{V}O_{2\max}$

Plusieurs études suggèrent qu'une réduction importante de l'hémodynamique et/ou de l'oxygénation cérébrale pourrait altérer l'activité neuronale limitant ainsi la capacité des sujets à réaliser un effort maximal (208,241). Dans la mesure où les aires corticales investiguées sont étroitement associées à la planification du mouvement et se projettent directement sur les aires motrices, les altérations hémodynamiques et d'oxygénation mises en évidence peuvent caractériser un état de fatigue d'origine centrale (128) entravant le contrôle et la production motrice. Le rôle majeur des niveaux d'oxygénation du tissu cérébral dans la limitation de l'exercice est confirmé par les travaux de Subudhi et coll. (232) durant un exercice de pédalage impliquant de larges masses musculaires et en ayant recours à une exposition hypoxique aigue pour diminuer les apports en O<sub>2</sub> aux muscles actifs. Comparativement à la normoxie, ils observent en hypoxie, chez des sujets sains, une diminution encore plus marquée des patterns de réponse d'oxygénation cérébrale, associée à une moindre performance motrice. Par ailleurs, l'implication de l'oxygénation cérébrale dans la fatigue précoce semble être exacerbée en cas de pathologie. En effet, des patients présentant une encéphalomyélite myalgique affichent une altération de  $\Delta HbO_2$  et de  $\Delta Hb_{tot}$  au niveau du cortex préfrontal gauche accompagnée d'une  $\dot{V}O_{2pic}$  plus faible en comparaison avec des sujets sains. Ces résultats suggèrent la contribution de l'altération de l'oxygénation et/ou de l'hémodynamique cérébrale dans la diminution de la tolérance à l'exercice (128).

Dans la présente étude, bien que le niveau d'activité physique soit comparable entre les CON-M et les patients DT1-M, ces derniers présentent une plus faible  $\dot{V}O_{2\max}$  ainsi qu'un niveau de  $\Delta Hb_{tot}$  inférieur à l'exercice intense (> 60% de  $\dot{V}O_{2\max}$ ), en comparaison avec le groupe contrôle. Ces résultats soutiennent l'hypothèse de l'existence d'une fatigue d'origine centrale. Cependant, nous ne trouvons pas de corrélation significative entre  $\Delta Hb_{tot}$  et  $\dot{V}O_{2\max}$  pour appuyer cette hypothèse, laquelle doit donc être envisagée avec prudence. Ceci reste alors à confirmer par d'autres études soit en améliorant la perfusion cérébrale (par exemple lors d'une hypercapnie) pour augmenter  $Hb_{tot}$  au niveau régional, soit en réalisant un clamp euglycémique hyperinsulinémique pour tenter d'augmenter la consommation d'O<sub>2</sub> (et par conséquent de  $\Delta Hb$ ) et voir les répercussions possibles sur la  $\dot{V}O_{2\max}$ . Enfin, l'hypothèse d'une fatigue d'origine périphérique (248) ne doit pas être écartée. Cette dernière est mise en évidence dans

notre première étude par la corrélation négative entre les variations maximales de désoxyhémoglobine au niveau du muscle vaste latéral et la  $\dot{V}O_{2max}$ .

En résumé, cette étude met en évidence l'intérêt d'associer la NIRS avec un exercice maximal. Ce dernier place les tissus en situation de besoin maximal en  $O_2$  ce qui permet de mettre en exergue des altérations fonctionnelles de la microcirculation, ici au niveau du cortex préfrontal, avant même l'apparition de complications microvasculaires détectables par les tests cliniques habituels. Ces complications sont probablement la conséquence de l'effet délétère de l'hyperglycémie chronique sur la fonction endothéliale.

Notre étude montre également une altération de l'oxygénation corticale (moindre augmentation de  $\Delta HHb$ ) à l'exercice incrémental maximal en cas de mauvais contrôle glycémique. Deux facteurs pourraient y contribuer à savoir, une augmentation de l'affinité de l'Hb à l' $O_2$  en raison de sa glycation et/ou une altération du métabolisme cérébral du glucose.

L'implication possible de ces altérations de l'hémodynamique et/ou de l'oxygénation cérébrale dans la fatigue centrale et l'inaptitude physique aérobie relative des patients mal équilibrés reste à vérifier dans d'autres études manipulant la perfusion cérébrale et/ou l'extraction neuronale d' $O_2$  et étudiant les répercussions possibles sur la  $\dot{V}O_{2max}$ .

## CONCLUSION GENERALE

Ces deux études montrent que l'exercice physique maximal met en exergue une altération de l'oxygénation et/ou de l'hémodynamique à la fois au niveau musculaire et cérébrale chez les patients DT1 qui présentent un niveau élevé d'hémoglobine glyquée (reflet d'un mauvais contrôle glycémique) mais indemnes de toutes complications micro et/ou macrovasculaires. Il est alors important de prendre en compte, lors du suivi des patients DT1, le dysfonctionnement endothélial et/ou les altérations de la microcirculation survenant avant la manifestation clinique des complications microvasculaires.

Nos résultats montrent, au cours de l'exercice incrémental maximal, une augmentation de  $\Delta Hb_{tot}$  moins importante chez les patients DT1 mal équilibrés à la fois au niveau musculaire (*vaste latéral droit*) et cérébral (*cortex préfrontal gauche*) reflétant ainsi une vasodilatation locale moins importante. Cette réponse vasodilatatrice altérée s'explique vraisemblablement par l'effet délétère de l'hyperglycémie chronique sur la fonction endothéliale et la microcirculation. En effet, l'hyperglycémie induit une modification de l'activité procoagulante en activant les facteurs de coagulation, une production accrue de vasoconstricteurs comme l'endothéline et une formation de radicaux libres de l'O<sub>2</sub> ce qui pourra contribuer, en partie, au dysfonctionnement endothélial.

Notons que nos patients DT1 du groupe 'mal équilibré' sont probablement plus insulino-résistants que les autres, ce qui a pu également participer, au niveau périphérique, à la moindre vasodilatation exercice-dépendante. Dans notre étude, nous n'avons pas souhaité modifier, par clamp, les niveaux de glucose sanguins du moment des sujets, lesquels peuvent pourtant avoir un impact sur la vasoréactivité centrale et périphérique. Néanmoins, la très faible proportion de sujets présentant une hyperglycémie (2 à 3 sujets), la faible durée de ces événements hyperglycémiques (seulement présents à la fin de l'exercice) et l'absence totale d'événements hypoglycémiques laissent à penser que ces événements ne biaisent pas l'interprétation de nos résultats.

La moindre perfusion (reflétée par la diminution de  $\Delta Hb_{tot}$ ) des tissus corticaux et musculaires pourrait être à l'origine de l'altération de la performance aérobie observée chez les patients DT1 présentant un mauvais contrôle glycémique. Une baisse de l'apport sanguin aux

tissus induit inexorablement une réduction de l'apport en substrats énergétiques (e.g. glucose) et en  $O_2$  à ces tissus. A ceci s'ajoute une moindre extraction d' $O_2$  par les tissus chez les patients mal équilibrés de notre étude. En effet, nous observons, chez ces patients, une moindre augmentation de  $\Delta Hb$  aux niveaux musculaire et cortical, en dépit d'un apport sanguin pourtant limité. Nous suggérons que cette moindre extraction est probablement liée au fait que la glycation de l'hémoglobine augmente son affinité pour l' $O_2$ . Ce dernier phénomène n'avait, jusqu'à présent, été observé qu'*au repos in vitro* tandis que nous le mettons dans la présente étude en évidence *in vivo, en réponse à l'exercice maximal*. Notons qu'à côté du facteur « *affinité accrue de  $HbA_{1c}$  pour l' $O_2$*  », la moindre augmentation de  $\Delta Hb$  au niveau cérébral pourrait aussi être liée à une moindre consommation neuronale de glucose et donc d' $O_2$  en raison d'une insulino-résistance centrale possible.

Enfin, nous suggérons que ces altérations de l'oxygénation et/ou de l'hémodynamique observées au niveau cortical et musculaire pourraient contribuer à la faible aptitude physique aérobie (e.g.  $\dot{V}O_{2max}$ ) chez les patients DT1 présentant un mauvais contrôle glycémique dans notre étude. Il nous semble que la moindre libération d' $O_2$  au niveau du muscle soumis à un besoin maximal en  $O_2$  (i.e. en raison de l'affinité plus importante de  $HbA_{1c}$  pour l' $O_2$ ) pourrait représenter le facteur majeur limitant l'exercice maximal aérobie de ces patients : ceci est vérifié dans notre étude par la corrélation positive entre  $\Delta Hb$  au niveau du vaste latéral et  $\dot{V}O_{2max}$ .

Notre étude apporte alors de nouvelles explications des mécanismes sous-jacents à la relation inverse entre niveaux d' $HbA_{1c}$  et  $\dot{V}O_{2max}$ . Cette relation a été souvent attribuée à un effet indirect des niveaux élevés d' $HbA_{1c}$  sur les complications cardiovasculaires qui limitent les adaptations à l'effort. Mais, notre hypothèse est que l' $HbA_{1c}$  pourrait aussi, via son affinité accrue pour l' $O_2$ , jouer un rôle direct sur la disponibilité en  $O_2$  tissulaire et donc l'aptitude physique aérobie des patients DT1.

D'un point de vue pratique, cette étude montre l'intérêt clinique d'associer la NIRS avec un exercice maximal. Ce dernier place les tissus en situation de besoin maximal en  $O_2$  ce qui permet de mettre en exergue des altérations fonctionnelles de la microcirculation à la fois au niveau des tissus musculaires et corticaux, avant même l'apparition de complications microvasculaires détectables par les tests cliniques habituels. L'objectif de la prise en charge des patients DT1 est d'optimiser le contrôle glycémique afin de ralentir l'apparition des

complications liées au diabète. Ceci peut être réalisé, au moins en partie grâce à la pratique régulière d'activité physique. Cependant, notre 2<sup>ème</sup> étude met en évidence une exposition possible à une hypoperfusion cérébrale en cas d'intensités élevées d'exercice chez les patients mal équilibrés. Les praticiens doivent donc être conscients de ce problème lors de la planification de programmes d'entraînement à destination des patients DT1.



## LIMITES & PERSPECTIVES

Notre étude est conçue dans le but de voir l'implication du diabète de type 1 et des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sur l'apport et la libération de l'oxygène, durant un exercice maximal, au niveau musculaire et cérébral.

Tout d'abord, la réalisation du test de la diffusion alvéolo-capillaire au repos, avant l'exercice, ne permet pas de placer les poumons en situation de besoin maximal d'oxygène et par conséquent ne permet pas de détecter d'éventuels problèmes liés à la diffusion alvéolo-capillaire lors d'un besoin maximal en O<sub>2</sub> (56,57). Ces dernières études montrent que la capacité de diffusion de la membrane alvéolo-capillaire ainsi que le volume capillaire pulmonaire sont moins importants à l'exercice maximal chez les patients DT1 par rapport aux sujets contrôles alors qu'il n'y a pas de différences au repos. Il serait alors judicieux de tester, dans des études ultérieures, la capacité de diffusion alvéolo-capillaire durant un exercice maximal chez des patients DT1 ayant un mauvais contrôle glycémique et ne présentant aucune complication micro et/ou macrovasculaire.

Ensuite, nous avons utilisé la spectroscopie dans le proche infra-rouge afin d'évaluer l'hémodynamique, l'oxygénation et l'extraction d'oxygène au niveau tissulaire. Néanmoins, cette technique présente des limites.

L'hémodynamique cérébrale au niveau local ne reflète pas le changement hémodynamique global. Le cortex préfrontal représente une aire corticale ne contribuant pas directement au contrôle neuronal du mouvement comme le font les aires motrices. Néanmoins, le cortex préfrontal se trouve en amont du cortex moteur et contribue indirectement à la commande motrice. Il contribue également à la programmation des zones pré-motrices ainsi que la planification des mouvements et la prise de décisions (324). Ainsi, l'utilisation de plusieurs optodes NIRS placées à différents endroits du cerveau (cortex préfrontal et cortex moteur) donnerait une idée plus complète sur l'hémodynamique et l'oxygénation au niveau cérébral.

Par ailleurs, au niveau musculaire, la variation d'Hb<sub>tot</sub> estimée par la NIRS n'est pas une mesure réelle du débit sanguin. En effet, la variation de Hb<sub>tot</sub> qui représente la somme de HbO<sub>2</sub> et HHb reflète le volume sanguin local (194,247,324). Des études montrent qu'il est possible de mesurer le débit sanguin local mais de manière invasive en injectant du vert d'indocyanine juste avant l'utilisation de la NIRS (233,326). Néanmoins, il serait alors intéressant de coupler la

NIRS avec une mesure non invasive de débit sanguin au niveau de l'artère fémorale par échographie Doppler afin d'avoir une idée complète sur l'apport et la libération d'O<sub>2</sub> au niveau musculaire.

En plus de l'apport et de la libération d'O<sub>2</sub> au niveau musculaire, la capacité maximale du muscle squelettique à utiliser l'O<sub>2</sub> représente un mécanisme fondamental susceptible d'influencer la  $\dot{V}O_{2max}$  (305). La capacité d'utilisation d'O<sub>2</sub> pourrait être affectée par le contrôle glycémique des patients DT1(303,327). En effet, plusieurs études ont mis en évidence l'altération de la capacité oxydative musculaire chez des patients DT1. Ces études montrent notamment **1/** une baisse des niveaux d'enzymes oxydatives (328,329), **2/** un déséquilibre entre l'activité enzymatique glycolitique et oxydative (330) **3/** et une corrélation négative entre les niveaux d'hémoglobine glyquée et l'altération de la respiration mitochondriale (303).

Néanmoins, ces études ont mesuré seulement la capacité d'utilisation d'oxygène sans prendre en considération les autres étapes de la cascade d'O<sub>2</sub>. En effet, chaque étape de la cascade d'O<sub>2</sub> pourrait influencer la  $\dot{V}O_{2max}$ . C'est pour cela qu'en plus de l'évaluation de l'apport et la libération d'O<sub>2</sub>, présentés dans ce document (*études 1 & 2*), nous avons aussi mesuré de manière directe la capacité maximale d'utilisation de l'oxygène par les mitochondries grâce à une biopsie musculaire afin de compléter nos résultats. Pour cela, 16 patients DT1 et 16 témoins ont réalisé une biopsie musculaire (en plus de l'épreuve d'effort et la mesure de la diffusion alvéolo-capillaire) afin de mesurer leur capacité mitochondriale à utiliser l'oxygène grâce à la polarographie.

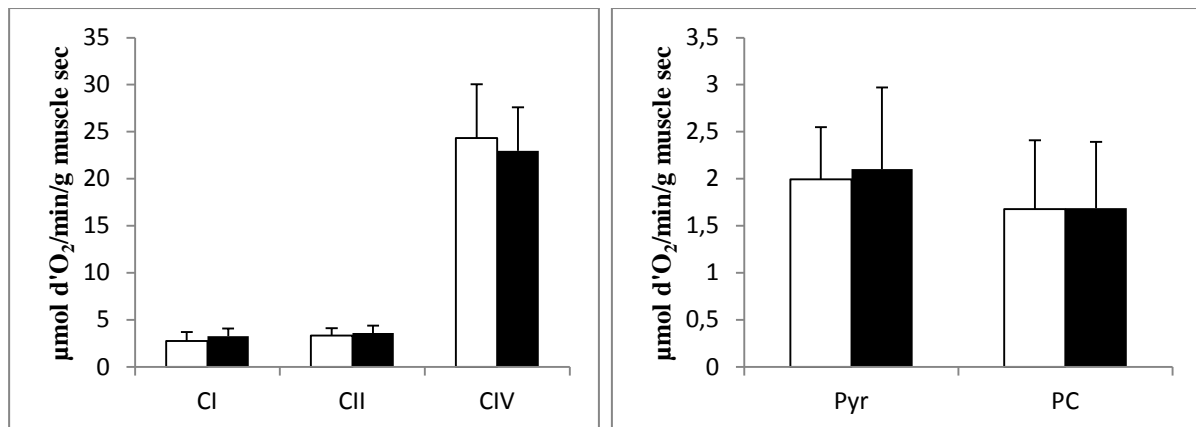
La polarographie est une technique qui permet de mesurer la respiration mitochondriale sur des fibres perméabilisées. Tout d'abord, un prélèvement musculaire est effectué dans le vaste latéral à l'aide d'une aiguille de Bergström. Ensuite, les fibres sont disséquées dans une solution de respiration à 4°C. Par la suite, les fibres sont perméabilisées à l'aide d'un détergent dans un bain sous agitation pendant 30 minutes. Pour finir, les fibres sont placées dans une chambre thermostatée à 22°C sous agitation et le fonctionnement des mitochondries est analysé après une acquisition informatique du signal. Lors de la mesure des capacités maximales après l'ajout de 2mM d'ADP, le flux d'électrons passe par les complexes I, III et IV. L'injection d'amital (2mM) permet d'inhiber la respiration en bloquant le fonctionnement du complexe I. Puis l'ajout de succinate (25 mM) permet de faire fonctionner la chaîne respiratoire à partir du complexe II. Le flux d'électrons passe alors par les complexes II, III et IV. L'ajout de N,N,N',N'-tetramethyl-p-phenylenediamine dihydrochloride (TMPD; 0,5mM) et d'ascorbate

(0,5 mM) permet de donner des électrons au cytochrome C. Dans cette condition, le cytochrome C oxydase (complexe IV) est étudié de manière isolée.

Nos résultats préliminaires montrent qu'il n'y a pas de différence significative de la capacité oxydative des différents complexes de la mitochondrie ( $C_I$ ,  $C_{II}$  et  $C_{IV}$ ) ni de la capacité de la mitochondrie à oxyder les glucides et les lipides entre les 16 sujets DT1 et leurs témoins sains (*Figure 19*). Cependant, nous détectons une corrélation négative entre la capacité oxydative du  $C_{IV}$  ( $r = -0,47$  ;  $p < 0,05$ ) et le niveau d'HbA<sub>1c</sub> dans le groupe de patients DT1. Le complexe IV joue un rôle important dans la chaîne du transport d'électrons (331). En effet, le  $C_{IV}$  constitue la fin de la chaîne d'oxydoréduction et la majeure partie de l'O<sub>2</sub> est complètement réduite à son niveau. Ainsi, la corrélation négative entre  $C_{IV}$  et HbA<sub>1c</sub> suggère un effet délétère de l'hyperglycémie chronique sur la fonction mitochondriale et la capacité musculaire à utiliser l'O<sub>2</sub>. Enfin, nous ne pouvons pas exclure l'effet de la durée de diabète sur le fonctionnement des complexes puisque nous détectons également des corrélations négatives entre durée de diabète et les ratios  $C_{II}/C_I$  ( $r = -0,65$  ;  $p < 0,05$ ) et  $C_{IV}/C_I$  ( $r = -0,62$  ;  $p < 0,05$ ). Ces ratios renseignent sur l'aspect qualitatif des mitochondries (par exemple, un plus grand ratio  $C_{IV}/C_I$  signifie une présence plus importante du  $C_{IV}$  et/ou une présence moins importante du  $C_I$  dans l'échantillon prélevé) (332). Ainsi, en prenant en considération les corrélations négatives susmentionnées (entre  $C_{IV}$  et HbA<sub>1c</sub> & entre les 2 ratios et la durée de diabète), nous supposons que l'hyperglycémie chronique associée à une longue durée du diabète contribue à une altération du fonctionnement de la chaîne respiratoire.

Néanmoins, ces résultats restent préliminaires. En effet, afin de compléter nos résultats, nous comptons exprimer les activités des différents complexes par rapport à l'activité de la citrate synthase qui est une enzyme clé du cycle de Krebs exclusivement intra mitochondriale (333). Elle est considérée comme un témoin du contenu en mitochondries de l'échantillon musculaire (333). Ceci permettra donc de normaliser nos résultats.

**Figure 19. Respiration mitochondriale et capacité mitochondriale d'oxydation des acides gras et des glucides**



**Barre blanche**, Sujets contrôles ; **Barre noire**, Patients DT1 ; **C<sub>I</sub>**, Complexe I ; **C<sub>II</sub>**, Complexe II ; **C<sub>IV</sub>**, Complexe IV ; **Pyr**, Pyruvate : permet de déterminer la capacité d'oxydation des glucides ; **PC**, Palmitoyl-carnitine : permet de déterminer la capacité d'oxydation des acides gras.

Enfin, si après avoir rapporté nos résultats en fonction de la citrate synthase nous ne trouvons toujours de les mêmes résultats (corrélation négative entre HbA<sub>1c</sub> et C<sub>IV</sub>), nous pourrions conclure, qu'en plus des problèmes d'apport musculaire et cortical en O<sub>2</sub> mis en évidence dans les 2 études de la thèse, une capacité inférieure d'utilisation de l'O<sub>2</sub> par les muscles pourrait contribuer à la plus faible aptitude physique aérobie observée chez les patients DT1 ayant un mauvais contrôle glycémique et une longue durée de diabète.

Références bibliographiques

1. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2010. *Diabetes Care*. janv 2010;33 Suppl 1:S11- 61.
2. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*. juill 2009;32(7):1327- 1334.
3. Gan MJ, Albanese-O'Neill A, Haller MJ. Type 1 diabetes: current concepts in epidemiology, pathophysiology, clinical care, and research. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. déc 2012;42(10):269- 291.
4. Redondo MJ, Fain PR, Eisenbarth GS. Genetics of type 1A diabetes. *Recent Prog Horm Res*. 2001;56:69- 89.
5. Knip M, Siljander H. Autoimmune mechanisms in type 1 diabetes. *Autoimmun Rev*. juill 2008;7(7):550- 557.
6. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. janv 2007;30 Suppl 1:S42- 47.
7. Rohlfing CL, Wiedmeyer H-M, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. févr 2002;25(2):275- 278.
8. Bragd J, Adamson U, Bäcklund LB, Lins PE, Moberg E, Oskarsson P. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? *Diabetes Metab*. déc 2008;34(6 Pt 1):612- 616.
9. Colagiuri S. Glycated haemoglobin (HbA1c) for the diagnosis of diabetes mellitus--practical implications. *Diabetes Res Clin Pract*. sept 2011;93(3):312- 313.
10. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care*. mai 2001;24(5):909- 913.
11. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 30 sept 1993;329(14):977- 986.
12. Nathan DM, DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. janv 2014;37(1):9- 16.
13. Elbert S. Huang. Goal Setting in Older Adults with Diabetes. *Geriatric Diabetes*. Informa Healthcare; 2007. p. 271 - 282.
14. Krolewski AS, Laffel LM, Krolewski M, Quinn M, Warram JH. Glycosylated hemoglobin and the risk of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 11 mai 1995;332(19):1251- 1255.

15. Épidémiologie et physiopathologie des complications dégénératives du diabète sucré. EM-Consulte.
16. Brechner RJ, Cowie CC, Howie LJ, Herman WH, Will JC, Harris MI. Ophthalmic examination among adults with diagnosed diabetes mellitus. *JAMA J Am Med Assoc.* 13 oct 1993;270(14):1714- 1718.
17. Yokoyama H, Okudaira M, Otani T, Sato A, Miura J, Takaike H, et al. Higher incidence of diabetic nephropathy in type 2 than in type 1 diabetes in early-onset diabetes in Japan. *Kidney Int.* juill 2000;58(1):302- 311.
18. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diabetes and its complications. *Biomed Pharmacother Biomed Pharmacothérapie.* août 2005;59(7):365- 373.
19. Brownlee M. Lilly Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes.* juin 1994;43(6):836- 841.
20. Trivin F, Chevenne D, Haute couverture M. [Maillard reaction products and chronic diabetic complications]. *Ann Biol Clin (Paris).* août 1999;57(4):445- 454.
21. Raccach D. [Physiopathology of diabetic neuropathies. Functional exploration of peripheral involvement]. *Diabetes Metab.* nov 1998;24 Suppl 3:73- 78.
22. Brownlee M. Negative consequences of glycation. *Metabolism.* févr 2000;49 (2 Suppl 1): 9- 13.
23. Betteridge DJ. What is oxidative stress? *Metabolism.* févr 2000;49(2 Suppl 1):3- 8.
24. Moussard C, Mouglin C, Oudet P. *Biologie moléculaire Biochimie des communications cellulaires.* Bruxelles: De Boeck; 2003. 311 p.
25. Mandavia CH, Aroor AR, Demarco VG, Sowers JR. Molecular and metabolic mechanisms of cardiac dysfunction in diabetes. *Life Sci.* 28 mars 2013;92(11):601- 608.
26. Ravipati G, Aronow WS, Ahn C, Sujata K, Saulle LN, Weiss MB. Association of hemoglobin A(1c) level with the severity of coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1 avr 2006;97(7):968- 969.
27. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, Matsushita K, Wagenknecht L, Pankow J, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med.* 4 mars 2010;362(9):800- 811.
28. Zhang X, Chen C. A new insight of mechanisms, diagnosis and treatment of diabetic cardiomyopathy. *Endocrine.* juin 2012;41(3):398- 409.
29. Hayden MR, Tyagi SC. Myocardial redox stress and remodeling in metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and congestive heart failure. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* juill 2003;9(7):SR35- 52.
30. Aroor AR, Mandavia CH, Sowers JR. Insulin resistance and heart failure: molecular mechanisms. *Heart Fail Clin.* oct 2012;8(4):609- 617.

31. Schillinger M, Exner M, Amighi J, Mlekusch W, Sabeti S, Rumpold H, et al. Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation*. 11 nov 2003;108(19):2323- 2328.
32. Ramchurn N, Mashamba C, Leitch E, Arutchelvam V, Narayanan K, Weaver J, et al. Upper limb musculoskeletal abnormalities and poor metabolic control in diabetes. *Eur J Intern Med*. nov 2009;20(7):718- 721.
33. Arkkila PET, Gautier J-F. Musculoskeletal disorders in diabetes mellitus: an update. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. déc 2003;17(6):945- 970.
34. Tonoli C, Heyman E, Roelands B, Buyse L, Cheung SS, Berthoin S, et al. Effects of different types of acute and chronic (training) exercise on glycaemic control in type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Sports Med Auckl NZ*. 1 déc 2012;42(12):1059- 1080.
35. American Diabetes Association. Physical activity/exercise and diabetes. *Diabetes Care*. janv 2004;27 Suppl 1:S58- 62.
36. Lehmann R, Kaplan V, Bingisser R, Bloch KE, Spinas GA. Impact of physical activity on cardiovascular risk factors in IDDM. *Diabetes Care*. oct 1997;20(10):1603- 1611.
37. Rasmussen OW, Lauszus FF, Hermansen K. Effects of postprandial exercise on glycemic response in IDDM subjects. *Studies at constant insulinemia*. *Diabetes Care*. oct 1994;17(10):1203- 1205.
38. Gautier JF, Berne C, Grimm JJ, Lobel B, Coliche V, Mollet E. [Physical activity and diabetes]. *Diabetes Metab*. juin 1998;24(3):281- 290.
39. Corigliano G, Iazzetta N, Corigliano M, Strollo F. Blood glucose changes in diabetic children and adolescents engaged in most common sports activities. *Acta Bio-Medica Atenei Parm*. 2006;77 Suppl 1:26- 33.
40. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Sigal RJ, Armstrong MJ, Colby P, Kenny GP, Plotnikoff RC, et al. Physical activity and diabetes. *Can J Diabetes*. avr 2013;37 Suppl 1:S40- 44.
41. Brazeau AS, Leroux C, Mircescu H, Rabasa-Lhoret R. Physical activity level and body composition among adults with type 1 diabetes. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. nov 2012;29(11):e402- 408.
42. Laaksonen DE, Atalay M, Niskanen LK, Mustonen J, Sen CK, Lakka TA, et al. Aerobic exercise and the lipid profile in type 1 diabetic men: a randomized controlled trial. *Med Sci Sports Exerc*. sept 2000;32(9):1541- 1548.
43. 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*. mars 2012;55(3):542- 551.

44. Grundy SM, Garber A, Goldberg R, Havas S, Holman R, Lamendola C, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group IV: lifestyle and medical management of risk factors. *Circulation*. 7 mai 2002;105(18):e153- 158.
45. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, Clark NG, Costa F, Eckel R, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. janv 2007;30(1):162- 172.
46. Thomas N, Alder E, Leese GP. Barriers to physical activity in patients with diabetes. *Postgrad Med J*. mai 2004;80(943):287- 291.
47. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2008;31(11):2108- 2109.
48. Wadén J, Forsblom C, Thorn LM, Saraheimo M, Rosengård-Bärlund M, Heikkilä O, et al. Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care*. févr 2008;31(2):230- 232.
49. Favrod-Coune T, Delgado H, Sereni S, Jacquemet S, Golay A. Facteurs motivant ou décourageant à pratiquer de l'activité physique chez des patients souffrant de maladies cardio-vasculaires et de diabète. *Educ Thérapeutique Patient - Ther Patient Educ*. déc 2009;1(2):S119- S125.
50. Dubé M-C, Valois P, Prud'homme D, Weisnagel SJ, Lavoie C. Physical activity barriers in diabetes: development and validation of a new scale. *Diabetes Res Clin Pract*. avr 2006;72(1):20- 27.
51. Faulkner MS, Quinn L, Rimmer JH, Rich BH. Cardiovascular Endurance and Heart Rate Variability in Adolescents With Type 1 or Type 2 Diabetes. *Biol Res Nurs*. juill 2005;7(1):16- 29.
52. Aspenes ST, Nilsen TIL, Skaug E-A, Bertheussen GF, Ellingsen Ø, Vatten L, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med Sci Sports Exerc*. août 2011;43(8):1465- 1473.
53. Vandewalle H. [Oxygen uptake and maximal oxygen uptake: interests and limits of their measurements]. *Ann Réadapt Médecine Phys Rev Sci Société Fr Rééduc Fonct Réadapt Médecine Phys*. août 2004;47(6):243- 257.
54. Purdon C, Brousson M, Nyveen SL, Miles PD, Halter JB, Vranic M, et al. The roles of insulin and catecholamines in the glucoregulatory response during intense exercise and early recovery in insulin-dependent diabetic and control subjects. *J Clin Endocrinol Metab*. mars 1993;76(3):566- 573.
55. Nugent AM, Steele IC, al-Modaris F, Vallely S, Moore A, Campbell NP, et al. Exercise responses in patients with IDDM. *Diabetes Care*. déc 1997;20(12):1814- 1821.
56. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. déc 1997;103(6):504- 513.



57. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol*. mars 2011;111(3):567- 578.
58. Peltonen JE, Koponen AS, Pullinen K, Hägglund H, Aho JM, Kyröläinen H, et al. Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir Physiol Neurobiol*. 31 mai 2012;181(3):267- 276.
59. Wallberg-Henriksson H, Gunnarsson R, Henriksson J, Ostman J, Wahren J. Influence of physical training on formation of muscle capillaries in type I diabetes. *Diabetes*. sept 1984;33(9):851- 857.
60. Airaksinen JK, Kaila JM, Linnaluoto MK, Ikäheimo MJ, Takkunen JT. Cardiovascular response to exercise in young women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Acta Diabetol Lat*. mars 1985;22(1):1- 7.
61. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K. Pulmonary gas exchange and oxygen uptake during exercise in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. avr 1992;9(3):252- 257.
62. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci*. sept 2001;322(3):127- 132.
63. Davison GW, George L, Jackson SK, Young IS, Davies B, Bailey DM, et al. Exercise, free radicals, and lipid peroxidation in type 1 diabetes mellitus. *Free Radic Biol Med*. 1 déc 2002;33(11):1543- 1551.
64. Harmer AR, Chisholm DJ, McKenna MJ, Hunter SK, Ruell PA, Naylor JM, et al. Sprint training increases muscle oxidative metabolism during high-intensity exercise in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2008;31(11):2097- 2102.
65. Lukács A, Mayer K, Juhász E, Varga B, Fodor B, Barkai L. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. août 2012;13(5):432- 437.
66. Komatsu WR, Gabbay MAL, Castro ML, Saraiva GL, Chacra AR, de Barros Neto TL, et al. Aerobic exercise capacity in normal adolescents and those with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. sept 2005;6(3):145- 149.
67. Gusso S, Hofman P, Lalande S, Cutfield W, Robinson E, Baldi JC. Impaired stroke volume and aerobic capacity in female adolescents with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. juill 2008;51(7):1317- 1320.
68. O Teoh, PP Van Asperen, KC Donaghue, HC Selvadurai. Lung Function, Exercise Capacity and Habitual Activity in Children with Type 1 Diabetes Mellitus (T1DM). A61 EXERCISE IN HEALTH AND DISEASE. American Thoracic Society; p. A2040.2009.179.1\_MeetingAbstracts.A2040
69. Michaliszyn SF, Shaibi GQ, Quinn L, Fritschi C, Faulkner MS. Physical fitness, dietary intake, and metabolic control in adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. sept 2009;10(6):389- 394.

70. Bussau VA, Ferreira LD, Jones TW, Fournier PA. A 10-s sprint performed prior to moderate-intensity exercise prevents early post-exercise fall in glycaemia in individuals with type 1 diabetes. *Diabetologia*. sept 2007;50(9):1815- 1818.
71. Wallymahmed ME, Morgan C, Gill GV, MacFarlane IA. Aerobic fitness and hand grip strength in Type 1 diabetes: relationship to glycaemic control and body composition. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. nov 2007;24(11):1296- 1299.
72. Hagan RD, Marks JF, Warren PA. Physiologic responses of juvenile-onset diabetic boys to muscular work. *Diabetes*. déc 1979;28(12):1114- 1119.
73. Barkai L, Peja M, Vámosi I. Physical work capacity in diabetic children and adolescents with and without cardiovascular autonomic dysfunction. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. mars 1996;13(3):254- 258.
74. Heyman E, Briard D, Gratas-Delamarche A, Delamarche P, De Kerdanet M. Normal physical working capacity in prepubertal children with type 1 diabetes compared with healthy controls. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. oct 2005;94(10):1389- 1394.
75. Stettler C, Jenni S, Allemann S, Steiner R, Hoppeler H, Trepp R, et al. Exercise capacity in subjects with type 1 diabetes mellitus in eu- and hyperglycaemia. *Diabetes Metab Res Rev*. août 2006;22(4):300- 306.
76. Sandler M, Bunn AE, Stewart RI. Cross-section study of pulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis*. janv 1987;135(1):223- 229.
77. Raskin P, Marks JF, Burns H, Plumer ME, Siperstein MD. Capillary basement membrane width in diabetic children. *Am J Med*. mars 1975;58(3):365- 372.
78. Williamson JR, Kilo C. Current status of capillary basement-membrane disease in diabetes mellitus. *Diabetes*. janv 1977;26(1):65- 73.
79. Demir I, Ermiş C, Altunbaş H, Balci MK. Serum HbA1c levels and exercise capacity in diabetic patients. *Jpn Heart J*. sept 2001;42(5):607- 616.
80. Wadén J, Tikkanen H, Forsblom C, Fagerudd J, Pettersson-Fernholm K, Lakka T, et al. Leisure time physical activity is associated with poor glycaemic control in type 1 diabetic women: the FinnDiane study. *Diabetes Care*. avr 2005;28(4):777- 782.
81. Wilmore JH, Costill DL, Kenney WL. *Physiology of Sport and Exercise*. Human Kinetics; 2008. 604 p.
82. Sherwood L. *Physiologie humaine: A Human Perspective*. De Boeck Supérieur; 2006. 774 p.
83. Billat V. *Physiologie et méthodologie de l'entraînement: De la théorie à la pratique*. De Boeck Supérieur; 2003. 226 p.
84. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology: Enhanced E-book*. Elsevier Health Sciences; 2010. 5635 p.

85. Sircar S. Principles of Medical Physiology. Thieme; 2008. 814 p.
86. Sherwood L. Fundamentals of Human Physiology. Cengage Learning; 2011. 764 p.
87. West JB. Respiratory Physiology: The Essentials. Lippincott Williams & Wilkins; 2012. 211 p.
88. Martin C, Riou B, Vallet B. Physiologie humaine appliquée. Wolters Kluwer France; 2006. 1144 p.
89. Becklake MR, Griffiths SB, McGregor M, Goldman HI, Schreve JP. Oxygen dissociation curves in sickle cell anemia and in subjects with the sickle cell trait. *J Clin Invest.* mai 1955;34(5):751- 755.
90. Flamm SD, Taki J, Moore R, Lewis SF, Keech F, Maltais F, et al. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. *Circulation.* mai 1990;81(5):1550- 1559.
91. Hamid Q, Shannon J, Martin J. Physiologic Basis of Respiratory Disease. PMPH-USA; 2005. 824 p.
92. Hsia CCW. Recruitment of lung diffusing capacity: update of concept and application. *Chest.* nov 2002;122(5):1774- 1783.
93. Johnson DC. Importance of adjusting carbon monoxide diffusing capacity (DLCO) and carbon monoxide transfer coefficient (KCO) for alveolar volume. *Respir Med.* janv 2000;94(1):28- 37.
94. Schuyler MR, Niewoehner DE, Inkley SR, Kohn R. Abnormal lung elasticity in juvenile diabetes mellitus. *Am Rev Respir Dis.* janv 1976;113(1):37- 41.
95. Weir DC, Jennings PE, Hendy MS, Barnett AH, Burge PS. Transfer factor for carbon monoxide in patients with diabetes with and without microangiopathy. *Thorax.* sept 1988;43(9):725- 726.
96. Cooper BG, Taylor R, Alberti KG, Gibson GJ. Lung function in patients with diabetes mellitus. *Respir Med.* mai 1990;84(3):235- 239.
97. Ramirez LC, Dal Nogare A, Hsia C, Arauz C, Butt I, Strowig SM, et al. Relationship between diabetes control and pulmonary function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.* oct 1991;91(4):371- 376.
98. Innocenti F, Fabbri A, Anichini R, Tuci S, Pettinà G, Vannucci F, et al. Indications of reduced pulmonary function in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract.* oct 1994;25(3):161- 168.
99. Schnack C, Festa A, Schwarzmaier-D'Assié A, Haber P, Schernthaner G. Pulmonary dysfunction in type 1 diabetes in relation to metabolic long-term control and to incipient diabetic nephropathy. *Nephron.* 1996;74(2):395- 400.

100. Minette P, Buyschaert M, Rahier J, Veriter C, Frans A. Pulmonary gas exchange in life-long nonsmoking patients with diabetes mellitus. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 1999;66(1):20- 24.
101. Villa MP, Montesano M, Barreto M, Pagani J, Stegagno M, Multari G, et al. Diffusing capacity for carbon monoxide in children with type 1 diabetes. *Diabetologia. nov* 2004;47(11):1931- 1935.
102. Fuso L, Cotroneo P, Basso S, De Rosa M, Manto A, Ghirlanda G, et al. Postural variations of pulmonary diffusing capacity in insulin-dependent diabetes mellitus. *Chest. oct* 1996;110(4):1009- 1013.
103. Van den Borst B, Gosker HR, Zeegers MP, Schols AMWJ. Pulmonary function in diabetes: a metaanalysis. *Chest. août* 2010;138(2):393- 406.
104. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, Dane DM, Pruneda ML, Raskin P, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care. août* 2008;31(8):1596- 1601.
105. Benbassat CA, Stern E, Kramer M, Lebzelter J, Blum I, Fink G. Pulmonary function in patients with diabetes mellitus. *Am J Med Sci. sept* 2001;322(3):127- 132.
106. El-Habashy MM, Agha MA, El-Basuni HA. Impact of diabetes mellitus and its control on pulmonary functions and cardiopulmonary exercise tests. *Egypt J Chest Dis Tuberc. avr* 2014;63(2):471- 476.
107. Milla CE, Zirbes J. Pulmonary complications of endocrine and metabolic disorders. *Paediatr Respir Rev. mars* 2012;13(1):23- 28.
108. Cazzato S, Bernardi F, Salardi S, Tassinari D, Corsini I, Ragni L, et al. Lung function in children with diabetes mellitus. *Pediatr Pulmonol. janv* 2004;37(1):17- 23.
109. Cheng Y, Macera C, Addy C, Sy F, Wieland D, Blair S. Effects of physical activity on exercise tests and respiratory function. *Br J Sports Med. déc* 2003;37(6):521- 528.
110. Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Wheatley CM, Snyder EM. Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type I diabetes. *Med Sci Sports Exerc. août* 2010;42(8):1454- 1459.
111. Zavorsky GS, Wilson B, Harris JK, Kim DJ, Carli F, Mayo NE. Pulmonary diffusion and aerobic capacity: is there a relation? Does obesity matter? *Acta Physiol Oxf Engl. avr* 2010;198(4):499- 507.
112. Pu LJ, Shen Y, Lu L, Zhang RY, Zhang Q, Shen WF. Increased blood glycohemoglobin A1c levels lead to overestimation of arterial oxygen saturation by pulse oximetry in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol.* 2012;11:110.
113. Blomqvist CG, Saltin B. Cardiovascular adaptations to physical training. *Annu Rev Physiol.* 1983;45:169- 189.
114. Honig CR, Odoroff CL, Frierson JL. Capillary recruitment in exercise: rate, extent, uniformity, and relation to blood flow. *Am J Physiol. janv* 1980;238(1):H31- 42.

115. Clifford PS, Hellsten Y. Vasodilatory mechanisms in contracting skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2004;97(1):393- 403.
116. Mortensen SP, Dawson EA, Yoshiga CC, Dalsgaard MK, Damsgaard R, Secher NH, et al. Limitations to systemic and locomotor limb muscle oxygen delivery and uptake during maximal exercise in humans. *J Physiol*. 1 juill 2005;566(Pt 1):273- 285.
117. Saltin B, Rådegran G, Koskolou MD, Roach RC. Skeletal muscle blood flow in humans and its regulation during exercise. *Acta Physiol Scand*. mars 1998;162(3):421- 436.
118. Grassi B, Poole DC, Richardson RS, Knight DR, Erickson BK, Wagner PD. Muscle O<sub>2</sub> uptake kinetics in humans: implications for metabolic control. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mars 1996;80(3):988- 998.
119. González-Alonso J, Olsen DB, Saltin B. Erythrocyte and the regulation of human skeletal muscle blood flow and oxygen delivery: role of circulating ATP. *Circ Res*. 29 nov 2002;91(11):1046- 1055.
120. Clark MG, Rattigan S, Clerk LH, Vincent MA, Clark AD, Youd JM, et al. Nutritive and non-nutritive blood flow: rest and exercise. *Acta Physiol Scand*. avr 2000;168(4):519- 530.
121. Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, Zotter H, Reiterer E, Müller W, et al. Reduced forearm blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes (measured by near-infrared spectroscopy). *Diabetes Care*. août 2004;27(8):1942- 1946.
122. Skyrme-Jones RA, O'Brien RC, Meredith IT. Vasodilator prostanoids, but not nitric oxide, may account for skeletal muscle hyperaemia in Type I diabetes mellitus. *Clin Sci Lond Engl* 1979. nov 2000;99(5):383- 392.
123. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. McGraw Hill Professional; 2005. 929 p.
124. Ogoh S, Ainslie PN. Regulatory mechanisms of cerebral blood flow during exercise: new concepts. *Exerc Sport Sci Rev*. juill 2009;37(3):123- 129.
125. Jiménez-Bonilla JF, Quirce R, Hernández A, Vallina NK, Guede C, Banzo I, et al. Assessment of cerebral perfusion and cerebrovascular reserve in insulin-dependent diabetic patients without central neurological symptoms by means of 99mTc-HMPAO SPET with acetazolamide. *Eur J Nucl Med*. nov 2001;28(11):1647- 1655.
126. Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. janv 2008;294(1):H164- 171.
127. Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods San Diego Calif*. août 2008;45(4):289- 299.
128. Patrick Neary J, Roberts ADW, Leavins N, Harrison MF, Croll JC, Sexsmith JR. Prefrontal cortex oxygenation during incremental exercise in chronic fatigue syndrome. *Clin Physiol Funct Imaging*. nov 2008;28(6):364- 372.

129. Subudhi AW, Lorenz MC, Fulco CS, Roach RC. Cerebrovascular responses to incremental exercise during hypobaric hypoxia: effect of oxygenation on maximal performance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* janv 2008;294(1):H164- 171.
130. Imray CHE, Myers SD, Pattinson KTS, Bradwell AR, Chan CW, Harris S, et al. Effect of exercise on cerebral perfusion in humans at high altitude. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 2005;99(2):699- 706.
131. Nielsen HB, Bredmose PP, Strømstad M, Volianitis S, Quistorff B, Secher NH. Bicarbonate attenuates arterial desaturation during maximal exercise in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. août 2002;93(2):724- 731.
132. Floyd TF, Clark JM, Gelfand R, Detre JA, Ratcliffe S, Guvakov D, et al. Independent cerebral vasoconstrictive effects of hyperoxia and accompanying arterial hypocapnia at 1 ATA. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 2003;95(6):2453- 2461.
133. Rowell LB. *Human Cardiovascular Control.* Oxford University Press; 1993. 522 p.
134. Clausen T, Scharf A, Menzel M, Soukup J, Holz C, Rieger A, et al. Influence of moderate and profound hyperventilation on cerebral blood flow, oxygenation and metabolism. *Brain Res.* 3 sept 2004;1019(1-2):113- 123.
135. Secher NH, Seifert T, Van Lieshout JJ. Cerebral blood flow and metabolism during exercise: implications for fatigue. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. janv 2008;104(1):306- 314.
136. Wasserman K. The anaerobic threshold measurement to evaluate exercise performance. *Am Rev Respir Dis.* févr 1984;129(2 Pt 2):S35- 40.
137. Bhambhani Y, Malik R, Mookerjee S. Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol.* 14 mai 2007;156(2):196- 202.
138. Nielsen HB, Boushel R, Madsen P, Secher NH. Cerebral desaturation during exercise reversed by O<sub>2</sub> supplementation. *Am J Physiol.* sept 1999;277(3 Pt 2):H1045- 1052.
139. Dandona P, James IM, Newbury PA, Woollard ML, Beckett AG. Cerebral blood flow in diabetes mellitus: evidence of abnormal cerebrovascular reactivity. *Br Med J.* 29 juill 1978;2(6133):325- 326.
140. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Neuwirth G, Legemate D, et al. Impairment of Cerebrovascular Reactivity in Long-Term Type 1. *Diabetes.* 11 janv 1997;46(11):1840- 1845.
141. Albert SG, Gomez CR, Russell S, Chaitman BR, Bernbaum M, Kong BA. Cerebral and ophthalmic artery hemodynamic responses in diabetes mellitus. *Diabetes Care.* févr 1993;16(2):476- 482.
142. Kim Y-S, Immink RV, Stok WJ, Karemaker JM, Secher NH, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes. *Clin Sci Lond Engl* 1979. oct 2008;115(8):255- 262.

143. Mankovsky BN, Piolot R, Mankovsky OL, Ziegler D. Impairment of cerebral autoregulation in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy and orthostatic hypotension. *Diabet Med J Br Diabet Assoc.* févr 2003;20(2):119- 126.
144. Lippera S, Gregorio F, Ceravolo MG, Lagalla G, Provinciali L. Diabetic retinopathy and cerebral hemodynamic impairment in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol.* juin 1997;7(2):156- 162.
145. Petrica L, Petrica M, Vlad A, Bob F, Gluhovschi C, Gluhovschi G, et al. Cerebrovascular reactivity is impaired in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus and microangiopathy. *Wien Klin Wochenschr.* 2007;119(11-12):365- 371.
146. De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol.* juill 2000;130(5):963- 974.
147. Poortmans JR, Boisseau N. *Biochimie des activités physiques et sportives.* Groupe de Boeck; 2009. 596 p.
148. Büsser C, Meyer P, Philippe J, Jornayvaz FR. [Sport and type 1 diabetes]. *Rev Médicale Suisse.* 5 juin 2013;9(389):1200, 1202- 1205.
149. DeFronzo RA, Hendler R, Simonson D. Insulin resistance is a prominent feature of insulin-dependent diabetes. *Diabetes.* sept 1982;31(9):795- 801.
150. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med.* 24 juill 1986;315(4):224- 230.
151. Peltoniemi P, Yki-Järvinen H, Oikonen V, Oksanen A, Takala TO, Rönnemaa T, et al. Resistance to exercise-induced increase in glucose uptake during hyperinsulinemia in insulin-resistant skeletal muscle of patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* juin 2001;50(6):1371- 1377.
152. Yki-Järvinen H. Glucose toxicity. *Endocr Rev.* août 1992;13(3):415- 431.
153. Vuorinen-Markkola H, Koivisto VA, Yki-Jarvinen H. Mechanisms of hyperglycemia-induced insulin resistance in whole body and skeletal muscle of type I diabetic patients. *Diabetes.* mai 1992;41(5):571- 580.
154. Yki-Järvinen H, Helve E, Koivisto VA. Hyperglycemia decreases glucose uptake in type I diabetes. *Diabetes.* août 1987;36(8):892- 896.
155. Beck-Nielsen H, Richelsen B, Hasling C, Nielsen OH, Heding L, Sørensen NS. Improved in vivo insulin effect during continuous subcutaneous insulin infusion in patients with IDDM. *Diabetes.* sept 1984;33(9):832- 837.
156. Simonson DC, Tamborlane WV, Sherwin RS, Smith JD, DeFronzo RA. Improved insulin sensitivity in patients with type I diabetes mellitus after CSII. *Diabetes.* août 1985;34 Suppl 3:80- 86.
157. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, Brown MS, Dorosz JL, Hull A, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2010;95(2):513- 521.

158. Bassett DR, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc.* janv 2000;32(1):70- 84.
159. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of the cerebral circulation: role of endothelium and potassium channels. *Physiol Rev.* janv 1998;78(1):53- 97.
160. Boado RJ, Pardridge WM. The brain-type glucose transporter mRNA is specifically expressed at the blood-brain barrier. *Biochem Biophys Res Commun.* 15 janv 1990;166(1):174- 179.
161. Van Houten M, Posner BI, Kopriwa BM, Brawer JR. Insulin-binding sites in the rat brain: in vivo localization to the circumventricular organs by quantitative radioautography. *Endocrinology.* sept 1979;105(3):666- 673.
162. Pardridge WM, Eisenberg J, Yang J. Human blood-brain barrier insulin receptor. *J Neurochem.* juin 1985;44(6):1771- 1778.
163. Rayner DV, Thomas ME, Trayhurn P. Glucose transporters (GLUTs 1-4) and their mRNAs in regions of the rat brain: insulin-sensitive transporter expression in the cerebellum. *Can J Physiol Pharmacol.* mai 1994;72(5):476- 479.
164. Ngarmukos C, Baur EL, Kumagai AK. Co-localization of GLUT1 and GLUT4 in the blood-brain barrier of the rat ventromedial hypothalamus. *Brain Res.* 4 mai 2001;900(1):1- 8.
165. Neil DHAW, Gale E a. M, Hamilton SJC, Lopez-Espinoza I, Kaura R, McCarthy ST. Cerebral blood flow increases during insulin-induced hypoglycaemia in Type 1 (insulin-dependent) diabetic patients and control subjects. *Diabetologia.* 1 mai 1987;30(5):305- 309.
166. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Molnár C, Michels RP, Leányvári Z, et al. No relationship between cerebral blood flow velocity and cerebrovascular reserve capacity and contemporaneously measured glucose and insulin concentrations in diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* déc 1999;36(4):191- 195.
167. Seaquist ER, Damberg GS, Tkac I, Gruetter R. The effect of insulin on in vivo cerebral glucose concentrations and rates of glucose transport/metabolism in humans. *Diabetes.* oct 2001;50(10):2203- 2209.
168. Bingham EM, Hopkins D, Smith D, Pernet A, Hallett W, Reed L, et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes.* déc 2002;51(12):3384- 3390.
169. Seaquist ER, Tkac I, Damberg G, Thomas W, Gruetter R. Brain glucose concentrations in poorly controlled diabetes mellitus as measured by high-field magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism.* août 2005;54(8):1008- 1013.
170. Heikkilä O, Lundbom N, Timonen M, Groop P-H, Heikkinen S, Mäkimattila S. Hyperglycaemia is associated with changes in the regional concentrations of glucose and myo-inositol within the brain. *Diabetologia.* mars 2009;52(3):534- 540.



171. Hirvonen J, Virtanen KA, Nummenmaa L, Hannukainen JC, Honka M-J, Bucci M, et al. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes*. févr 2011;60(2):443- 447.
172. Van Golen LW, Huisman MC, Ijzerman RG, Hoetjes NJ, Schwarte LA, Lammertsma AA, et al. Cerebral blood flow and glucose metabolism measured with positron emission tomography are decreased in human type 1 diabetes. *Diabetes*. août 2013;62(8):2898- 2904.
173. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Molnár C, Michels RP, Leányvári Z, et al. No relationship between cerebral blood flow velocity and cerebrovascular reserve capacity and contemporaneously measured glucose and insulin concentrations in diabetes mellitus. *Acta Diabetol*. déc 1999;36(4):191- 195.
174. Richard R, Lonsdorfer-Wolf E, Charloux A, Doutreleau S, Buchheit M, Oswald-Mammosser M, et al. Non-invasive cardiac output evaluation during a maximal progressive exercise test, using a new impedance cardiograph device. *Eur J Appl Physiol*. août 2001;85(3-4):202- 207.
175. Chuang M-L, Ting H, Otsuka T, Sun X-G, Chiu FY-L, Hansen JE, et al. Muscle deoxygenation as related to work rate. *Med Sci Sports Exerc*. oct 2002;34(10):1614- 1623.
176. Grassi B, Quaresima V, Marconi C, Ferrari M, Cerretelli P. Blood lactate accumulation and muscle deoxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 1999;87(1):348- 355.
177. Belardinelli R, Barstow TJ, Porszasz J, Wasserman K. Changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise measured with near infrared spectroscopy. *Eur J Appl Physiol*. 1995;70(6):487- 492.
178. Takata T, Yamabe H, Fukuzaki H. The role of oxygen extraction in peripheral tissues in exercise capacity in chronic heart failure. *Jpn J Med*. juin 1990;29(3):266- 273.
179. Benesch R, Benesch RE. The effect of organic phosphates from the human erythrocyte on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun*. 23 janv 1967;26(2):162- 167.
180. Adamson JW, Finch CA. Hemoglobin function, oxygen affinity, and erythropoietin. *Annu Rev Physiol*. 1975;37:351- 369.
181. Mairbäurl H, Schobersberger W, Hasibeder W, Schwabegger G, Gaesser G, Tanaka KR. Regulation of red cell 2,3-DPG and Hb-O<sub>2</sub>-affinity during acute exercise. *Eur J Appl Physiol*. 1986;55(2):174- 180.
182. Ganong W. *Physiologie médicale*. De Boeck Supérieur; 2005. 868 p.
183. Hespel P, Lijnen P, Fagard R, Van Hoof R, Goossens W, Amery A. Effects of training on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate in normal men. *Eur J Appl Physiol*. 1988;57(4):456- 461.

184. Arturson G, Garby L, Robert M, Zaar B. Oxygen affinity of whole blood in vivo and under standard conditions in subjects with diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* sept 1974;34(1):19- 22.
185. Bunn HF, Briehl RW. The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins. *J Clin Invest.* juin 1970;49(6):1088- 1095.
186. McDonald MJ, Bleichman M, Bunn HF, Noble RW. Functional properties of the glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J Biol Chem.* 10 févr 1979;254(3):702- 707.
187. Roberts AP, Story CJ, Ryall RG. Erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate concentrations and haemoglobin glycosylation in normoxic Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* mai 1984;26(5):389- 391.
188. Bodnar PN, Pristupiuk AM. [Assessment of the 2,3-diphosphoglycerate content of erythrocytes in diabetes mellitus]. *Probl Endokrinologii.* oct 1982;28(5):15- 17.
189. Castilho EM, Glass ML, Manço JC. The effects of 2,3-diphosphoglycerate, adenosine triphosphate, and glycosylated hemoglobin on the hemoglobin-oxygen affinity of diabetic patients. *Braz J Med Biol Res Rev Bras Pesqui Médicas E Biológicas Soc Bras Biofísica Al.* juin 2003;36(6):731- 737.
190. Ditzel J. Changes in red cell oxygen release capacity in diabetes mellitus. *Fed Proc.* oct 1979;38(11):2484- 2488.
191. Samaja M, Melotti D, Carenini A, Pozza G. Glycosylated haemoglobins and the oxygen affinity of whole blood. *Diabetologia.* nov 1982;23(5):399- 402.
192. Marchenko LF, Baturin AA, Terent'eva EA. [Diagnostic value of detection of blood levels of lactate, pyruvate and 2,3-diphosphoglycerate in children with diabetes mellitus]. *Pediatrica.* 1991;(2):26- 30.
193. Farber SD, Farber MO, Brewer G, Magnes CJ, Peterson RG. Oxygen affinity of hemoglobin and peripheral nerve degeneration in experimental diabetes. *J Neurol Sci.* févr 1991;101(2):204- 207.
194. Bhambhani YN. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. *Can J Appl Physiol Rev Can Physiol Appliquée.* août 2004;29(4):504- 523.
195. Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol.* oct 2010;92(2):134- 150.
196. Grassi B, Pogliaghi S, Rampichini S, Quaresima V, Ferrari M, Marconi C, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2003;95(1):149- 158.
197. Elwell CE, Cope M, Edwards AD, Wyatt JS, Delpy DT, Reynolds EO. Quantification of adult cerebral hemodynamics by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1994;77(6):2753- 2760.

198. Kleinschmidt A, Obrig H, Requardt M, Merboldt KD, Dirnagl U, Villringer A, et al. Simultaneous recording of cerebral blood oxygenation changes during human brain activation by magnetic resonance imaging and near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* sept 1996;16(5):817- 826.
199. Ide K, Secher NH. Cerebral blood flow and metabolism during exercise. *Prog Neurobiol.* juill 2000;61(4):397- 414.
200. Ward KR, Ivatury RR, Barbee RW, Turner J, Pittman R, Filho IPT, et al. Near infrared spectroscopy for evaluation of the trauma patient: a technology review. *Resuscitation.* janv 2006;68(1):27- 44.
201. Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta.* 30 mars 1988;933(1):184- 192.
202. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 28 nov 2011;369(1955):4577- 4590.
203. Bhambhani Y, Malik R, Mookerjee S. Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol.* 14 mai 2007;156(2):196- 202.
204. Rupp T, Thomas R, Perrey S, Stephane P. Prefrontal cortex oxygenation and neuromuscular responses to exhaustive exercise. *Eur J Appl Physiol.* janv 2008;102(2):153- 163.
205. Ferreira LF, Townsend DK, Lutjemeier BJ, Barstow TJ. Muscle capillary blood flow kinetics estimated from pulmonary O<sub>2</sub> uptake and near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 2005;98(5):1820- 1828.
206. De Blasi RA, Ferrari M, Natali A, Conti G, Mega A, Gasparetto A. Noninvasive measurement of forearm blood flow and oxygen consumption by near-infrared spectroscopy. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mars 1994;76(3):1388- 1393.
207. Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. avr 2009;106(4):1153- 1158.
208. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2007;103(1):177- 183.
209. Peltonen JE, Koponen AS, Pullinen K, Hägglund H, Aho JM, Kyröläinen H, et al. Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir Physiol Neurobiol.* 31 mai 2012;181(3):267- 276.
210. Oussaidene K, Prieur F, Bougault V, Borel B, Matran R, Mucci P. Cerebral oxygenation during hyperoxia-induced increase in exercise tolerance for untrained men. *Eur J Appl Physiol.* août 2013;113(8):2047- 2056.

211. Ekkekakis P. Illuminating the black box: investigating prefrontal cortical hemodynamics during exercise with near-infrared spectroscopy. *J Sport Exerc Psychol.* août 2009;31(4):505- 553.
212. Homma S, Fukunaga T, Kagaya A. Influence of adipose tissue thickness on near infrared spectroscopic signal in the measurement of human muscle. *J Biomed Opt.* 1996;1(4):418- 424.
213. Matsushita K, Homma S, Okada E. Influence of adipose tissue on muscle oxygenation measurement with NIRS instrument. *SPIE proceedings series. Society of Photo-Optical Instrumentation Engineers*; 1998. p. 159- 165.
214. Niwayama M, Hamaoka T, Lin L, Shao J, Kudo N, Katoh C, et al. <title>Quantitative muscle oxygenation measurement using NIRS with correction for the influence of a fat layer: comparison of oxygen consumption rates with measurements by other techniques</title> In: Vo-Dinh T, Grundfest WS, Benaron DA, éditeurs. 2000. p. 256- 265.
215. Boushel R, Langberg H, Olesen J, Gonzales-Alonzo J, Bülow J, Kjaer M. Monitoring tissue oxygen availability with near infrared spectroscopy (NIRS) in health and disease. *Scand J Med Sci Sports.* août 2001;11(4):213- 222.
216. Miyazawa T, Horiuchi M, Komine H, Sugawara J, Fadel PJ, Ogoh S. Skin blood flow influences cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy during dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol.* nov 2013;113(11):2841- 2848.
217. Owen-Reece H, Elwell CE, Wyatt JS, Delpy DT. The effect of scalp ischaemia on measurement of cerebral blood volume by near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas.* nov 1996;17(4):279- 286.
218. Tachtsidis I. Other Neuroimaging Methods in Epilepsies: Brain Optical Imaging and More. In: *FRCPP CPP, éditeur. Atlas of Epilepsies.* Springer London; 2010 p. 813- 822.
219. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Relationship between pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics and muscle deoxygenation during moderate-intensity exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2003;95(1):113- 120.
220. Bhambhani Y, Maikala R, Buckley S. Muscle oxygenation during incremental arm and leg exercise in men and women. *Eur J Appl Physiol.* oct 1998;78(5):422- 431.
221. Matsui S, Tamura N, Hirakawa T, Kobayashi S, Takekoshi N, Murakami E. Assessment of working skeletal muscle oxygenation in patients with chronic heart failure. *Am Heart J.* avr 1995;129(4):690- 695.
222. Hiroyuki H, Hamaoka T, Sako T, Nishio S, Kime R, Murakami M, et al. Oxygenation in vastus lateralis and lateral head of gastrocnemius during treadmill walking and running in humans. *Eur J Appl Physiol.* août 2002;87(4-5):343- 349.
223. MacDonald MJ, Tarnopolsky MA, Green HJ, Hughson RL. Comparison of femoral blood gases and muscle near-infrared spectroscopy at exercise onset in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. févr 1999;86(2):687- 693.

224. Grassi B, Marzorati M, Lanfranconi F, Ferri A, Longaretti M, Stucchi A, et al. Impaired oxygen extraction in metabolic myopathies: detection and quantification by near-infrared spectroscopy. *Muscle Nerve*. avr 2007;35(4):510- 520.
225. Legrand R, Marles A, Prieur F, Lazzari S, Blondel N, Mucci P. Related trends in locomotor and respiratory muscle oxygenation during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. janv 2007;39(1):91- 100.
226. Belardinelli R, Georgiou D, Barstow TJ. Near infrared spectroscopy and changes in skeletal muscle oxygenation during incremental exercise in chronic heart failure: a comparison with healthy subjects. *G Ital Cardiol*. juin 1995;25(6):715- 724.
227. Mohler ER, Lech G, Supple GE, Wang H, Chance B. Impaired exercise-induced blood volume in type 2 diabetes with or without peripheral arterial disease measured by continuous-wave near-infrared spectroscopy. *Diabetes Care*. août 2006;29(8):1856- 1859.
228. Bauer TA, Reusch JEB, Levi M, Regensteiner JG. Skeletal muscle deoxygenation after the onset of moderate exercise suggests slowed microvascular blood flow kinetics in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. nov 2007;30(11):2880- 2885.
229. Yeh S-J, Khalil OS, Hanna CF, Kantor S. Near-infrared thermo-optical response of the localized reflectance of intact diabetic and nondiabetic human skin. *J Biomed Opt*. juill 2003;8(3):534- 544.
230. Wu Z, Benfield RE, Wang Y, Guo L, Tan M, Zhang H, et al. EXAFS study on the local atomic structures around iron in glycosylated haemoglobin. *Phys Med Biol*. mars 2001;46(3):N71- 77.
231. Marschner JP, Seidlitz T, Rietbrock N. Effect of 2,3-diphosphoglycerate on O<sub>2</sub>-dissociation kinetics of hemoglobin and glycosylated hemoglobin using the stopped flow technique and an improved in vitro method for hemoglobin glycosylation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. mars 1994;32(3):116- 121.
232. Subudhi AW, Miramon BR, Granger ME, Roach RC. Frontal and motor cortex oxygenation during maximal exercise in normoxia and hypoxia. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. avr 2009;106(4):1153- 1158.
233. Kuebler WM, Sckell A, Habler O, Kleen M, Kuhnle GE, Welte M, et al. Noninvasive measurement of regional cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy and indocyanine green. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. avr 1998;18(4):445- 456.
234. Tichauer KM, Brown DW, Hadway J, Lee T-Y, St Lawrence K. Near-infrared spectroscopy measurements of cerebral blood flow and oxygen consumption following hypoxia-ischemia in newborn piglets. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mars 2006;100(3):850- 857.
235. Subudhi AW, Dimmen AC, Roach RC. Effects of acute hypoxia on cerebral and muscle oxygenation during incremental exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2007;103(1):177- 183.

236. Timinkul A, Kato M, Omori T, Deocaris CC, Ito A, Kizuka T, et al. Enhancing effect of cerebral blood volume by mild exercise in healthy young men: a near-infrared spectroscopy study. *Neurosci Res.* juill 2008;61(3):242- 248.
237. Seifert T, Rasmussen P, Secher NH, Nielsen HB. Cerebral oxygenation decreases during exercise in humans with beta-adrenergic blockade. *Acta Physiol Oxf Engl.* juill 2009;196(3):295- 302.
238. Jensen G, Nielsen HB, Ide K, Madsen PL, Svendsen LB, Svendsen UG, et al. Cerebral oxygenation during exercise in patients with terminal lung disease. *Chest.* août 2002;122(2):445- 450.
239. Koike A, Hoshimoto M, Nagayama O, Tajima A, Kubozono T, Oikawa K, et al. Cerebral oxygenation during exercise and exercise recovery in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 15 sept 2004;94(6):821- 824.
240. Oliveira MF, Rodrigues MK, Treptow E, Cunha TM, Ferreira EMV, Neder JA. Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. *Clin Physiol Funct Imaging.* janv 2012;32(1):52- 58.
241. Bhambhani Y, Malik R, Mookerjee S. Cerebral oxygenation declines at exercise intensities above the respiratory compensation threshold. *Respir Physiol Neurobiol.* 14 mai 2007;156(2):196- 202.
242. Colier WN, Quaresima V, Oeseburg B, Ferrari M. Human motor-cortex oxygenation changes induced by cyclic coupled movements of hand and foot. *Exp Brain Res.* déc 1999;129(3):457- 461.
243. Ide K, Horn A, Secher NH. Cerebral metabolic response to submaximal exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. nov 1999;87(5):1604- 1608.
244. González-Alonso J, Dalsgaard MK, Osada T, Volianitis S, Dawson EA, Yoshiga CC, et al. Brain and central haemodynamics and oxygenation during maximal exercise in humans. *J Physiol.* 15 mai 2004;557(Pt 1):331- 342.
245. Kim Y-S, Immink RV, Stok WJ, Karemaker JM, Secher NH, van Lieshout JJ. Dynamic cerebral autoregulatory capacity is affected early in Type 2 diabetes. *Clin Sci Lond Engl* 1979. oct 2008;115(8):255- 262.
246. Rasmussen P, Dawson EA, Nybo L, van Lieshout JJ, Secher NH, Gjedde A. Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectrometry in frontal lobe of humans. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* mai 2007;27(5):1082- 1093.
247. Perrey S. Non-invasive NIR spectroscopy of human brain function during exercise. *Methods San Diego Calif.* août 2008;45(4):289- 299.
248. Ekblom B, Huot R, Stein EM, Thorstensson AT. Effect of changes in arterial oxygen content on circulation and physical performance. *J Appl Physiol.* juill 1975;39(1):71- 75.

249. Linossier MT, Dormois D, Arsac L, Denis C, Gay JP, Geysant A, et al. Effect of hyperoxia on aerobic and anaerobic performances and muscle metabolism during maximal cycling exercise. *Acta Physiol Scand.* mars 2000;168(3):403- 411.
250. Oliveira MF, Rodrigues MK, Treptow E, Cunha TM, Ferreira EMV, Neder JA. Effects of oxygen supplementation on cerebral oxygenation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease patients not entitled to long-term oxygen therapy. *Clin Physiol Funct Imaging.* janv 2012;32(1):52- 58.
251. Jensen G, Nielsen HB, Ide K, Madsen PL, Svendsen LB, Svendsen UG, et al. Cerebral oxygenation during exercise in patients with terminal lung disease. *Chest.* août 2002;122(2):445- 450.
252. Kemp GJ, Roberts N, Bimson WE, Bakran A, Harris PL, Gilling-Smith GL, et al. Mitochondrial function and oxygen supply in normal and in chronically ischemic muscle: a combined <sup>31</sup>P magnetic resonance spectroscopy and near infrared spectroscopy study in vivo. *J Vasc Surg.* déc 2001;34(6):1103- 1110.
253. Quételet A. Anthropométrie: ou, Mesure des différentes facultés de l'homme. Muquardt; 1871. 502 p.
254. Zhou Z, Hu D, Chen J. Association between obesity indices and blood pressure or hypertension: which index is the best? *Public Health Nutr.* août 2009;12(8):1061- 1071.
255. Legrand R, Ahmaidi S, Moalla W, Chocquet D, Marles A, Prieur F, et al. O<sub>2</sub> arterial desaturation in endurance athletes increases muscle deoxygenation. *Med Sci Sports Exerc.* mai 2005;37(5):782- 788.
256. Wagner PD. New ideas on limitations to VO<sub>2</sub>max. *Exerc Sport Sci Rev.* janv 2000;28(1):10- 14.
257. Lakoski SG, Barlow CE, Farrell SW, Berry JD, Morrow JR, Haskell WL. Impact of body mass index, physical activity, and other clinical factors on cardiorespiratory fitness (from the Cooper Center longitudinal study). *Am J Cardiol.* 1 juill 2011;108(1):34- 39.
258. Introduction to a Collection of Physical Activity Questionna... : Medicine & Science in Sports & Exercise. 1997.
259. Ainsworth BE, Haskell WL, Leon AS, Jacobs DR, Montoye HJ, Sallis JF, et al. Compendium of physical activities: classification of energy costs of human physical activities. *Med Sci Sports Exerc.* janv 1993;25(1):71- 80.
260. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA J Am Med Assoc.* 1 févr 1995;273(5):402- 407.
261. Rouatbi S, Ouahchi YF, Ben Salah C, Ben Saad H, Harrabi I, Tabka Z, et al. [Physiological factors influencing pulmonary capillary volume and membrane diffusion]. *Rev Mal Respir.* juin 2006;23(3 Pt 1):211- 218.

262. Macintyre N, Crapo RO, Viegi G, Johnson DC, van der Grinten CPM, Brusasco V, et al. Standardisation of the single-breath determination of carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J.* oct 2005;26(4):720- 735.
263. Ceridon ML, Beck KC, Olson TP, Bilezikian JA, Johnson BD. Calculating alveolar capillary conductance and pulmonary capillary blood volume: comparing the multiple- and single-inspired oxygen tension methods. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. sept 2010;109(3):643- 653.
264. Roughton FJ, Forster RE. Relative importance of diffusion and chemical reaction rates in determining rate of exchange of gases in the human lung, with special reference to true diffusing capacity of pulmonary membrane and volume of blood in the lung capillaries. *J Appl Physiol.* sept 1957;11(2):290- 302.
265. Tamhane RM, Johnson RL, Hsia CC. Pulmonary membrane diffusing capacity and capillary blood volume measured during exercise from nitric oxide uptake. *Chest.* déc 2001;120(6):1850- 1856.
266. Borg GA. Perceived exertion. *Exerc Sport Sci Rev.* 1974;2:131- 153.
267. Astrand PO, Ryhming I. A nomogram for calculation of aerobic capacity (physical fitness) from pulse rate during sub-maximal work. *J Appl Physiol.* sept 1954;7(2):218- 221.
268. Howley ET, Bassett DR, Welch HG. Criteria for maximal oxygen uptake: review and commentary. *Med Sci Sports Exerc.* sept 1995;27(9):1292- 1301.
269. Robertson RJ. Perceived Exertion for Practitioners: Rating Effort with the OMNI Picture System. *Human Kinetics*; 2004. 190 p.
270. Bruce RA, Fisher LD, Cooper MN, Gey GO. Separation of effects of cardiovascular disease and age on ventricular function with maximal exercise. *Am J Cardiol.* déc 1974;34(7):757- 763.
271. Lacour JR, Flandrois R. [Role of aerobic metabolism in prolonged intensive exercise]. *J Physiol (Paris).* juill 1977;73(2):89- 130.
272. Mollard P, Bourdillon N, Letournel M, Herman H, Gibert S, Pichon A, et al. Validity of arterialized earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 31 juill 2010;172(3):179- 183.
273. Whipp BJ, Higgenbotham MB, Cobb FC. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. déc 1996;81(6):2674- 2679.
274. Oussaidene K, Prieur F, Bougault V, Borel B, Matran R, Mucci P. Cerebral oxygenation during hyperoxia-induced increase in exercise tolerance for untrained men. *Eur J Appl Physiol.* août 2013;113(8):2047- 2056.
275. Heyman E, Delamarche P, Berthon P, Meeusen R, Briard D, Vincent S, et al. Alteration in sympathoadrenergic activity at rest and during intense exercise despite normal aerobic



- fitness in late pubertal adolescent girls with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* déc 2007;33(6):422- 429.
276. Cranston I, Marsden P, Matyka K, Evans M, Lomas J, Sonksen P, et al. Regional differences in cerebral blood flow and glucose utilization in diabetic man: the effect of insulin. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* févr 1998;18(2):130- 140.
277. Thompson PD, Crouse SF, Goodpaster B, Kelley D, Moyna N, Pescatello L. The acute versus the chronic response to exercise. *Med Sci Sports Exerc.* juin 2001;33(6 Suppl):S438- 445; discussion S452- 453.
278. Marliss EB, Vranic M. Intense exercise has unique effects on both insulin release and its roles in glucoregulation: implications for diabetes. *Diabetes.* févr 2002;51 Suppl 1:S271- 283.
279. Baron AD, Tarshoby M, Hook G, Lazaridis EN, Cronin J, Johnson A, et al. Interaction between insulin sensitivity and muscle perfusion on glucose uptake in human skeletal muscle: evidence for capillary recruitment. *Diabetes.* mai 2000;49(5):768- 774.
280. Systrom DM, Kanarek DJ, Kohler SJ, Kazemi H. <sup>31</sup>P nuclear magnetic resonance spectroscopy study of the anaerobic threshold in humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 1990;68(5):2060- 2066.
281. Foreman DL, Sanders M, Bloor CM. Total and regional cerebral blood flow during moderate and severe exercise in miniature swine. *J Appl Physiol.* févr 1976;40(2):191- 195.
282. Bellingham AJ, Detter JC, Lenfant C. Regulatory mechanisms of hemoglobin oxygen affinity in acidosis and alkalosis. *J Clin Invest.* mars 1971;50(3):700- 706.
283. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1984;101:161- 211.
284. Wasserman K. The anaerobic threshold: definition, physiological significance and identification. *Adv Cardiol.* 1986;35:1- 23.
285. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, Dane DM, Pruneda ML, Raskin P, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care.* août 2008;31(8):1596- 1601.
286. Womack L, Peters D, Barrett EJ, Kaul S, Price W, Lindner JR. Abnormal skeletal muscle capillary recruitment during exercise in patients with type 2 diabetes mellitus and microvascular complications. *J Am Coll Cardiol.* 9 juin 2009;53(23):2175- 2183.
287. Plasqui G, Westerterp KR. Accelerometry and heart rate as a measure of physical fitness: cross-validation. *Med Sci Sports Exerc.* août 2006;38(8):1510- 1514.
288. Astorino TA, White AC, Dalleck LC. Supramaximal testing to confirm attainment of VO<sub>2</sub>max in sedentary men and women. *Int J Sports Med.* avr 2009;30(4):279- 284.

289. Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med Sci Sports Exerc.* janv 2000;32(1):70- 84.
290. Roca J, Agusti AG, Alonso A, Poole DC, Viegas C, Barbera JA, et al. Effects of training on muscle O<sub>2</sub> transport at VO<sub>2</sub>max. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. sept 1992;73(3):1067- 1076.
291. Bhambhani Y, Norris S, Bell G. Prediction of stroke volume from oxygen pulse measurements in untrained and trained men. *Can J Appl Physiol Rev Can Physiol Appliquée.* mars 1994;19(1):49- 59.
292. Johnson BF, Nesto RW, Pfeifer MA, Slater WR, Vinik AI, Chyun DA, et al. Cardiac abnormalities in diabetic patients with neuropathy: effects of aldose reductase inhibitor administration. *Diabetes Care.* févr 2004;27(2):448- 454.
293. Bando YK, Murohara T. Diabetes-related heart failure. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* 2014;78(3):576- 583.
294. Boudina S, Abel ED. Diabetic cardiomyopathy revisited. *Circulation.* 26 juin 2007;115(25):3213- 3223.
295. Baum VC, Levitsky LL, Englander RM. Abnormal cardiac function after exercise in insulin-dependent diabetic children and adolescents. *Diabetes Care.* juin 1987;10(3):319- 323.
296. Bakker W, Eringa EC, Sipkema P, van Hinsbergh VWM. Endothelial dysfunction and diabetes: roles of hyperglycemia, impaired insulin signaling and obesity. *Cell Tissue Res.* janv 2009;335(1):165- 189.
297. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Circulation.* déc 1993;88(6):2510- 2516.
298. Khan F, Cohen RA, Ruderman NB, Chipkin SR, Coffman JD. Vasodilator responses in the forearm skin of patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Vasc Med Lond Engl.* 1996;1(3):187- 193.
299. Laakso M, Edelman SV, Brechtel G, Baron AD. Impaired insulin-mediated skeletal muscle blood flow in patients with NIDDM. *Diabetes.* sept 1992;41(9):1076- 1083.
300. Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, et al. Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine. Evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation.* 1 avr 1997;95(7):1783- 1790.
301. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, Ting HH, Roddy MA, Simonson DC, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation.* 5 mai 1998;97(17):1695- 1701.
302. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Effect of age on O<sub>2</sub> uptake kinetics and the adaptation of muscle deoxygenation at the onset of moderate-intensity cycling exercise. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 2004;97(1):165- 172.

303. Item F, Heinzer-Schweizer S, Wyss M, Fontana P, Lehmann R, Henning A, et al. Mitochondrial capacity is affected by glycemic status in young untrained women with type 1 diabetes but is not impaired relative to healthy untrained women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* juill 2011;301(1):R60- 66.
304. McDonald MJ, Bleichman M, Bunn HF, Noble RW. Functional properties of the glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J Biol Chem.* 10 févr 1979;254(3):702- 707.
305. Wagner PD. Gas exchange and peripheral diffusion limitation. *Med Sci Sports Exerc.* janv 1992;24(1):54- 58.
306. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest.* juin 1994;93(6):2365- 2371.
307. Williams KV, Erbey JR, Becker D, Arslanian S, Orchard TJ. Can clinical factors estimate insulin resistance in type 1 diabetes? *Diabetes.* avr 2000;49(4):626- 632.
308. Lavi S, Gaitini D, Milloul V, Jacob G. Impaired cerebral CO<sub>2</sub> vasoreactivity: association with endothelial dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* oct 2006;291(4):H1856- 1861.
309. Seifert T, Rasmussen P, Secher NH, Nielsen HB. Cerebral oxygenation decreases during exercise in humans with beta-adrenergic blockade. *Acta Physiol Oxf Engl.* juill 2009;196(3):295- 302.
310. Wessels AM, Scheltens P, Barkhof F, Heine RJ. Hyperglycaemia as a determinant of cognitive decline in patients with type 1 diabetes. *Eur J Pharmacol.* 6 mai 2008;585(1):88- 96.
311. Musen G, Lyoo IK, Sparks CR, Weinger K, Hwang J, Ryan CM, et al. Effects of Type 1 Diabetes on Gray Matter Density as Measured by Voxel-Based Morphometry. *Diabetes.* 2 janv 2006;55(2):326- 333.
312. Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, Saito S, Ide M, Hiraoka H, et al. Diabetic Patients Have an Impaired Cerebral Vasodilatory Response to Hypercapnia Under Propofol Anesthesia. *Stroke.* 10 janv 2003;34(10):2399- 2403.
313. Rogers RL, Meyer JS, Mortel KF. After reaching retirement age physical activity sustains cerebral perfusion and cognition. *J Am Geriatr Soc.* févr 1990;38(2):123- 128.
314. Nielsen H b., Boesen M, Secher N h. Near-infrared spectroscopy determined brain and muscle oxygenation during exercise with normal and resistive breathing. *Acta Physiol Scand.* 2001;171(1):63- 70.
315. Koike A, Itoh H, Oohara R, Hoshimoto M, Tajima A, Aizawa T, et al. Cerebral oxygenation during exercise in cardiac patients. *Chest.* janv 2004;125(1):182- 190.
316. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, Michels RPJ, Neuwirth G, Legemate D, et al. Impairment of Cerebrovascular Reactivity in Long-Term Type 1. *Diabetes.* 11 janv 1997;46(11):1840- 1845.

317. Gómez B, García-Villallón AL, Frank A, García JL, Monge L, Diéguez G. Effects of hypoglycemia on the cerebral circulation in awake goats. *Neurology*. avr 1992;42(4):909- 916.
318. Giordani I, Di Flaviani A, Picconi F, Malandrucchio I, Ylli D, Palazzo P, et al. Acute Hyperglycemia Reduces Cerebrovascular Reactivity: The Role of Glycemic Variability. *J Clin Endocrinol Metab*. 30 mai 2014;jc20141087.
319. Kim Y-S, Krogh-Madsen R, Rasmussen P, Plomgaard P, Ogoh S, Secher NH, et al. Effects of hyperglycemia on the cerebrovascular response to rhythmic handgrip exercise. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. juill 2007;293(1):H467- 473.
320. Rasmussen P, Plomgaard P, Krogh-Madsen R, Kim Y-S, van Lieshout JJ, Secher NH, et al. MCA Vmean and the arterial lactate-to-pyruvate ratio correlate during rhythmic handgrip. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. nov 2006;101(5):1406- 1411.
321. Hoshi Y, Kobayashi N, Tamura M. Interpretation of near-infrared spectroscopy signals: a study with a newly developed perfused rat brain model. *J Appl Physiol*. 5 janv 2001;90(5):1657- 1662.
322. Rooks CR, Thom NJ, McCully KK, Dishman RK. Effects of incremental exercise on cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: a systematic review. *Prog Neurobiol*. oct 2010;92(2):134- 150.
323. Hasselbalch SG, Knudsen GM, Videbaek C, Pinborg LH, Schmidt JF, Holm S, et al. No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans. *Diabetes*. oct 1999;48(10):1915- 1921.
324. Suzuki M, Miyai I, Ono T, Oda I, Konishi I, Kochiyama T, et al. Prefrontal and premotor cortices are involved in adapting walking and running speed on the treadmill: an optical imaging study. *NeuroImage*. nov 2004;23(3):1020- 1026.
325. Neary JP. Application of near infrared spectroscopy to exercise sports science. *Can J Appl Physiol Rev Can Physiol Appliquée*. août 2004;29(4):488- 503.
326. Taussky P, O'Neal B, Daugherty WP, Luke S, Thorpe D, Pooley RA, et al. Validation of frontal near-infrared spectroscopy as noninvasive bedside monitoring for regional cerebral blood flow in brain-injured patients. *Neurosurg Focus*. févr 2012;32(2):E2.
327. Karakelides H, Asmann YW, Bigelow ML, Short KR, Dhatariya K, Coenen-Schimke J, et al. Effect of insulin deprivation on muscle mitochondrial ATP production and gene transcript levels in type 1 diabetic subjects. *Diabetes*. nov 2007;56(11):2683- 2689.
328. He J, Watkins S, Kelley DE. Skeletal muscle lipid content and oxidative enzyme activity in relation to muscle fiber type in type 2 diabetes and obesity. *Diabetes*. avr 2001;50(4):817- 823.
329. Simoneau JA, Kelley DE. Altered glycolytic and oxidative capacities of skeletal muscle contribute to insulin resistance in NIDDM. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. juill 1997;83(1):166- 171.

330. Fritzsche K, Blüher M, Schering S, Buchwalow IB, Kern M, Linke A, et al. Metabolic profile and nitric oxide synthase expression of skeletal muscle fibers are altered in patients with type 1 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc.* nov 2008;116(10):606- 613.
331. Russell AP, Foletta VC, Snow RJ, Wadley GD. Skeletal muscle mitochondria: a major player in exercise, health and disease. *Biochim Biophys Acta.* avr 2014;1840(4):1276- 1284.
332. Daussin FN, Zoll J, Ponsot E, Dufour SP, Doutreleau S, Lonsdorfer E, et al. Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. mai 2008;104(5):1436- 1441.
333. Wibom R, Hagenfeldt L, von Döbeln U. Measurement of ATP production and respiratory chain enzyme activities in mitochondria isolated from small muscle biopsy samples. *Anal Biochem.* 15 déc 2002;311(2):139- 151.

---

*Listes des travaux scientifiques*

---

---

---

**Article 1: Publié dans Medicine & Science in Sports & Exercise**

**Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly-controlled type 1 diabetes**

**Semah Tagougui**, MSc<sup>1</sup>, Erwan Leclair, PhD<sup>1,2</sup>, Pierre Fontaine MD, PhD<sup>3</sup>, Régis Matran MD, PhD<sup>4</sup>, Gaele Marais, PhD<sup>1</sup>, Julien Aucouturier, PhD<sup>1</sup>, Aurélien Descatoire, PhD<sup>5</sup>, Anne Vambergue MD, PhD<sup>3</sup>, Kahina Oussaidene, PhD<sup>1</sup>, Georges Baquet, PhD<sup>1</sup>, Elsa Heyman, PhD<sup>1</sup>

**Facteur d'impact : 4.47**

<sup>1</sup>University of Lille 2, EA 4488 'Physical Activity, Muscle & Health', Lille, France

<sup>2</sup>School of Kinesiology and Health Science, Faculty of Health, York University, Toronto, Ontario, Canada

<sup>3</sup>Department of Diabetology, Lille University Hospital, EA 4489, Lille, France

<sup>4</sup>Department of Physiology, EA 2689 & IFR 22, Lille, France

<sup>5</sup>Regional Hospital Centre of Roubaix, France

**Corresponding author:**

Elsa Heyman

EA4488 'Physical activity, Muscle & Health'

Faculté des Sciences du Sport et de l'Education Physique

9 rue de l'Université 59790 Ronchin, France

Tel: +33-6-78959955 ; +33-320887369

Fax: +33-320887363

E-mail: [elsa.heyman@univ-lille2.fr](mailto:elsa.heyman@univ-lille2.fr)

**Running title:** Muscle oxygenation and type 1 diabetes

**Conflicts of Interest and Source of Funding**

The authors have nothing to disclose.

NCT02051504, ClinicalTrial.gov

**ABSTRACT**

**PURPOSE**—Aerobic fitness, as reflected by maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ), is impaired in poorly controlled patients with type 1 diabetes. The mechanisms underlying this impairment remain to be explored. This study sought to investigate whether type 1 diabetes and high levels of glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) influence oxygen supply including oxygen delivery and release, to active muscle during maximal exercise.

**METHODS**—Two groups of patients with uncomplicated type 1 diabetes (T1D-A,  $n=11$  with adequate glycemic control,  $HbA_{1c}<7.0\%$ ; T1D-I,  $n=12$  with inadequate glycemic control,  $HbA_{1c}>8\%$ ) were compared to healthy controls (CON-A,  $n=11$ ; CON-I,  $n=12$ , respectively) matched for physical activity and body composition. Subjects performed an exhaustive incremental exercise to determine  $VO_{2max}$ . Throughout exercise, near-infrared spectroscopy allowed investigation of changes in oxyhemoglobin ( $\Delta O_2Hb$ ), deoxyhemoglobin ( $\Delta HHb$ ), and total hemoglobin ( $\Delta THb$ ) in the vastus lateralis. Venous and arterialized capillary blood was sampled during exercise to assess arterial oxygen transport and factors able to shift the  $O_2Hb$  dissociation curve.

**RESULTS**—Arterial oxygen content was comparable between groups. However,  $\Delta THb$  (i.e., muscle blood volume) was significantly lower in T1D-I compared to CON-I. T1D-I also had impaired  $\Delta HHb$  levels and increase during high-intensity exercise despite normal erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate levels. Finally,  $VO_{2max}$  was lower in T1D-I compared to CON-I. No differences were observed between T1D-A and CON-A.

**CONCLUSION**— Poorly controlled patients displayed lower  $VO_{2max}$  and a blunted muscle  $HHb$  increase. The latter supports the hypotheses of an increase in  $O_2$  affinity induced by hemoglobin glycation and/or of a disturbed balance between nutritive and non-nutritive muscle blood flow. Furthermore, reduced exercise muscle blood volume in poorly controlled patients may warn clinicians of microvascular dysfunction occurring even before overt microangiopathy.

**Keywords**

Aerobic fitness; Glycated hemoglobin; Oxygen delivery; Oxygen release; Skeletal muscle



RE: MSSE-D-14-00440R1, "Muscle oxygen supply impairment during exercise in poorly-controlled type 1 diabetes"

Dr. Heyman,

I am pleased to inform you that your work is **accepted for publication in Medicine & Science in Sports & Exercise**. Congratulations to you and your coauthors in meeting the standards required for publication in the journal.

Pending a final format check, all manuscript materials will be forwarded to the production staff for placement in an upcoming issue. In due course you will be receiving further information and instructions from the Editorial Office about any final procedures for preparing the manuscript for publication.

Please be aware that there is usually a delay of a few months before the article will appear in print, due to the high demand for space in the journal.

Thank you for submitting this study to Medicine & Science in Sports & Exercise and best wishes for your future work.

Regards,

Dr. Craig A. Harms  
Associate Editor  
Medicine & Science in Sports & Exercise

## INTRODUCTION

The beneficial effects of physical activity and the advantages of good physical fitness are well established, both in healthy individuals and those with chronic disease (20, 21). Aerobic fitness, as measured by maximal oxygen uptake ( $VO_{2max}$ ), is a strong predictor of cardiovascular risk (2). In patients with type 1 diabetes, poor fitness represents an important barrier to regular physical activity (9). Consequently, a better understanding of the underlying factors involved in the possible impairment of  $VO_{2max}$  in patients with type 1 diabetes is warranted.

Low aerobic fitness levels have been reported in several (28, 32), albeit not all (21, 39), studies in adults with type 1 diabetes and appear to be associated with poor glycemic control, as reflected by high glycated hemoglobin ( $HbA_{1c}$ ) levels (5, 24, 30). A high  $HbA_{1c}$  level is indeed an important factor in the initiation and progression of micro and macrovascular complications. In turn, these complications may alter the functioning of tissues that are important for exercise adaptations, such as blood vessels, lungs, and heart (11, 41) and, consequently, reduce  $VO_{2max}$ . However, there may be other factors involved in the impairment of aerobic fitness observed in individuals with poor glycemic control. In this respect, the  $HbA_{1c}$ - $VO_{2max}$  relationship has been found even in the absence of diabetic complications in young patients with type 1 diabetes (24, 35). Oxygen ( $O_2$ ) supply, including arterial  $O_2$  delivery and  $O_2$  release (i.e., oxyhemoglobin [ $O_2Hb$ ] dissociation) to active muscles, is a well-established factor influencing  $VO_{2max}$  in healthy or chronically diseased subjects (17, 29). In adolescents with type 1 diabetes, one study reported a reduction in forearm blood flow after local exercise (rhythmic handgrip), despite the absence of any otherwise clinically detectable vascular disorders (33). To our knowledge, arterial  $O_2$  transport capacity has never been investigated during exercise in patients with type 1 diabetes and with different levels of  $HbA_{1c}$ .

Several *in vitro* studies suggest a possible increased  $O_2Hb$  affinity (i.e., a leftward shift of the  $O_2$  dissociation curve) and/or a decreased sensitivity of hemoglobin to the allosteric effect of organic phosphates, as a result of hemoglobin glycation at a degree corresponding to  $HbA_{1c}$  levels in patients with poor glycemic control (i.e., 8%) (10, 25, 26, 36). Some further insight into muscle  $O_2Hb$  dissociation in type 1 diabetes is required, particularly *in vivo* during maximal exercise and in accordance with  $HbA_{1c}$  levels. In this respect, near-infrared spectroscopy (NIRS) allows the non-invasive and functional monitoring of changes in skeletal muscle oxygenation including  $O_2Hb$  dissociation (18). Besides hemoglobin glycation, it is important to take into account the erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate (2,3-DPG) level. This stimulus for a rightward shift of the  $O_2Hb$  dissociation curve has been found to be,

contradictorily, either reduced (15, 16) or elevated in patients with type 1 diabetes (8), especially in cases of chronically impaired glycaemic control (1).

Therefore, we aimed to determine whether O<sub>2</sub> delivery and/or release to an active muscle during maximal exercise is altered in patients with uncomplicated type 1 diabetes and high levels of HbA<sub>1c</sub> and whether any subsequent relationship to impairment in VO<sub>2max</sub> exists.

## **MATERIAL AND METHODS**

Written informed consent was obtained from all participants prior to their inclusion in this study, which was approved by the North-Western IV Regional Ethics Committee (N° EudraCT: 2009-A00746-51). Twenty-three patients, aged 18–40 years, who had type 1 diabetes for at least 1 year and were free from vascular complications, volunteered to participate in this study (Table 1). The absence of microvascular (retinopathy, nephropathy, neuropathy) and macrovascular (high blood pressure, coronary disease, peripheral arteriopathy) complications was carefully checked by a clinician during the initial examination. The patients were then divided into two groups according to their HbA<sub>1c</sub> levels measured at inclusion: adequate glycaemic control T1D-A ( $n = 11$ ; HbA<sub>1c</sub> < 7% [53 mmol/mol]), and inadequate glycaemic control T1D-I ( $n = 12$ ; HbA<sub>1c</sub> > 8% [64 mmol/mol]). Two control groups, CON-A and CON-I, comprised of healthy subjects aged 18–40 years, were recruited (as described below) to strictly match the T1D-A and T1D-I groups, respectively.

### **Selection process of the healthy control subjects**

Healthy participants were selected from a list ( $n=250$ ) drawn up from patients' friends and contacts. Each healthy control was chosen to strictly match a patient with type 1 diabetes according to the following pre-established ranges or values: gender, same as the case patient; age  $\pm 7$  years; body mass index  $\pm 4$  kg.m<sup>-2</sup>; moderate-to-vigorous physical activity levels,  $\pm 1$ h when the patients' physical activity category was : 0h/wk,  $\pm 2$ h for category 2-6h/wk,  $\pm 4$ h for category > 6h/wk , pairs of patient/control being in the same category ; and tobacco status, grouped according to : no smoking, < 10 cigarettes a day, > 10 cigarettes a day. The healthy controls chosen were then recruited following an oral glucose tolerance test (75g). Individuals were excluded if they had a fasting blood glucose level > 6.05 mmol/L or an abnormal glucose tolerance test using WHO criteria (14). The similarity of body composition and physical activity levels between groups was then accurately checked using dual energy X-ray absorptiometry (HOLOGIC Inc., Waltham, USA) and accelerometry (Actigraph, model GT1M) over 7 consecutive days, respectively (Table 1).

Besides physical activity levels, we added an assessment of lifestyle and diet. Dietary data was based on a 3-day diary (based on 2 weekdays and 1 week end day). Written instructions were given to provide detailed information about the quantity and quality of all items consumed. The patients were then interviewed by a research-trained dietitian, who gathered information to supplement the diaries.

### **Laboratory testing**

Subjects were requested to refrain from vigorous physical activity for 48h before the test and from using tobacco the morning of the test. Patients with type 1 diabetes received their usual morning insulin bolus and all subjects consumed a breakfast (providing  $8.5 \pm 3.4\%$  proteins,  $41.4 \pm 16.4\%$  lipids, and  $50.1 \pm 15.8\%$  carbohydrates) based on their usual breakfast and previously agreed upon by dietician. The exercise test began  $3.8 \pm 0.6$ h after the breakfast. After a 2-min resting period sitting on the cycle ergometer (Excalibur Sport, Lode BV, Groningen, Netherlands), the test started at 30W and continued with a 20W increment every 2 min, until exhaustion.

### **Cardiopulmonary response**

An electrocardiograph (Ergocard®, Medisoft, Dinant, Belgium) was performed at rest, and continually monitored throughout the exercise test by a cardiologist.

Pulmonary gas exchanges were measured continuously throughout exercise (breath-by-breath system, Ergocard®).  $VO_{2max}$  was determined as the highest 15-s average value during the exercise test. Validation of  $VO_{2max}$  was obtained at the termination of the test when three of the following five criteria were attained: 1) a  $VO_2$  increase  $< 100 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$  with the 20 W increase in power output, 2) a heart rate  $> 90\%$  of the theoretical maximal heart rate ( $210 - 0.65 \times \text{age}$ ), 3) a rate of perceived exertion score  $\geq 19$ , 4) a blood lactate  $> 8 \text{ mM}$  and 5) a respiratory exchange ratio  $> 1.1$  (4). According to these criteria, all subjects achieved their  $VO_{2max}$  (Table 2).

The  $O_2$  pulse ( $\text{mL}\cdot\text{beat}^{-1}$ ) was calculated as the ratio between  $O_2$  consumption and heart rate, and was used as an indicator of stroke volume during submaximal and maximal exercise (40).

### **NIRS measurements**

Subjects were equipped with a NIRS probe to monitor the absorption of light across muscle tissue throughout the exercise test (Oxymon Mk III, Artinis Medical Systems, Zetten, The Netherlands). The emitter and detector pair was placed on the belly of the right vastus lateralis muscle, midway between the lateral epicondyle and greater trochanter of the femur. The vastus

lateralis muscle is highly active during cycling (23), making it suitable for examining exercise-induced changes in active muscle oxygenation. Adipose tissue thickness has been reported to have a substantial confounding influence on *in vivo* NIRS measurement (18). Therefore, we ensured that the vastus lateralis skinfold was < 1.5 cm and that fat mass percentage in the right leg was comparable between groups (Table 1). The inter-optode distance was 40mm. NIRS data were collected with a sampling frequency of 10Hz.

The Beer-Lambert law was used to calculate the changes in tissue oxyhemoglobin ( $\Delta O_2Hb$ ) and deoxyhemoglobin ( $\Delta HHb$ ) across time using optical densities from two continuous wavelengths of NIR light (780 and 850nm). The change in total hemoglobin ( $\Delta THb$ ), i.e., the arithmetic sum of  $\Delta O_2Hb$  and  $\Delta HHb$ , was used as an index of change in regional blood volume (19).  $\Delta HHb$  was used as a sensitive reflection of relative tissue deoxygenation due to  $O_2$  extraction as this measure is closely associated with changes in venous  $O_2$  content and is less sensitive to  $\Delta THb$  than  $\Delta O_2Hb$  (19). NIRS measurements were normalized to reflect changes from the 1-min baseline period immediately before beginning the exercise protocol (arbitrarily defined as 0  $\mu M$ ) to express the magnitudes of changes throughout exercise.

The use and limitations of NIRS have been extensively reviewed (7, 18). Noteworthy, the NIRS technique is unable to differentiate between the amount of  $O_2$  released by both hemoglobin and myoglobin because the absorbency signals of these two chromophores overlap in the NIR range. Based on data available on hemoglobin/myoglobin ratio in human muscles, one can estimate that myoglobin represents a confounding factor of 10% of the whole hemoglobin signal (18). Consequently, it can be assumed that most of the NIRS signal reflects changes in absorption of  $\Delta O_2Hb$  and  $\Delta HHb$  (18).

### **Blood analyses**

Venous blood samples were collected from a forearm catheter at rest and at maximal exercise.  $HbA_{1c}$  was measured at rest from EDTA blood (HPLC assay, VARIANT<sup>2</sup> Turbo, Biorad) (Table 1). At rest and maximal exercise, fluorinated and heparinized samples were used to analyze blood glucose (hexokinase enzymatic assay, Modular automat) and erythrocyte 2,3-DPG (spectrophotometry, Sigma-Aldrich, St Louis, USA), respectively.

At rest and immediately at exhaustion, a microcapillary arterialized ear-lobe blood sample (vasodilator pomade applied 5 min before sampling) was collected to analyze lactate (amperometry, on ABL800 Radiometer), factors able to modify the  $O_2Hb$  dissociation curve (pH, partial pressure of carbon dioxide [ $PaCO_2$ ], by potentiometry, on ABL800 Radiometer), and components of arterial  $O_2$  content (27) (arterial  $O_2$  saturation [ $SaO_2$ ] by

spectrophotometry, partial pressure of O<sub>2</sub> [PaO<sub>2</sub>] by amperometry, hemoglobin concentration by spectrophotometry, on ABL800 Radiometer]. The arterial O<sub>2</sub> content (CaO<sub>2</sub>) was calculated as the sum of bound (1.39 [hemoglobin] × SaO<sub>2</sub>) and dissolved O<sub>2</sub> (0.003 PaO<sub>2</sub>).

### **Statistical analyses**

Statistics were computed using SAS 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA). Results are reported as means ± SD unless otherwise indicated. Normality was tested using the Shapiro-Wilks test. Demographic, anthropometric and aerobic fitness data were compared between patients with type 1 diabetes and their respective group of healthy controls using the Wilcoxon matched-pairs test. NIRS data, arterialized oxygen transport, and blood factors able to influence the O<sub>2</sub>Hb dissociation curve were compared between patients with type 1 diabetes and their respective control group using a linear mixed model for repeated measurements. In this model the fixed effects were the group effect (i.e., T1D-A vs. CON-A and T1D-I vs. CON-I), the exercise effect (repeated measurements corresponding to relative intensity levels –10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, and 100% of VO<sub>2max</sub>), and the group × exercise interaction. The mixed model is an extension of the classical ANOVA allowing handling of correlations between repeated measurements. The choice of the covariance pattern model was based on the Akaike Information Criterion. The influence of each individual on the results was investigated using the Cook distance. If significant main effects or an interaction was observed with ANOVA, Bonferroni post hoc pairwise comparisons were applied. Pearson's correlation coefficients were used to detect correlations between two continuous parametric variables. A *P* < 0.05 was considered statistically significant.

## **RESULTS**

### **Subjects' characteristics**

Demographic and physical activity data from patients with type 1 diabetes and their matched healthy controls are summarized in Table 1. The day of the exercise test, HbA<sub>1c</sub> levels ranged between 8 and 10.3% in T1D-I and between 5.5 and 7.5% in T1D-A. The later is explained by the fact that, for 4 of the 11 patients in the T1D-A group, HbA<sub>1c</sub> changed from levels < 7.0% the day of inclusion to levels between 7.0 and 7.5% the day of exercise test. Plasma glucose concentrations increased during exercise in all groups (Table 2). None of the patients with type 1 diabetes became hypoglycemic during exercise.

### **Maximal oxygen uptake**

T1D-I had lower  $VO_{2max}$  than CON-I despite comparable levels of habitual physical activity (Table 1) as well as comparable heart rates achieved at exhaustion (Table 2). No significant difference in  $VO_{2max}$  was observed between T1D-A and CON-A (Table 2).

### **Arterial O<sub>2</sub> transport** (Table 2)

Arterial O<sub>2</sub> content (CaO<sub>2</sub>), as well as its components ([hemoglobin], SaO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub>), did not differ significantly between T1D-I and CON-I during the exercise test. T1D-A had higher CaO<sub>2</sub> compared to CON-A, which could be explained by a higher hemoglobin concentration. Levels and exercise-induced changes in PaO<sub>2</sub>, SaO<sub>2</sub>, and O<sub>2</sub> pulse were not significantly different between the groups.

### **Muscle oxygenation and deoxygenation profiles**

$\Delta$ THb was significantly lower in T1D-I compared to CON-I during exercise, whereas no significant difference appeared between T1D-A and CON-A (Figure 1, Table 3).

$\Delta$ O<sub>2</sub>Hb decreased significantly less with exercise intensity in T1D-I compared to CON-I, whereas no intergroup differences appeared between T1D-A and CON-A (Figure 1, Table 3).

$\Delta$ Hb increased significantly in T1D-I, T1D-A, CON-I, and CON-A throughout the exercise test (Figure 1, Table 3). However, the levels of  $\Delta$ Hb as well as the increase in  $\Delta$ Hb were lower in T1D-I compared to CON-I (Table 3), particularly at exercise intensities above 60% of  $VO_{2max}$  (Figure 1). In contrast, there were no differences in  $\Delta$ Hb levels and changes between T1D-A and CON-A (Table 3).

### **Factors able to shift the O<sub>2</sub>Hb dissociation curve**

HbA<sub>1c</sub> concentrations were significantly higher in T1D-I compared to both CON-I and T1D-A (Table 1).

There were no differences in erythrocyte 2,3-DPG levels and pH during exercise between patients with type 1 diabetes and their respective control groups (Table 2). PaCO<sub>2</sub> was higher in T1D-I compared to CON-I (Table 2).

In all the previous results sections, we found the same results when females were excluded from the statistical analyses. As well, the use of absolute work rates instead of relative intensity levels for the exercise effect in the mixed models did not change the results sense (Table 3).

## DISCUSSION

We found that patients with inadequate glycemic control but without any clinically detectable vascular complications displayed an impaired aerobic capacity as well as a reduction in blood volume and a dramatic impairment in HHb increase in active skeletal muscle during intense exercise. However, regardless of their HbA<sub>1c</sub> levels, patients with type 1 diabetes had adequate arterial oxygen content. These results appear all the more relevant given that this is the first *in vivo* study to assess all steps from oxygen delivery to release in skeletal muscle during maximal exercise in patients with type 1 diabetes. In addition, the patients were divided into two groups having distinct levels of HbA<sub>1c</sub> and all were free from clinical micro- and macroangiopathy. Another noteworthy feature of this study lies in the care taken to closely match each patient with a healthy control, taking into account the usual demographic data as well as the exact levels of physical activity (7-day accelerometry) (34). Regular physical activity is one of the major determinants of VO<sub>2max</sub> (21, 22) and, thus, could explain some discrepancies regarding aerobic fitness and type 1 diabetes reported in previous literature.

### Aerobic fitness

Despite being relatively physically active (an average of  $41.3 \pm 23.4$  minutes of moderate–vigorous activities/day), the poorly controlled patients included in our study displayed a level of aerobic fitness ( $VO_{2max} = 34.6 \pm 7.2 \text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) corresponding to levels usually observed in sedentary subjects (3), suggesting an increased risk for cardiovascular diseases (2). In our study, the lower aerobic fitness in poorly controlled patients with type 1 diabetes compared to healthy controls is consistent with several studies in the literature (5, 30), in which some patients undoubtedly suffered from micro- and macrovascular complications (30). Thus, besides the indirect effect of HbA<sub>1c</sub> on aerobic fitness through the presence of chronic hyperglycemia-induced complications, our results raise the possibility of a direct impact of HbA<sub>1c</sub> levels on VO<sub>2max</sub>. The mechanisms underlying this direct relationship may involve muscle oxygen delivery (including arterial O<sub>2</sub> transport and muscle blood perfusion) and/or oxygen release to muscles, which are two main determinants of VO<sub>2max</sub> (6, 37).

### Arterial O<sub>2</sub> transport

Arterial oxygen transport is dependent upon two key factors. The first is the ability of the lungs to oxygenate blood as it passes through the pulmonary capillary network. In the current study, this was reflected by the oxygen content of arterialized blood (27). Oxygen transport also



depends on cardiac output, which is determined by the product of stroke volume (as reflected by oxygen pulse) and heart rate. We observed that arterial oxygen transport capacity was comparable in poorly controlled patients with type 1 diabetes and their healthy controls. This finding suggests that, in patients with type 1 diabetes but free from clinically detectable microangiopathy, the increase in pulmonary capillary blood flow and alveolar-capillary diffusion induced by high-intensity exercise does not highlight any limitation in lung function. In agreement with our results, Wanke et al. (38) showed that patients with type 1 diabetes, in the absence of overt pulmonary disease, have a normal alveolar-arterial oxygen gradient at comparable power outputs.

### **Blood volume in active skeletal muscle**

Changes in  $\Delta\text{THb}$  are thought to reflect a change in tissue blood volume (19). Therefore, the significant increase in  $\Delta\text{THb}$  in both groups of healthy controls and in the group of patients with adequate glycemic control in the present study is consistent with the increase in muscle blood volume usually observed with increasing exercise intensity (7). However, in cases of inadequate glycemic control, patients with type 1 diabetes had a significantly lower  $\Delta\text{THb}$  than their healthy controls. Our results supplement those of Pichler et al. (33). In children and adolescents with type 1 diabetes, among whom some were poorly controlled (mean  $\text{HbA}_{1c}$   $9.2 \pm 1.8\%$ ), the authors found a lower  $\Delta\text{THb}$  at the forearm muscle in response to a short submaximal local exercise (1-min rhythmic handgrip) performed in addition to a provoked non physiological increase in forearm arterial inflow. The latter was artificially set up using a brachial venous occlusion (three occlusions of 20s interspaced by a rest period of 40s). The current study suggests that, even without a pre-conditioning stress such as venous occlusion, the physiological condition of maximal exercise was sufficient to induce an alteration in muscle perfusion. This alteration is possibly favored by endothelial dysfunction and/or functional alterations of the microcirculation occurring even before overt microvascular complications in cases of chronic hyperglycemia (i.e., high  $\text{HbA}_{1c}$  levels) and/or in cases of long-term diabetes. The poorly controlled patients, indeed, had a longer duration of disease than the well-controlled patients in our study.

### **The exercise-induced HHb increase in active muscle**

There were no differences in  $\Delta\text{HHb}$  levels and its increase between patients with adequate glycemic control and their healthy controls. These results coincide with those of Peltonen et al. (32), who reported a comparable level of  $\Delta\text{HHb}$  at maximal exercise in patients with type 1

diabetes with a HbA<sub>1c</sub> of  $7.7 \pm 0.7\%$  and healthy subjects. We did, however, find that patients with inadequate glycemic control displayed dramatic impairment in exercise-induced  $\Delta\text{HHb}$  increase and reduced  $\Delta\text{HHb}$  levels, especially with intense exercise ( $>60\% \text{VO}_{2\text{max}}$ ).

During a bout of exercise, several factors may explain a reduction in  $\Delta\text{HHb}$  increase. First, a lower  $\Delta\text{HHb}$  may be observed in the case of a better matching between muscle oxygen delivery (particularly depending on oxygen arterial content and muscle blood perfusion) and muscle oxygen utilization. For example, this scenario is seen at the onset of a heavy-intensity exercise in young healthy adults compared to older healthy adults, since the former display better increase in muscle blood volume (as reflected by  $\Delta\text{THb}$ ) for a comparable need in oxygen for muscle contraction (13). However, this mechanism does not explain the  $\Delta\text{HHb}$  impairment in our poorly controlled patients with type 1 diabetes as they otherwise displayed lower  $\Delta\text{THb}$  rates during the exercise test.

Secondly, the lower  $\Delta\text{HHb}$  may be explained by lower muscle oxygen extraction (19). This could occur in two situations: 1) a reduced capacity of O<sub>2</sub>Hb dissociation, as can occur in pathological circumstances (e.g. CO intoxication) or in sport (e.g. hyperventilation-induced alkalosis in mountaineering), and 2) a reduced tissue capacity of oxygen utilization (e.g. mitochondrial dysfunction). The hypothesis of the former situation (i.e., a disturbed O<sub>2</sub>Hb dissociation rate) is probably involved in the lower exercise level of  $\Delta\text{HHb}$  found *in vivo* in our poorly controlled (HbA<sub>1c</sub> > 8%) patients. Indeed, it has been shown *in vitro* that glycation of hemoglobin, at percentages that might be found in patients with diabetes (i.e., 8% HbA<sub>1c</sub>), reduced the kinetics of hemoglobin oxygen release by 10%, in comparison with a 4% HbA<sub>1c</sub> level (25). In our study, the possibility of a higher oxygen affinity of glycated hemoglobin appears all the more likely, with the consideration that other stimuli, able to shift the O<sub>2</sub>Hb dissociation curve to the right during intense exercise (Bohr effect) (26), were either comparable (blood pH, erythrocyte 2,3-DPG) or higher (PaCO<sub>2</sub>) in the poorly controlled patients compared to their healthy controls.

Thirdly, we cannot exclude the possibility that the exercise-induced switch of muscle blood flow from the 'non-nutritive' route (i.e. the flow 'reserve' irrigating muscle connective tissues and their associated adipocytes) to the 'nutritive' route (i.e. capillaries in intimate contact with the skeletal muscle fibrils) (12) was impaired in our poor-controlled patients with long-standing diabetes, hence reducing the overall oxygen extraction proportion. This phenomenon has never been investigated *in vivo* during exercise in humans with type 1 diabetes, but can be suggested through previous work on animal models of diabetes (31).

Notwithstanding, the lower HHb increase in the vastus lateralis muscle found in the patients with inadequate glycemic control may contribute to their impaired aerobic fitness because we detected a significant positive correlation between  $VO_{2max}$  and  $\Delta HHb$  at maximal exercise in all the patients with type 1 diabetes ( $r = 0.54$ ,  $P < 0.01$ ).

Further studies are needed to determine whether the blunted HHb increase in muscle observed in patients with poor glycemic control may be also related to impaired muscle mitochondrial function.

## CONCLUSIONS

In summary, the  $\Delta HHb$  increase in the vastus lateralis during maximal exercise is blunted in patients with type 1 diabetes and with high levels of  $HbA_{1c}$ . This result, obtained *in vivo* during a physiological condition, supports the hypotheses of an increase in oxygen affinity induced by hemoglobin glycation and/or of a disturbed balance between nutritive and non-nutritive muscle blood flow routes, as previously put forward by *in vitro* and *animal* studies, respectively. This finding is of particular clinical relevance considering the negative correlation between  $\Delta HHb$  increase and  $VO_{2max}$  found in patients with type 1 diabetes in the current study.

Ultimately, from a practical perspective, maximal exercise coupled with NIRS measurement represents a promising non-invasive method for physiologically assessing disorders of muscle perfusion in patients without otherwise clinically detectable microangiopathy. To determine whether these disorders of muscle blood expansion can be reversed with  $HbA_{1c}$  improvement will be a challenge for future prospective clinical trials.

## ACKNOWLEDGEMENTS

The results of the present study do not constitute endorsement by ACSM. The authors would like to thank Dr. P. Rasoamanana, F. Dehaut, and A. Watry for laboratory assistance, Pr. A. Duhamel and Dr. H. Béhal for statistical assistance, as well as Dr. K. Volterman and Pr. J. Kerr-Conte for revising the English.

This study was supported by grants from ALFEDIAM-Roche Diagnostics (2009) and from an interregional hospital program of clinical research (PHRC) (2010).

S.T. performed the experiments, analyzed the data, and wrote the manuscript. E.L. performed the experiments, contributed to the discussion, and reviewed the manuscript. P.F. contributed to the conception of the experiments, recruited the patients, and reviewed the manuscript. R.M.

contributed to the conception of the experiments and reviewed the manuscript. G.M. performed the experiments. J.A. performed the experiments and reviewed the manuscript. A.D. recruited the patients and reviewed the manuscript. A.V. recruited the patients. K.O. performed the experiments. G.B. researched data and reviewed the manuscript. E.H. is the guarantor of this work and, as such, had full access to all data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. She conceived and designed the experiments, performed the experiments, analyzed data, and wrote the manuscript.

## REFERENCES

1. Arturson G, Garby L, Robert M, Zaar B. Oxygen affinity of whole blood in vivo and under standard conditions in subjects with diabetes mellitus. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 1974;34(1):19–22.
2. Aspenes ST, Nilsen TIL, Skaug E-A, et al. Peak oxygen uptake and cardiovascular risk factors in 4631 healthy women and men. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2011;43(8):1465–73.
3. Astorino TA, White AC, Dalleck LC. Supramaximal testing to confirm attainment of VO<sub>2</sub>max in sedentary men and women. *Int. J. Sports Med.* 2009;30(4):279–84.
4. Astrand P-O, Rodahl K, Dahl HA, Stromme SB. *Textbook of Work Physiology-4th: Physiological Bases of Exercise.* 4th ed. Human Kinetics; 2003.656.
5. Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Wheatley CM, Snyder EM. Glycemic status affects cardiopulmonary exercise response in athletes with type I diabetes. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2010;42(8):1454–9.
6. Bassett DR Jr, Howley ET. Limiting factors for maximum oxygen uptake and determinants of endurance performance. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000;32(1):70–84.
7. Bhambhani YN. Muscle oxygenation trends during dynamic exercise measured by near infrared spectroscopy. *Can. J. Appl. Physiol. Rev. Can. Physiol. Appliquée* 2004;29(4):504–23.
8. Bodnar PN, Pristupiuk AM. [Assessment of the 2,3-diphosphoglycerate content of erythrocytes in diabetes mellitus]. *Probl. Endokrinologii* 1982;28(5):15–7.
9. Brazeau A-S, Rabasa-Lhoret R, Strychar I, Mircescu H. Barriers to physical activity among patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31(11):2108–9.
10. Bunn HF, Briehl RW. The interaction of 2,3-diphosphoglycerate with various human hemoglobins. *J. Clin. Invest.* 1970;49(6):1088–95.
11. Chance WW, Rhee C, Yilmaz C, et al. Diminished alveolar microvascular reserves in type 2 diabetes reflect systemic microangiopathy. *Diabetes Care* 2008;31(8):1596–601.

12. Clark MG, Rattigan S, Clerk LH, et al. Nutritive and non-nutritive blood flow: rest and exercise. *Acta Physiol. Scand.* 2000;168(4):519–30.
13. DeLorey DS, Kowalchuk JM, Paterson DH. Adaptation of pulmonary O<sub>2</sub> uptake kinetics and muscle deoxygenation at the onset of heavy-intensity exercise in young and older adults. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 2005;98(5):1697–704.
14. Diabetes mellitus. Report of a WHO Study Group World Health Organ. Tech. Rep. Ser. 1985;727:1–113.
15. Ditzel J. Affinity hypoxia as a pathogenetic factor of microangiopathy with particular reference to diabetic retinopathy. *Acta Endocrinol. Suppl. (Copenh.)* 1980;238:39–55.
16. Ditzel J, Kjaergaard JJ. Haemoglobin A<sub>1c</sub> concentrations after initial insulin treatment for newly discovered diabetes. *Br. Med. J.* 1978;1(6115):741–2.
17. Esposito F, Mathieu-Costello O, Shabetai R, Wagner PD, Richardson RS. Limited maximal exercise capacity in patients with chronic heart failure: partitioning the contributors. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2010;55(18):1945–54.
18. Ferrari M, Muthalib M, Quaresima V. The use of near-infrared spectroscopy in understanding skeletal muscle physiology: recent developments. *Philos. Transact. A Math. Phys. Eng. Sci.* 2011;369(1955):4577–90.
19. Grassi B, Pogliaghi S, Rampichini S, et al. Muscle oxygenation and pulmonary gas exchange kinetics during cycling exercise on-transitions in humans. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 2003;95(1):149–58.
20. Jones MD, Booth J, Taylor JL, Barry BK. Aerobic Training Increases Pain Tolerance in Healthy Individuals. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2014 In press.
21. Komatsu WR, Barros Neto TL, Chacra AR, Dib SA. Aerobic exercise capacity and pulmonary function in athletes with and without type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(12):2555–7.
22. Lakoski SG, Barlow CE, Farrell SW, Berry JD, Morrow JR Jr, Haskell WL. Impact of body mass index, physical activity, and other clinical factors on cardiorespiratory fitness (from the Cooper Center longitudinal study). *Am. J. Cardiol.* 2011;108(1):34–9.
23. Laplaud D, Hug F, Grélot L. Reproducibility of eight lower limb muscles activity level in the course of an incremental pedaling exercise. *J. Electromyogr. Kinesiol. Off. J. Int. Soc. Electrophysiol. Kinesiol.* 2006;16(2):158–66.
24. Lukács A, Mayer K, Juhász E, Varga B, Fodor B, Barkai L. Reduced physical fitness in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr. Diabetes* 2012;13(5):432–7.

25. Marschner JP, Seidlitz T, Rietbrock N. Effect of 2,3-diphosphoglycerate on O<sub>2</sub>-dissociation kinetics of hemoglobin and glycosylated hemoglobin using the stopped flow technique and an improved in vitro method for hemoglobin glycosylation. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 1994;32(3):116–21.
26. McDonald MJ, Bleichman M, Bunn HF, Noble RW. Functional properties of the glycosylated minor components of human adult hemoglobin. *J. Biol. Chem.* 1979;254(3):702–7.
27. Mollard P, Bourdillon N, Letournel M, et al. Validity of arterialized earlobe blood gases at rest and exercise in normoxia and hypoxia. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2010;172(3):179–83.
28. Nadeau KJ, Regensteiner JG, Bauer TA, et al. Insulin resistance in adolescents with type 1 diabetes and its relationship to cardiovascular function. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(2):513–21.
29. Nielsen HB, Madsen P, Svendsen LB, Roach RC, Secher NH. The influence of PaO<sub>2</sub>, pH and SaO<sub>2</sub> on maximal oxygen uptake. *Acta Physiol. Scand.* 1998;164(1):89–87.
30. Niranjana V, McBrayer DG, Ramirez LC, Raskin P, Hsia CC. Glycemic control and cardiopulmonary function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1997;103(6):504–13.
31. Padilla DJ, McDonough P, Behnke BJ, et al. Effects of Type II diabetes on capillary hemodynamics in skeletal muscle. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006;291(5):H2439–2444.
32. Peltonen JE, Koponen AS, Pullinen K, et al. Alveolar gas exchange and tissue deoxygenation during exercise in type 1 diabetes patients and healthy controls. *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2012;181(3):267–76.
33. Pichler G, Urlesberger B, Jirak P, et al. Reduced forearm blood flow in children and adolescents with type 1 diabetes (measured by near-infrared spectroscopy). *Diabetes Care* 2004;27(8):1942–6.
34. Plasqui G, Westerterp KR. Accelerometry and heart rate as a measure of physical fitness: proof of concept. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2005;37(5):872–6.
35. Poortmans JR, Saerens P, Edelman R, Vertongen F, Dorchy H. Influence of the degree of metabolic control on physical fitness in type I diabetic adolescents. *Int. J. Sports Med.* 1986;7(4):232–5.
36. Roberts AP, Story CJ, Ryall RG. Erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate concentrations and haemoglobin glycosylation in normoxic Type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1984;26(5):389–91.

37. Roca J, Agusti AG, Alonso A, et al. Effects of training on muscle O<sub>2</sub> transport at VO<sub>2</sub>max. *J. Appl. Physiol.* 1992;73(3):1067–76.
38. Wanke T, Formanek D, Auinger M, Zwick H, Irsigler K. Pulmonary Gas Exchange and Oxygen Uptake During Exercise in Patients with Type 1 Diabetes Mellitus. *Diabet. Med.* 1992;9(3):252–7.
39. Wheatley CM, Baldi JC, Cassuto NA, Foxx-Lupo WT, Snyder EM. Glycemic control influences lung membrane diffusion and oxygen saturation in exercise-trained subjects with type 1 diabetes: alveolar-capillary membrane conductance in type 1 diabetes. *Eur. J. Appl. Physiol.* 2011;111(3):567–78.
40. Whipp BJ, Higgenbotham MB, Cobb FC. Estimating exercise stroke volume from asymptotic oxygen pulse in humans. *J. Appl. Physiol.* Bethesda Md 1985 1996;81(6):2674–9.
41. Womack L, Peters D, Barrett EJ, Kaul S, Price W, Lindner JR. Abnormal skeletal muscle capillary recruitment during exercise in patients with type 2 diabetes mellitus and microvascular complications. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;53(23):2175–83.

**Table 1. Participants' characteristics**

	CON-A	T1D-A	CON-I	T1D-I
<b>Anthropometric and demographic data</b>				
Total (male/female) <i>n</i>	11 (11/0)	11 (11/0)	12 (7/5)	12 (7/5)
Age (years)	25.9±5.6	27.1±6.1	26.2±5.0	25.5±7.3
Smoking status (Smokers/Non-smokers)	1/10	1/10	2/10	2/10
BMI (kg.m <sup>-2</sup> )	23.5±2.5	23.4±3.0	22.9±1.8	23.1±1.8
Fat mass (%)	15.5±3.8	16.7±5.5	19.6±5.8	20.0±7.5
Fat mass right leg (%)	20.5±7.8	20.9±7.7	23.8±9.0	23.6±9.7
Right leg lean mass (Kg)	9.78±1.86	9.74±1.37	9.98±1.62	9.14±2.48
Adipose thickness at the right vastus lateralis (mm)	10.67 ± 2.32	9.86 ± 3.19	11.57 ± 2.52	10.27 ± 2.76
HbA <sub>1c</sub> (%)	5.5±0.2	6.6±0.7**	5.3±0.2	9.1±0.7***
HbA <sub>1c</sub> (mmol/mol)	37.0±3.5	49.0±7.0**	34.8±3.5	76.1±5.0***

Diabetes duration (years)		4.5±3.6		10.9±3.4
Insulin delivery (MDI/CSII)		9/2		8/4
<b>Accelerometry (min/day)</b>				
Light + moderate + vigorous intensities	182.5±49.9	189.4±76.2	233.4±70.2	207.1±76.5
<b>Usual daily macronutrient intake</b>				
Total caloric intake (TC) (KJ. kg <sup>-1</sup> .day <sup>-1</sup> )	143.3±34.1	134.5±32.2	123.6±30.6	120.4±26.3
Protein (%TC)	16.1±3.3	16.3±2.3	15.5±3.6	14.9±2.6
Fat (% of TC)	34.5±4.7	33.8±4.2	34.7±4.0	32.9±8.4
Polyunsaturated / saturated fatty acids ratio	0.4±0.2	0.3±0.1	0.4±0.1	0.4±0.2
Cholesterol (mg.day <sup>-1</sup> )	303.7±135.4	363.6±142.5	286.6±148.8	287.5±122.6
Carbohydrate (% of TC)	45.8±7.2	47.0±3.6	46.6±5.5	48.6±7.6
High glycaemic index carbohydrate (% of TC)	19.8±4.2	15.1±5.5	17.3±4.9	16.7±5.1
Fibre intake (g.day <sup>-1</sup> )	18.9±4.9	21.3±4.9	17.7±4.9	19.2±4.8

Values are means ± SD; fat mass was measured by dual energy X-ray absorptiometry; HbA<sub>1c</sub> was recorded just before exercise. T1D-A, patients with type 1 diabetes and adequate glycemic control; T1D-I, patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control; CON-A, healthy control group matched to T1D-A; CON-I, healthy control group matched to T1D-I; BMI, Body mass index, HbA<sub>1c</sub>, glycated hemoglobin; CSII: continuous subcutaneous insulin infusion; MDI, multiple daily injections. \*Significantly different from their respective CON group (Wilcoxon test) \**P* <0.05, \*\**P* <0.01, \*\*\**P* <0.001.

**Table 2. Cardiopulmonary and metabolic data from participants during incremental maximal exercise.**

	CON-A	T1D-A	Main effect by ANOVA	CON-I	T1D-I	Main effect by ANOVA
<b>Aerobic fitness</b>						
VO <sub>2max</sub> (mL.min <sup>-1</sup> .kg <sup>-1</sup> )	43.0±7.8	40.9±9.3		41.2±7.2	34.6±7.2*	
HR <sub>max</sub> (bpm)	190.6±8.8	191.6±12.3		189.4±11.5	185.9±12.2	
RER <sub>max</sub>	1.1±0.1	1.1±0.1		1.1±0.1	1.2±0.1*	
Blood lactate max (mM)	13.6±4.7	12.7±2.5		11.9±4.2	13.6±2.2	
Rating of perceived exertion at max	19.1±0.8	18.8±0.9		18.8±0.6	19.1±0.9	
Oxygen pulse (mL/beat)						
Rest	4.9±1.7	4.5±1.6	Exercise: <i>P</i> <0.001	4.7±1.7	4.8±2.1	Exercise: <i>P</i> <0.001
Max	16.6±3.1	16.0±3.4	Group: NS Interaction: NS	15.1±3.7	13.6±3.7	Group: NS Interaction: NS
<b>Arterial oxygen transport</b>						
Partial pressure of oxygen (mmHg)						
Rest	97.6±8.2	97.9±13.5	Exercise: <i>P</i> <0.01 Group: NS	98.7±9.7	90.9±7.6	Exercise: <i>P</i> <0.01 Group: NS
Max	107.0±13.2 <sup>†</sup>	102.4±12.9	Interaction: NS	105.8±6.9 <sup>†</sup>	103.4±14.2 <sup>†††</sup>	Interaction: NS
Arterial oxygen saturation (%)						
Rest	97.9±0.6	98.2±1.0	Exercise: <i>P</i> <0.05 Group: NS	98.5±0.5	97.9±1.3	Exercise: <i>P</i> <0.01 Group: NS
Max	97.2±1.8	97.0±1.1 <sup>†</sup>	Interaction: NS	97.3±0.6 <sup>††</sup>	97.4±0.7	Interaction: NS



Hemoglobin concentration (g/dL)						
Rest	15.0±0.7	15.8±1.1	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: <i>P</i> <0.05	14.0±1.7	14.6±1.4	Exercise: <i>P</i> <0.01 Group: NS
Max	16.0±0.8	17.3±1.9	Interaction: NS	15.0±1.9	15.8±1.3 <sup>†</sup>	Interaction: NS
Arterial oxygen content (mL.100 mL <sup>-1</sup> )						
Rest	20.4±1.0	21.6±1.6	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: <i>P</i> <0.05	19.2±2.3	19.9±2.0	Exercise: <0.01 Group: NS
Max	21.8±1.2	23.4±2.6 <sup>†</sup>	Interaction: NS	20.3±2.4	21.4±1.7 <sup>†</sup>	Interaction: NS
<b>Factors influencing oxyhemoglobin dissociation curve</b>						
pH						
Rest	7.41±0.02	7.40±0.04	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS	7.42±0.02	7.42±0.01	Exercise: <i>P</i> <0.0001
Max	7.27±0.09 <sup>†††</sup>	7.25±0.03 <sup>†††</sup>	Interaction: NS	7.26±0.06 <sup>†††</sup>	7.26±0.03 <sup>†††</sup>	Group: NS Interaction: NS
Partial pressure of carbon dioxide (mmHg)						
Rest	39.3±2.3	39.2±2.0	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS	36.2±4.0	39.0±2.7	Exercise: <i>P</i> <0.0001
Max	31.1±4.4 <sup>†††</sup>	29.9±2.4 <sup>†††</sup>	Interaction: NS	29.6±3.0 <sup>†††</sup>	31.7±3.8 <sup>†††</sup>	Group: <i>P</i> <0.01 Interaction: NS
Erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate (mmol/ml red blood cells)						
Rest	3.32±0.9	3.97±0.5	Exercise: NS Group: NS	3.50±0.7	3.69±0.9	Exercise: NS Group: NS
Max	3.56±1.0	3.97±0.6	Interaction: NS	3.64±0.7	4.00±0.9	Interaction: NS
<b>Metabolic data</b>						
Plasma glucose (mmol/L)						
Rest	5.2±0.5	6.87±1.9	Exercise: <i>P</i> <0.01 Group: <i>P</i> =0.052	5.3±0.9	7.2±3.2	Exercise: <i>P</i> <0.0001
Max	6.8±1.3 <sup>†</sup>	7.52±1.6	Interaction: NS	6.2±0.8	8.8±2.4 <sup>††*</sup>	Group: <i>P</i> <0.01 Interaction: NS

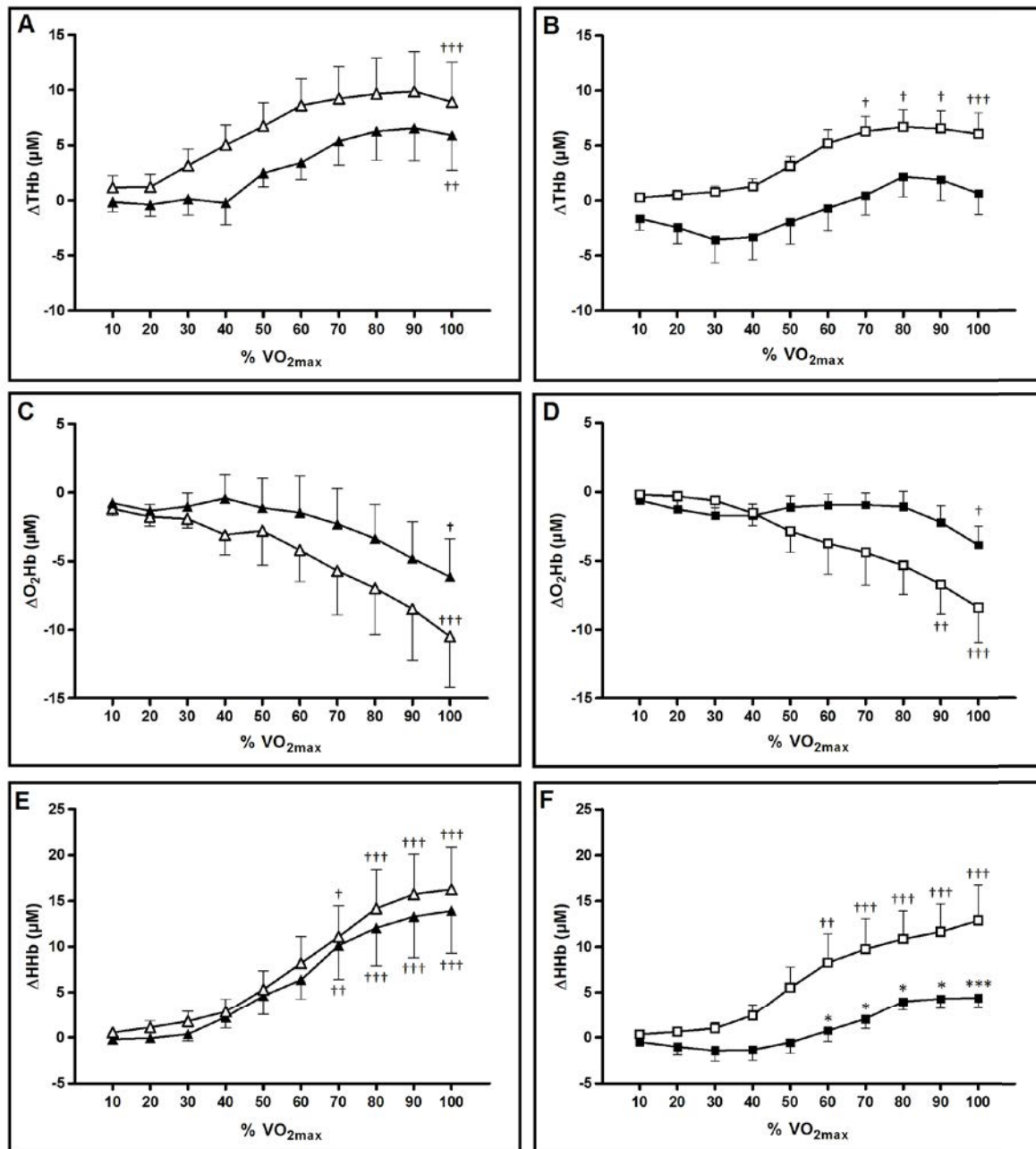
Values are means ± SD; Rest: at rest just before the exercise; Max: at exhaustion from the incremental exercise. T1D-A, patients with type 1 diabetes and adequate glycemic control; T1D-I, patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control; CON-A, healthy control group matched to T1D-A; CON-I, healthy control group matched to T1D-I; VO<sub>2max</sub>, maximal oxygen uptake HR: heart rate; RER, respiratory exchange ratio. Wilcoxon (variables only indicated at max): \*significantly different from their respective CON group \**P* <0.05, \*\**P* <0.01, \*\*\**P* <0.001. Main effects from ANOVA: Exercise, Exercise effect; Group, Group effect; Interaction, Exercise × group interaction. Mixed model post-hoc ANOVAs: \*significantly different from their respective CON group, \**P* <0.05, \*\**P* <0.01; † significantly different from rest, †*P* <0.05, ††*P* <0.01, †††*P* <0.001.

**Table 3. Main effects by ANOVA regarding results from near-infrared spectroscopy.**

Variable	CON-A vs. T1D-A		CON-I vs. T1D-I	
	Main effects by ANOVA ( <b>Relative intensities</b> )	Main effects by ANOVA ( <b>Absolute intensities</b> )	Main effects by ANOVA ( <b>Relative intensities</b> )	Main effects by ANOVA ( <b>Absolute intensities</b> )
<b>ΔTHb</b>	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: <i>P</i> <0.01 Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: <i>P</i> <0.01 Interaction: NS
<b>ΔO<sub>2</sub>Hb</b>	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.05 Group: NS Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS Interaction: <i>P</i> <0.001	Exercise: <i>P</i> <0.05 Group: NS Interaction: <i>P</i> <0.0001
<b>ΔHHb</b>	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: NS Interaction: NS	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: <i>P</i> <0.0001 Interaction: <i>P</i> <0.01	Exercise: <i>P</i> <0.0001 Group: <i>P</i> <0.01 Interaction: <i>P</i> <0.01

T1D-A, patients with type 1 diabetes and adequate glycemic control; T1D-I, patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control; CON-A, healthy control group matched to T1D-A; CON-I, healthy control group matched to T1D-I;  $\Delta$ THb, total hemoglobin;  $\Delta$ O<sub>2</sub>Hb, oxyhemoglobin;  $\Delta$ HHb, deoxyhemoglobin. Main effects from ANOVA: Exercise, Exercise effect; Group, Group effect; Interaction, Exercise  $\times$  group interaction. Relative intensities: exercise intensities expressed as relative VO<sub>2max</sub>; Absolute intensities: exercise intensities expressed as absolute work rates.

Figure 1. Recordings made by near-infrared spectroscopy from vastus lateralis.



Values are means  $\pm$  SE; T1D-A, patients with type 1 diabetes and adequate glycemic control; T1D-I, patients with type 1 diabetes and inadequate glycemic control; CON-A, healthy control group matched to T1D-A; CON-I, healthy control group matched to T1D-I; VO<sub>2max</sub>, maximal oxygen uptake. T1D-I (*black squares*), CON-I (*white squares*), T1D-A (*black triangles*), CON-A (*white triangles*), change in  $\Delta$ THb (A and B), change in  $\Delta$ O<sub>2</sub>Hb (C and D), change in  $\Delta$ HHb (E and F). Post hoc analyses for group effect: significantly different from controls, \**P* < 0.05, \*\*\**P* < 0.01; post hoc analyses for time effect: significantly different from rest (†*P* < 0.05, ††*P* < 0.01, †††*P* < 0.001).

---

---

**Article 2: En revision-Diabetes Care****Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly-controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes****Facteur d'impact: 8.57**

**Semah Tagougui**, MSC<sup>1</sup>, Pierre Fontaine, MD PHD<sup>2</sup>, Erwan Leclair, PHD<sup>3</sup> \*, Julien Aucouturier, PHD<sup>1</sup>, Régis Matran, MD PHD<sup>4</sup>, Kahina Oussaidene, PHD<sup>1</sup>, Aurélien Descatoire, PHD<sup>5</sup>, Fabrice Prieur, PHD<sup>6</sup>, Patrick Mucci, PHD<sup>1</sup>, Anne Vambergue, MD PHD<sup>2</sup>, Georges Baquet, PHD<sup>1</sup>, Elsa Heyman, PHD<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Lille 2, EA 4488 'Physical Activity, Muscle, Health', Lille, France

<sup>2</sup>Department of Diabetology, Lille University Hospital, EA 4489, Lille, France

<sup>3</sup>School of Kinesiology and Health Science, Faculty of Health, York University, Toronto, Ontario, Canada

<sup>4</sup>Department of Physiology, EA 2689 & IFR 22, Lille, France

<sup>5</sup>Regional Hospital Centre of Roubaix, France

<sup>6</sup>University Paris Sud-University of Orléans, EA 4532 'CIAMS', Orléans, France

**Corresponding author:**

Elsa Heyman

EA4488 'Physical activity, Muscle, Health'

Faculté des Sciences du Sport et de l'Education Physique

9 rue de l'université 59790 Ronchin, France

Tel: +33-6-78959955 ; +33-320887369

Fax: +33-320887363

E-mail: [elsa.heyman@univ-lille2.fr](mailto:elsa.heyman@univ-lille2.fr)

Abstract: 250 words

Text (including figure legends): 3872 words

2 tables and 2 figures

**Trial registry number:** NCT02051504, ClinicalTrial.gov

Re: DC14-1792 / "Regional cerebral hemodynamic response to incremental exercise is blunted in poorly-controlled patients with uncomplicated type 1 diabetes"

---

Assoc. Prof. Elsa Heyman,  
University of Lille 2  
EA 4488 'Physical Activity - Muscle - Health'  
Ronchin, France 59790 France

Dear Assoc. Prof. Heyman:

Thank you for submitting your manuscript to Diabetes Care. Your paper has been examined by the editors and outside reviewers. **We find your data to be of interest, but a number of substantial questions have been raised.** Therefore, we are unable to accept the manuscript for publication in its current form.

If you feel that you can satisfactorily respond to each of the issues raised (and listed below), we would be willing to reconsider your manuscript after another assessment from the reviewers. Should you elect to submit a revised manuscript, please be sure to include detailed responses to each of the referees' comments. Please know, however, there is no guarantee that the revised paper will be accepted.

In addition to the reviewer comments, formatting notes are listed below. Please address these issues when revising your manuscript.

Your revision will be due two months from the date of this decision letter.

Also, at this time, we will need print-quality digital figures to be uploaded with your revised manuscript. If you are unable to convert the figures to the specifications required in the instructions for authors, please upload your original figure source files instead.

Thank you once again for submitting your work to Diabetes Care. We look forward to receiving your revised manuscript.

Sincerely,

William T. Cefalu, MD, Editor  
Diabetes Care  
5110 Commerce Square Dr., Ste G  
Indianapolis, IN 46237

**ABSTRACT**

**OBJECTIVE**—Cerebral vasoreactivity to pharmacologically-induced hypercapnia is impaired in poorly-controlled patients with type 1 diabetes, albeit free from microangiopathy. It is however unknown whether this response is also compromised during exercise, a daily-life physiological condition challenging regional cerebral hemodynamic. We aimed at investigating prefrontal cortex hemodynamic during an incremental maximal exercise in patients with uncomplicated type 1 diabetes, taking into account chronic glycemic control as well as exercise- and diabetes-influenced vasoactive stimuli.

**METHODS**—Two groups of patients (T1D-A,  $n=8$  with adequate glycemic control,  $HbA_{1c}<7.0\%$ ; T1D-I,  $n=10$  with inadequate glycemic control,  $HbA_{1c}>8\%$ ) were compared to 18 healthy controls matched for physical activity and body composition. Throughout exercise, near-infrared spectroscopy allowed investigation of changes in oxyhemoglobin ( $\Delta O_2Hb$ ), deoxyhemoglobin ( $\Delta HHb$ ), and total hemoglobin ( $\Delta THb$ ) in prefrontal cortex. Venous and arterialized capillary blood was sampled during exercise to assess factors that may alter prefrontal cortex hemodynamic and oxygenation.

**RESULTS**— No differences were observed between T1D-A and CON-A. However, maximal oxygen uptake was impaired ( $p<0.05$ ) and cerebral blood volume [(i.e.  $\Delta THb$  levels ( $p<0.001$ ) and increase ( $p<0.05$ )] was reduced in T1D-I compared to CON-I. Despite that,  $\Delta O_2Hb$  appeared unaltered in T1D-I probably partly because of a simultaneous neuronal oxygen extraction blunting (i.e. a lower  $\Delta HHb$  increase,  $p<0.05$ ). There were no intergroup differences in arterial oxygen content,  $PaCO_2$ , pH,  $K^+$  and free insulin levels.

**CONCLUSIONS**—Maximal exercise highlighted subtle disorders of both hemodynamic and neuronal oxygenation in prefrontal cortex of poorly-controlled patients. This may warn clinicians of brain endothelial dysfunction occurring even before overt microangiopathy during exercise.

---

**Article 3: Accepté-Respiratory Physiology & Neurobiology, N° : RESPNB2707**

---

**Aerobic fitness influences cerebral oxygenation response to maximal exercise in healthy subjects.****Facteur d'impact: 2.28**

Kahina Oussaidene <sup>a,b</sup>, Fabrice Prieur <sup>c</sup>, **Semah Tagougui** <sup>a,b</sup>, Abdelbasset Abaidia <sup>a,b</sup>, Regis Matran <sup>a,d</sup>, Patrick Mucci <sup>a,b</sup>

<sup>a</sup> Université Lille, Nord de France,

<sup>b</sup> UDSL, EA 4488 Activité Physique, Muscle, Santé, Lille, France. Adresse : Faculté des Sciences du Sport et de l'Education Physique. 9, rue de l'université, 59790 Ronchin, France

<sup>c</sup> EA 4532 CIAMS Laboratory, Université Paris Sud, Université d'Orléans, France. Adresse : UFR STAPS, Université d'Orléans, Allée du Château, BP 6237, 45062Orléans Cedex 2, France.

<sup>d</sup> Service d'Exploration Fonctionnelle Respiratoire, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille, France. Adresse : Université Droit et Santé, 42, rue Paul Duez, 59000 Lille, France

**Address for correspondence:**

Patrick Mucci

Faculté des Sciences du Sport et de l'Education Physique

9 rue de l'université

59790 Ronchin, France

Fax (33) 320 887 363

Phone (33) 320 887 379

E-mail: [patrick.mucci@univ-lille2.fr](mailto:patrick.mucci@univ-lille2.fr)

**Abstract**

The study examined whether the aerobic fitness level modifies the cerebral oxygenation response to incremental ramp exercise, and more specifically the decline in cerebral oxygenation from heavy exercise up to maximal intensities. 11 untrained ( $\dot{V}O_{2\max}$   $47.3 \pm 4.0$  ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) and 13 endurance-trained ( $\dot{V}O_{2\max}$   $61.2 \pm 8.0$  ml.min<sup>-1</sup>.kg<sup>-1</sup>) healthy men performed a maximal ramp cycle exercise. Left prefrontal cortex oxygenation ( $\Delta\text{HbO}_2$ ) was monitored by near-infrared spectroscopy. A cerebral oxygenation threshold decline ( $\text{Th}_{\text{CO}_x}$ ) during exercise was determined.  $\text{Th}_{\text{CO}_x}$  occurred in all subjects but for higher  $\dot{V}O_2$  in endurance-trained than in untrained subjects ( $P < 0.01$ ). At submaximal exercise intensity corresponding to  $\text{Th}_{\text{CO}_x}$ ,  $\Delta\text{HbO}_2$  was higher in endurance-trained than in untrained subjects ( $P < 0.05$ ).  $\dot{V}O_2$  at  $\text{Th}_{\text{CO}_x}$  was related to  $\dot{V}O_2$  at respiratory compensation point ( $n = 24$ ,  $r = 0.93$ ,  $P < 0.001$ ) and to  $\dot{V}O_{2\max}$  ( $n = 24$ ,  $r = 0.92$ ,  $P < 0.001$ ). These findings indicate that above the respiratory compensation point the prefrontal  $O_2$  demand exceeds the supply in untrained and in endurance-trained subjects. In addition, the occurrence of  $\text{Th}_{\text{CO}_x}$  was delayed until higher absolute exercise intensities with higher  $\dot{V}O_{2\max}$  were reached in healthy men. These results demonstrated that aerobic fitness influences cerebral oxygenation in exercise.

**Keywords:** cerebral deoxygenation, endurance training, near-infrared spectroscopy (NIRS), ventilatory threshold, exhaustive cycle exercise.



## Fiche d'aide à l'utilisation de l'accéléromètre



### Intérêt

Les accéléromètres sont des appareils électroniques destinés à mesurer les accélérations produites par le corps en mouvement. Le principe des accéléromètres repose sur la conversion des mouvements du corps en signaux électriques proportionnels à la force musculaire qui produit le mouvement. Toutefois, les activités statiques (port de charges, vélo, rameur...) sont mal prises en compte.

### Mode d'emploi

L'accéléromètre doit se mettre comme sur la figure ci-dessus.

**Ne jamais mettre l'accéléromètre en contact avec l'eau.**

L'accéléromètre se portera sur **7 jours dès votre réveil**, toute la journée jusqu'au coucher. Vous pouvez-vous lever et vous coucher à l'heure que vous voulez !

Si pendant la journée vous faites du **vélo**, veuillez noter combien de minutes de vélo vous avez fait ainsi que l'intensité (*faible/modérée/intense*). Idem pour la **natation, le rameur ou le port de charge**. (*Ceci car ces activités ne sont pas enregistrées par l'accéléromètre*).

Si vous **oubliez** de mettre l'accéléromètre le matin **dès votre réveil**, la **journée est annulée**. Il ne faut alors pas le mettre du tout sur cette journée. En conséquence, il est nécessaire **d'ajouter un jour à la période initialement programmée**. **Attention si vous l'oubliez pendant deux jours il faut refaire toute la période de 7 jours : dans ce cas, ramenez-nous l'accéléromètre afin que nous le re-programmions pour une nouvelle période de 7 jours.**

Remplissez le tableau suivant **au fur et à mesure (tous les jours)** : il nous aidera à analyser vos données d'accélérométrie.

<b>1<sup>er</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>2<sup>ème</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>3<sup>ème</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>4<sup>ème</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>5<sup>ème</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>6<sup>ème</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>7<sup>ème</sup> jour *</b> ..... ... Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>8<sup>ème</sup> jour</b> uniquement si vous avez oublié un jour	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non <b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>

Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	
<b>9<sup>ème</sup> jour</b> uniquement si vous avez oublié deux jours  Jour de repos <input type="checkbox"/> Jour de travail <input type="checkbox"/>	Mis au réveil <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non	Enlevé au coucher <input type="checkbox"/> oui <input type="checkbox"/> non
	<b>Heure de la pose d'accéléromètre :.....</b>	<b>Heure où vous l'avez enlevé : .....</b>
	<b>Activité non enregistrée:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> <li>• <b>Type</b> (vélo, natation...) : ..... <b>Temps</b> :..... (min) <b>Intensité**</b>: .....</li> </ul>	

\* indiquez le jour (lundi, mardi...)

\*\* indiquez si l'effort était léger, modéré, intense ou très intense

---

---

## Résumé

---

---

L'objectif général de ce travail était d'évaluer l'effet du diabète de type 1 et de l'hyperglycémie chronique (reflétée par un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub>), chez des patients indemnes de complications micro et macrovasculaires, sur la disponibilité en oxygène (O<sub>2</sub>) au niveau musculaire et cortical et ses répercussions sur l'aptitude physique aérobie.

Dans un premier temps, nous nous sommes attardés à étudier l'effet du diabète et des niveaux élevés d'HbA<sub>1c</sub> sur les différentes étapes de la cascade d'oxygène, à savoir la diffusion alvéolo-capillaire, le transport artériel de l'O<sub>2</sub>, la perfusion locale musculaire et la dissociation de l'oxyhémoglobine au niveau musculaire (estimée par la Spectroscopie dans le proche Infra-Rouge, NIRS) durant un exercice incrémental et voir les répercussions possibles sur la consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2max}$ ). Nous avons montré que les patients DT1 présentent une capacité de diffusion alvéolo-capillaire ainsi qu'une capacité de transport artériel d'O<sub>2</sub> comparables aux sujets sains. En revanche, les patients ayant un niveau élevé d'HbA<sub>1c</sub> présentent une altération de  $\dot{V}O_{2max}$  ainsi qu'une réduction du volume sanguin musculaire (reflétée par une baisse de l'hémoglobine totale, Hb<sub>tot</sub>) et une nette baisse de la déoxyhémoglobine (HHb) au niveau du muscle actif aux intensités proches de l'exercice maximal. Ce dernier résultat pourrait s'expliquer par l'affinité plus importante de HbA<sub>1c</sub> pour l'O<sub>2</sub> et/ou une altération de la redistribution de débit sanguin entre les vaisseaux nutritifs et non nutritifs. L'altération du volume sanguin au niveau musculaire chez les patients présentant un mauvais contrôle glycémique peut prévenir les cliniciens du dysfonctionnement de la microcirculation survenant avant même qu'une microangiopathie se manifeste à l'état clinique (*Étude 1*).

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la fonction cérébrale dans l'objectif d'évaluer l'hémodynamique cérébrale durant un exercice incrémental maximal. Nous avons trouvé une altération de l'hémodynamique cérébrale (baisse de l'hémoglobine totale) aux intensités proches de l'exercice maximal chez les patients DT1 qui présentent un mauvais contrôle glycémique (*Étude 2*).

Ces deux travaux nous montrent bien que les sujets diabétiques de type 1 indemnes des complications micro et/ou macrovasculaires présentent une faible aptitude physique aérobie qui peut s'expliquer à la fois par une altération de l'oxygénation musculaire et l'oxygénation cérébrale. Ces études mettent également en évidence l'intérêt d'associer la NIRS avec un exercice maximal. Ce dernier place les tissus en situation de besoin maximal en O<sub>2</sub> ce qui permet de mettre en exergue des altérations fonctionnelles de la microcirculation avant même l'apparition de complications microvasculaires détectables par les tests cliniques habituels.

**Mots Clés** Aptitude aérobie, Exercice physique, Contrôle glycémique, Diabète de type 1, Hémodynamique cérébrale, Oxygénation cérébrale, Oxygénation musculaire.

---

---

## Summary

---

---

This study sought to investigate whether type 1 diabetes and high levels of glycated hemoglobin (HbA<sub>1c</sub>) influence oxygen supply including alveolar capillary diffusion, oxygen delivery and release, to active muscle and prefrontal cortex during maximal exercise.

We first studied the effect of high level of HbA<sub>1c</sub> on oxyhemoglobin dissociation at the active muscle measured by Near Infra-Red Spectroscopy (NIRS) during maximal exercise. We found that alveolar capillary diffusion and arterial oxygen content was comparable between patients with type 1 diabetes and healthy subjects. However, patients with inadequate glycemic control but without any clinically detectable vascular complications displayed an impaired aerobic capacity as well as a reduction in blood volume and a dramatic impairment in deoxyhemoglobin (HHb) increase in active skeletal muscle during intense exercise. The latter supports the hypotheses of an increase in O<sub>2</sub> affinity induced by hemoglobin glycation and/or of a disturbed balance between nutritive and nonnutritive muscle blood flow. Furthermore, reduced exercise muscle blood volume in poorly controlled patients may warn clinicians of microvascular dysfunction occurring even before overt microangiopathy (*Study 1*). Secondly, we aimed at investigating prefrontal cortex hemodynamic during an incremental maximal exercise in patients with uncomplicated type 1 diabetes, taking into account chronic glycemic control. We observed that levels and changes in regional cerebral blood volume – as reflected by change in total hemoglobin – were lower at high intensities of exercise in patients with inadequate glycemic control (*Study 2*).

In summary, the physiological stimulus of maximal exercise coupled with NIRS measurement highlighted subclinical disorders of both cerebral hemodynamic and muscle oxygenation in poorly-controlled patients with type 1 diabetes albeit free from any clinical microangiopathy.

**Keywords** Aerobic fitness, Exercise, Glycemic control, Type 1 diabetes, Cerebral hemodynamic, Skeletal muscle, Oxygen delivery, Oxygen release.