

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – Paul SABATIER

FACULTÉ DE MÉDECINE PURPAN

Année 2013

2013 - TOU3 - 1113

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN
MÉDECINE
SPÉCIALITÉ MÉDECINE GÉNÉRALE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 20 décembre 2013

Par

Melle PONS Marion

**Influence de deux types d'exercice physique sur l'insulino-
sensibilité après 18 heures de récupération**

DIRECTEUR DE THÈSE : Monsieur le Dr Philippe IZARD

JURY :

Président : Monsieur le Pr Dominique LANGIN

Assesseur : Monsieur le Pr Pierre GOURDY

Assesseur : Monsieur le Pr Jean-Christophe POUTRAIN

Assesseur : Monsieur le Dr Yves ABITTEBOUL

Assesseur : Monsieur le Dr Frédéric DEPIESSE

Membre invité : Monsieur le Dr Philippe IZARD

TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2013

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Y.	Professeur Honoraire	Mme PUEL J.
Doyen Honoraire	M. CHAP H.	Professeur Honoraire	M. GOUZI
Professeur Honoraire	M. COMMANAY	Professeur Honoraire associé	M. DUTAU
Professeur Honoraire	M. CLAUX	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE	Professeur Honoraire	M. PASCAL
Professeur Honoraire	Mme ENJALBERT	Professeur Honoraire	M. SALVADOR M.
Professeur Honoraire	M. GEDEON	Professeur Honoraire	M. BAYARD
Professeur Honoraire	M. PASQUIE	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE
Professeur Honoraire	M. RIBAUT	Professeur Honoraire	M. FABIÉ
Professeur Honoraire	M. SARRASIN	Professeur Honoraire	M. BARTHE
Professeur Honoraire	M. ARLET J.	Professeur Honoraire	M. CABARROT
Professeur Honoraire	M. RIBET	Professeur Honoraire	M. DUFFAUT
Professeur Honoraire	M. MONROZIES	Professeur Honoraire	M. ESCAT
Professeur Honoraire	M. DALOUS	Professeur Honoraire	M. ESCANDE
Professeur Honoraire	M. DUPRE	Professeur Honoraire	M. PRIS
Professeur Honoraire	M. FABRE J.	Professeur Honoraire	M. CATHALA
Professeur Honoraire	M. DUCOS	Professeur Honoraire	M. BAZEX
Professeur Honoraire	M. GALINIER	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE
Professeur Honoraire	M. LACOMME	Professeur Honoraire	M. CARLES
Professeur Honoraire	M. BASTIDE	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ
Professeur Honoraire	M. COTONAT	Professeur Honoraire	M. VAYSSE
Professeur Honoraire	M. DAVID	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE
Professeur Honoraire	Mme DIDIER	Professeur Honoraire	M. GUITARD
Professeur Honoraire	M. GAUBERT	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES F.
Professeur Honoraire	M. GUILHEM	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE
Professeur Honoraire	Mme LARENG M.B.	Professeur Honoraire	M. CERENE
Professeur Honoraire	M. BES	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. HOFF
Professeur Honoraire	M. GARRIGUES	Professeur Honoraire	M. REME
Professeur Honoraire	M. REGNIER	Professeur Honoraire	M. FAUVEL
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. FREXINOS
Professeur Honoraire	M. REGIS	Professeur Honoraire	M. CARRIERE
Professeur Honoraire	M. ARBUS	Professeur Honoraire	M. MANSAT M.
Professeur Honoraire	M. PUJOL	Professeur Honoraire	M. BARRET
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	M. RUMEAU	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT
Professeur Honoraire	M. BESOMBES	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC
Professeur Honoraire	M. GUIRAUD	Professeur Honoraire	M. RIBOT
Professeur Honoraire	M. SUC	Professeur Honoraire	M. DELSOL
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE	Professeur Honoraire	M. ABBAL
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE	Professeur Honoraire	M. DURAND
Professeur Honoraire	M. PONTONNIER	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHVEITZER
Professeur Honoraire	M. CARTON	Professeur Honoraire	M. RAILHAC

Professeurs Émérites

Professeur JUSKIEWENSKI	Professeur JL. ADER
Professeur LARROUY	Professeur Y. LAZORTHES
Professeur ALBAREDE	Professeur L. LARENG
Professeur CONTÉ	Professeur F. JOFFRE
Professeur MURAT	Professeur J. CORBERAND
Professeur MANELFE	Professeur B. BONEU
Professeur LOUVET	Professeur H. DABERNAT
Professeur SARRAMON	Professeur M. BOCCALON
Professeur CARATERO	Professeur B. MAZIERES
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL	Professeur E. ARLET-SUAU
Professeur COSTAGLIOLA	Professeur J. SIMON

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr. POUTRAIN J.Ch
Dr. MESTHÉ P.
Professeur Associé de Médecine du Travail
Dr NIEZBORALA M.

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ACAR Ph.	Pédiatrie	M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
M. ALRIC L.	Médecine Interne	Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne	M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. ARNAL J.F.	Physiologie	M. BERRY A.	Parasitologie
Mme BERRY I.	Biophysique	M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale	M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUSCAIL L.	Hépto-Gastro-Entérologie	M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie	Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie	M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique	M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive	M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie	M. COURBON	Biophysique
M. DELABESSE E.	Hématologie	M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie	M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DIDIER A.	Pneumologie	M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELORD JP.	Cancérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive	M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER M.	Cardiologie	M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GERAUD G.	Neurologie	M. GARRIDO-STÖWHAS I.	Chirurgie Plastique
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire	Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GRAND A. (C.E)	Epidémio. Eco. de la Santé et Prévention	M. GOURDY P.	Endocrinologie
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie	M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie	Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. LARRUE V.	Neurologie	M. HUYGHE E.	Urologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie	M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LEVADE T.	Biochimie	M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophtalmologie	M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses	Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.	M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. PLANTE P.	Urologie	M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile	M. OTAL Ph.	Radiologie
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique	M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. RITZ P.	Nutrition	M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie	M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. ROSTAING L (C.E).	Néphrologie	M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale	M. TACK I.	Physiologie
M. ROUSSEAU H.	Radiologie	M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie	M. VERGEZ S.	O.R.L.
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation	Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD J.M.	Pharmacologie		
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.		
M. SOULIE M.	Urologie		
M. SUC B.	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie		
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Dr VIDAL M.
Professeur Associé en O.R.L
WOISARD V.

M.C.U. - P.H.		M.C.U. - P.H	
M. APOIL P. A	Immunologie	Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie	Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BIETH E.	Génétique	M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
Mme BONGARD V.	Epidémiologie	M. CAMBUS J.P.	Hématologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition	Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CASSAING S.	Parasitologie	Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation	Mme CASSOL E.	Biophysique
M. CONGY N.	Immunologie	Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CORRE J.	Hématologie	M. CHASSAING N	Génétique
Mme COURBON	Pharmacologie	Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie	M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie	Mme COLLIN L.	Cytologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. CORRE J.	Hématologie
Mme DE-MAS V.	Hématologie	M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène	M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale	M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique	Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
M. DUPUI Ph.	Physiologie	Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme FAUVEL J.	Biochimie	Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme FILLAUX J.	Parasitologie	Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GANTET P.	Biophysique	M. GASQ D.	Physiologie
Mme GENNERO I.	Biochimie	Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire	Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
M. HAMDI S.	Biochimie	Mme INGUENEAU C.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique	M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie	M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale	M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. KIRZIN S	Chirurgie générale	M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie	Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique	M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail	Mme PERIQUET B.	Nutrition
M. LOPEZ R.	Anatomie	Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. MONTOYA R.	Physiologie	M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
Mme MOREAU M.	Physiologie	M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire	Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. PILLARD F.	Physiologie	M. TKACZUK J.	Immunologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie	M. VALLET P.	Physiologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie	Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie
Mme RAGAB J.	Biochimie		
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène		
Mme SABOURDY F.	Biochimie		
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie		
M. SOLER V.	Ophtalmologie		
M. TAFANI J.A.	Biophysique		
M. TREINER E.	Immunologie		
Mme TREMOLLIERES F.	Biologie du développement	M. BISMUTH S.	M.C.U. Médecine Générale
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique	Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire		

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A. Dr BRILLAC Th. Dr ABITTEBOUL Y.	Dr ESCOURROU B. Dr BISMUTH M. Dr BOYER P. Dr ANE S.
---	--

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse, Monsieur le Docteur Philippe Izard pour l'avoir proposé un sujet de thèse passionnant et donné la chance de participer à ce travail.

A Monsieur de Professeur Dominique Langin qui m'a fait l'honneur d'accepter sans hésitation la présidence du jury de thèse, qu'il trouve ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Monsieur le Professeur Pierre Gourdy pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A Monsieur le Professeur Jean-Christophe Poutrain, maître et modèle, pour m'avoir guidée dans mes choix professionnels, et m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Yves Abitteboul, pour m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A Monsieur le Docteur Frédéric Depiesse, pour m'avoir accompagnée dans mon travail de mémoire que j'espère poursuivre, et m'avoir fait l'honneur de participer au jury de cette thèse.

A mon Papa, j'espère que nous profiterons du temps qu'il nous reste.

A ma Maman, pour son dévouement et m'avoir donné la chance de poursuivre des études.

A tous mes amis, sans qui je serais rien. Merci d'être là par tous les temps.

A ma sœur Violaine et ma famille que j'aime.

A Lilou, mon rayon de soleil acariâtre. Et Ducan, nage en paix.

A François Crampes et Dominique Larrouy, pour m'avoir accompagnée, aidée, guidée, expliqué et réexpliqué, lue et relue. Je n'aurais tout simplement rien fait sans vous.

A Véronique Maurin et Sandrine Kencker pour leur aide précieuse.

Merci à Antoine, Maxime, Aymeric, Mathieu, Simon, Martin et Pierre-Alexandre pour leur participation.

A Jean Nassan pour son accueil, et à mes futurs collègues de Saint Affrique, je suis impatiente de venir travailler avec vous.

INVICTUS

Out of the night that covers me,
Black as the pit from pole to pole,
I thank whatever gods may be
For my unconquerable soul.

In the fell clutch of circumstance
I have not winced nor cried aloud.
Under the bludgeonings of chance
My head is bloody, but unbowed.

Beyond this place of wrath and tears
Looms but the Horror of the shade,
And yet the menace of the years
Finds and shall find me unafraid.

It matters not how strait the gate,
How charged with punishments the scroll,
I am the master of my fate :
I am the captain of my soul.

William Ernest Henley

I) Insulino-résistance et exercice : bases physiologiques.....	3
1) Insulino-résistance : contexte	3
2) Les différents types d'exercice physique.....	5
3) Utilisation des substrats.....	7
Intensité de l'exercice	7
Durée de l'exercice.....	7
Type d'exercice.....	8
Le niveau d'entraînement	8
Réserves en glycogène	8
Genre.....	9
4) Insuline	9
Sécrétion de l'insuline	9
Récepteur à l'insuline	9
Voie de signalisation de l'insuline	10
Effets de l'insuline	10
5) Insuline et équilibre glycémique	11
Notion de sensibilité à l'insuline	11
Les lipides et l'insulino-résistance musculaire	13
Inhibition du signal de l'insuline.....	14
Autres mécanismes responsables de l'insulino-résistance.....	15
6) Les effets de l'exercice sur l'insulino-résistance	17
7) Les exercices répétés de haute intensité ou SIT	20
II) Méthodes	23
1) Sujets	23
2) Protocole expérimental.....	23
3) Mesures	24

4) Exploration de la sensibilité à l'insuline.....	25
5) Exploration de l'utilisation des substrats.....	26
6) Méthode statistique.....	26
III) Résultats.....	27
1) Les sujets	27
2) Glycémie, insulinémie, sensibilité à l'insuline, acides gras	27
3) Utilisation des substrats.....	28
IV) Analyse des résultats.....	30
1) Sensibilité à l'insuline et acides gras circulants	30
2) Oxydation des substrats.....	31
V) Discussion et perspectives.....	32
Bibliographie.....	37
Annexes	43

I) Insulino-résistance et exercice : bases physiologiques

1) Insulino-résistance : contexte

Avec l'amélioration de la situation économique dans les pays en voie de développement, la prévalence croissante de l'obésité et du syndrome métabolique est observé chez les adultes et particulièrement chez les enfants. Les principales causes sont l'urbanisation croissante, la transition nutritionnelle et l'activité physique réduite.

Le syndrome métabolique résulte de la prévalence élevée de l'obésité (reconnue comme une maladie chronique par l'OMS¹), mais ses mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore totalement élucidés. Malgré la coexistence de plusieurs définitions, il est caractérisé par une conjonction de troubles souvent modérés, d'origine métabolique (glucidique, lipidique) ou vasculaire et associés à une surcharge pondérale. Ces troubles prédisposent le sujet au diabète de type 2 et à l'athérosclérose.²

Le diabète de type 2 est également appelé diabète non insulino-dépendant (DNID), diabète insulino-résistant, diabète de l'âge mûr, ou diabète acquis. Il s'agit d'une maladie métabolique touchant la glycorégulation. Il provoque des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie et neuropathie) et macrovasculaires (infarctus du myocarde, artérite et accident vasculaire cérébral). La limite entre un taux de glucose normal et un taux à risque de laisser se développer des lésions est imprécise. Afin de permettre une prise en charge thérapeutique, un seuil de glycémie a été choisi pour définir le diabète de type 2. L'ADA, l'OMS et l'ancienne ANAES (HAS) ont choisi une glycémie à jeun supérieure ou égale à 1,26 g/L sur deux prélèvements différents.

Les critères diagnostiques du diabète changent régulièrement en fonction des études épidémiologiques les plus significatives. Il est actuellement défini par ³ :

- une glycémie au hasard ≥ 2 g/L accompagnée de symptômes (polyurie, polydipsie, polyphagie...) à 2 reprises

- une glycémie à jeun $\geq 1,26$ g/L à 2 reprises
- une glycémie ≥ 2 g/L deux heures après une charge orale de glucose de 75 g de sucre, à 2 reprises

Il existe une entité qui s'appelle l'hyperglycémie modérée à jeun, lorsque la glycémie à jeun est comprise entre 1,10 et 1,26 g/l. Elle peut être interprétée comme un état pré-diabétique et cette population présente un risque cardiovasculaire accru.

La glycémie à jeun d'un sujet sain est aux alentours de 0,8 g/L et doit être inférieure à 1,10 g/L.

Le diabète de type 2 touche près de 2,5 millions de personnes en France, soit 3,95 % de la population. Il peut évoluer pendant 9 à 12 ans sans aucun symptôme, d'où un nombre important de diabétiques qui s'ignorent.

Il ne fait donc pas de doute que l'obésité, le syndrome métabolique et le diabète sont des enjeux majeurs de santé publique. Pour éviter l'augmentation de morbidité due à ces pathologies dans les pays en voie de développement, il est urgent de lancer des programmes d'intervention communautaires de grande envergure axés sur l'activité physique accrue et sur une alimentation équilibrée, en particulier pour les enfants.⁴

L'activité physique au quotidien permet de diminuer le risque métabolique.^{5 6} Cela doit être une habitude entretenue dès l'enfance car des capacités cardio-respiratoires plus basses dans l'enfance sont associées à des risques accrus d'obésité à l'âge adulte, ainsi qu'une plus grande résistance à l'insuline.⁷

L'activité physique est un déterminant de santé. L'INSERM recommande actuellement 3 fois 1 heure d'activité physique modérée par semaine, ou 3 fois 20 minutes d'activité d'intensité élevée. Cette activité physique hebdomadaire diminue de 30 % le risque de mortalité.⁸

Nous verrons pourquoi en augmentant l'intensité d'un exercice on peut diminuer le temps qui y est consacré tout en conservant les mêmes bénéfices pour la santé que les exercices d'endurance. De nombreuses équipes démontrent que des exercices courts et répétés de haute intensité ont des effets bénéfiques sur les paramètres du syndrome métabolique et de l'insulino-résistance. Ces bénéfices ont été observés sur des périodes de 2 semaines à 6 mois, mais qu'en est-il des effets d'une session isolée pour ces

exercices brefs et intenses comparés à l'endurance classique ? Quelles sont les répercussions sur certains paramètres de l'insulino-résistance de ces différentes intensités d'exercice. ^{9 10 11}

2) Les différents types d'exercice physique

Les besoins énergétiques augmentent avec l'intensité de l'exercice. Le système cardio-respiratoire s'adapte de façon à fournir aux muscles l'oxygène et les substrats énergétiques nécessaires au renouvellement de l'ATP, seule source d'énergie utilisable au niveau cellulaire.

La contraction musculaire est réalisée par la transformation d'une énergie chimique en énergie mécanique. Les réserves d'ATP cellulaires (musculaires) sont faibles. La poursuite de l'exercice nécessite un renouvellement de la production d'ATP à partir de différents substrats énergétiques. Cette synthèse d'ATP peut s'effectuer selon 3 voies énergétiques.

- La voie aérobie : c'est la seule voie qui nécessite de l'oxygène. Elle correspond à la phosphorylation oxydative. La voie de synthèse de l'ATP est essentiellement fournie par la mitochondrie. Au cours de l'exercice les 2 substrats majoritaires sont les glucides et les lipides. Même si en pourcentage les protéines représentent un faible apport dans la fourniture d'énergie, il ne faut pas oublier que la quantité de protéines oxydées augmente avec l'exercice. Cette voie aérobie est prépondérante dans toutes les activités d'endurance.
- La voie anaérobie alactique : l'ATP peut être également renouvelé à partir des phosphagènes (phosphocréatine). Cette voie est mise en jeu à chaque début d'exercice et également lors d'exercices très intenses. Elle débute sans délai et alimente un exercice de 8 à 10 secondes.
- La voie anaérobie lactique : elle correspond à la fourniture d'ATP par la glycolyse et utilise comme substrat le glucose ou sa forme de stockage (le glycogène). Elle nécessite quelques secondes avant d'être efficace. Même si cette voie est dite anaérobie, elle ne correspond pas à un manque d'oxygène au niveau cellulaire, mais à une capacité de la cellule à produire rapidement de l'ATP. Les glucides utilisés sont métabolisés en acide lactique.

Par extension, on parle d'exercice anaérobie lorsqu'il sollicite la filière anaérobie, c'est-à-dire lors d'un exercice de haute intensité.

L'intensité où l'organisme passe d'une production d'énergie via la filière aérobie vers la filière anaérobie correspond au seuil anaérobie.

Lors d'un exercice d'intensité croissante, la consommation d'oxygène (VO_2) augmente progressivement. La puissance maximale aérobie (PMA) correspond à la plus petite puissance pour laquelle le sujet atteint sa consommation maximale d'oxygène (VO_{2max}). La VO_{2max} est la quantité maximale d'oxygène qu'un organisme peut utiliser par unité de temps.

La VO_{2max} dépend du débit cardiaque et des capacités d'extraction de l'oxygène par les muscles (variation de la concentration d'oxygène entre le sang artériel et veineux).

$$\begin{aligned} VO_2 \text{ max} &= (DC \text{ max}) \times (\Delta \text{ av } O_2 \text{ max}) \\ &= (FC \text{ max}) \times (VES \text{ max}) \times (Ca - Cv) O_2 \end{aligned}$$

La VO_{2max} et la PAM peuvent être déterminées de manière indirecte (tests de terrain) ou directe (ergomètre cycle ou tapis roulant).¹² (Annexe 1)

L'intensité d'un exercice peut être définie en pourcentage de la VO_{2max} ou de la PAM.

L'endurance correspond à toute intensité inférieure à la VO_{2max} . Les valeurs de $VO_2 \text{ max}$ vont être variables en fonction du sexe, de l'âge, du niveau d'entraînement des sujets. Si l'on souhaite un exercice aérobie strict, il devra être pratiqué en dessous du 1^{er} seuil ventilatoire. L'intensité choisie devra aussi s'adapter en fonction de l'âge et du niveau d'entraînement des sujets.

La session typique de d'exercices intermittents de haute intensité (pour les anglo-saxons SIT pour *sprint interval training*) consiste en 4 à 6 sprints (exercice intense dit en résistance) de 30 secondes séparés par 4 minutes 30 secondes de récupérations. Sur une session totale, cela correspond à 2 à 3 minutes d'exercice intense pour un temps total de 20 minutes. La plupart des protocoles comportent 3 sessions par semaine pendant 2 à 6 semaines.¹¹

3) Utilisation des substrats

Il existe 3 grandes catégories de macronutriments, qui constituent des substrats énergétiques : glucides, lipides, protéines.

Lors d'une activité physique les besoins énergétiques sont accrus, donc l'oxydation de différents substrats énergétiques augmente. Les deux principaux substrats utilisés à l'exercice sont les glucides et les lipides. Il est cependant intéressant de relever que même si le pourcentage de protéines utilisées à l'exercice diminue, la quantité de protéines oxydées augmente avec l'augmentation des dépenses énergétiques.¹³

La mesure de la dépense énergétique au repos et à l'exercice peut être faite par calorimétrie directe ou indirecte. (Annexe I)

Intensité de l'exercice

Au repos à jeun, l'organisme utilise préférentiellement des lipides, entre 60 et 70% de la fourniture d'énergie (valeurs variables en fonction de la durée du jeûne).

A l'exercice, c'est l'intensité de ce dernier qui détermine le pourcentage de lipides et de glucides oxydés.¹⁴ Plus l'intensité de l'exercice augmente, plus le pourcentage de glucides oxydés est accru, avec une part d'autant plus importante pour le glycogène musculaire par rapport au glucose sanguin. D'une part, la dépense énergétique augmente avec l'intensité de l'exercice et d'autre part le pourcentage de glucides augmente avec l'intensité, ce qui aboutit à une augmentation très nette de la quantité de glucides oxydés. Par contre, plus l'exercice est intense, plus le pourcentage de lipides oxydés est faible ; cependant comme la dépense énergétique augmente, il existe un point pour lequel l'utilisation des lipides est maximale¹⁵, c'est le Lipoxmax. Au Lipoxmax, on peut considérer que l'oxydation des lipides est réalisée pour moitié à partir des acides gras issus des triglycérides intramusculaires et pour l'autre moitié à partir des acides gras issus des triglycérides intra-adipocytaires.¹⁶

Durée de l'exercice

Le pourcentage de lipides dans l'apport énergétique augmente avec la durée de l'exercice.¹⁷ Pour mieux comprendre prenons un exemple : un exercice à 40% de la VO₂

max qui entraînerait une fourniture d'énergie pour 50% provenant des lipides après 15 minutes d'exercice, après 45 minutes la part des lipides dans la fourniture d'énergie pourrait s'élever à 55%. Ceci montre bien que l'utilisation des lipides augmente avec la durée de l'exercice mais cette augmentation reste faible et c'est bien l'intensité de l'exercice qui détermine réellement le pourcentage de lipides oxydés.¹⁸ Par ailleurs, avec la durée de l'exercice, le muscle utilisera préférentiellement les substrats d'origine plasmatique par rapport aux substrats d'origine musculaire.^{19 20 21}

Type d'exercice

Si les exercices d'endurance se montrent très bénéfiques pour l'utilisation des lipides pendant l'exercice, les exercices intenses peuvent se révéler très efficaces pour l'utilisation des lipides en post-exercice.^{22 23} C'est pour cette raison qu'il ne faut peut-être plus se focaliser sur la dépense d'énergie mais plutôt sur la diversité des différents types d'exercices que l'on peut proposer pour un bon équilibre physiologique ou lors de la prise en charge de certaines pathologies.

Le niveau d'entraînement

Au repos, le pourcentage de lipides oxydés est plus important après entraînement qu'avant entraînement en condition de jeûne ou en post prandial.^{24 25}

A l'exercice (pour un exercice de même charge absolue), on utilisera également plus de lipides après entraînement. Ceci signifie que l'entraînement déplace l'utilisation des substrats en faveur de l'oxydation des lipides que l'on soit au repos ou à l'exercice.²⁶

Réserves en glycogène

Plus les réserves musculaires en glycogène d'un sujet sont faibles, plus il utilise de lipides au repos et à l'exercice.^{27 28 29 30} Ceci pourrait expliquer en partie pourquoi un exercice intense qui sollicite fortement les réserves musculaires en glycogène, et donc abaisse de façon importante la quantité de glycogène musculaire, favoriserait en post-exercice l'utilisation des lipides.

Genre

Les femmes utilisent plus de lipides en pourcentage que les hommes au repos et pour une même charge relative d'exercice. A l'exercice, l'utilisation plus importante des lipides se faisant principalement par une augmentation de l'oxydation des lipides intramusculaires.³¹

4) Insuline

Sécrétion de l'insuline

L'insuline est une hormone sécrétée dans le pancréas par les cellules β des îlots de Langerhans. Elle est sécrétée sous forme de pré-proinsuline transformée en proinsuline dans le réticulum endoplasmique, puis stockée dans l'appareil de golgi. Lorsqu'elle est sécrétée, la proinsuline est clivée en insuline et peptide-C.³²

L'insuline est sécrétée en réponse à une augmentation de la glycémie lors d'une prise alimentaire. Cette sécrétion est potentialisée par les incrétines, qui sont des hormones produites au niveau intestinal et dont l'un des rôles physiologiques est de réguler la sécrétion d'insuline. Le glucagon like peptide 1 (GLP-1) et le glucose-dependent insulintropic polypeptide (GIP) sont des incrétines sécrétées respectivement par les cellules L de l'iléum distal et les cellules K du duodenum.³³

Chez l'homme, une grande partie de l'insuline sécrétée est captée par le foie lors du premier passage hépatique, le reste est délivré via la circulation générale aux tissus périphériques (muscle, tissu adipeux, ...).³⁴ La fixation de l'insuline sur son récepteur membranaire à activité tyrosine kinase déclenche une cascade de phosphorylations activatrices et inhibitrices de molécules clés formant la voie de signalisation de l'insuline.

Récepteur à l'insuline

Le récepteur à l'insuline est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire ubiquitaire, c'est un hétérotétramère constitué de 2 sous-unités α et 2 sous-unités β . La liaison de l'insuline entraîne un changement de conformation de ce récepteur qui par autophosphorylation libère son activité catalytique. Plusieurs tyrosines de la sous-unité β sont phosphorylées et l'une d'elle active IRS-1 et IRS-2 (Insulin Receptor Substrate).³⁵ Ces

protéines interagissent sur le métabolisme et la croissance cellulaire. (Figure 1 et annexe II)

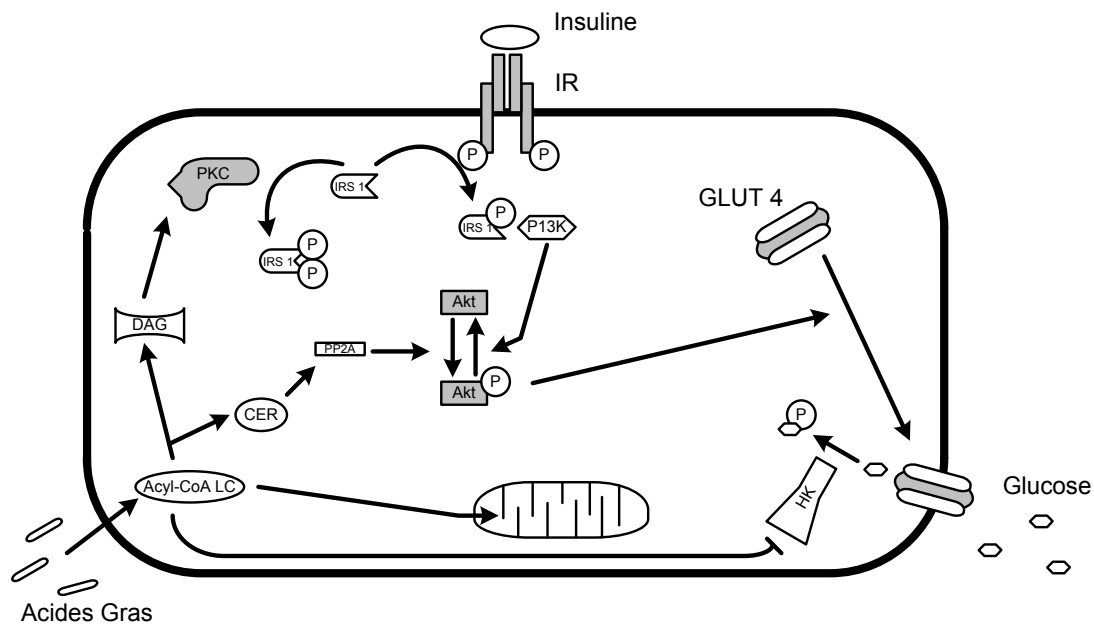


Figure 1 : signal de l'insuline conduisant à la capture du glucose. (Acyl-CoA LC = Acyl-coenzyme A Longue Chaîne, DAG = Diacyl Glycérol, PKC = Protéine Kinase C, IRS = Insulin Receptor Substrate, P = Phosphorylation, PP2A = Protéine Phosphatase 2A, PI3K = phosphatidylinositol-3 kinase, Akt = sérine/thréonine kinase B, HK = Hexokinase)

Voie de signalisation de l'insuline

Une fois les IRS phosphorylés par le récepteur à l'insuline, ils activent la PI-3 kinase (PI3K) qui active la sérine/thréonine kinase B ou Akt ou protéine kinase B.³⁶ Akt phosphorylée permet la translation membranaire du transporteur de glucose (GLUT 4) qui est présent dans le cytosol au sein de vésicules cytoplasmiques dans l'attente d'être mobilisé.

Lors d'un repas, l'insuline active la capture de glucose dans la cellule musculaire en stimulant la translocation membranaire de GLUT 4.^{37 38}

Effets de l'insuline

La liaison de l'insuline à son récepteur va déclencher une cascade de phosphorylations activatrices et inhibitrices de molécules clés formant la voie de signalisation IRS-PI-3K-Akt. Cette cascade conduit à plusieurs réponses métaboliques :

- Capture cellulaire du glucose via la translocation membranaire du transporteur de glucose GLUT-4 au niveau du muscle et du tissu adipeux.^{22 23} Le glucose peut alors

être oxydé ou servir à la synthèse de glycogène (muscle) ou de lipides (muscle, tissu adipeux).

- Synthèse du glycogène au niveau du muscle et du foie ³⁹
- Inhibition de la néoglucogenèse au niveau du foie ^{24 40}
- Inhibition de la lipolyse au niveau du tissu adipeux via l'inhibition de la lipase hormono-sensible (HSL) ⁴¹
- Lipogenèse de novo au niveau du tissu adipeux et du foie ^{42 43}

5) Insuline et équilibre glycémique

Notion de sensibilité à l'insuline

La recherche d'un diabète peut être évaluée de manière plus sensible que les glycémies à jeun par une hyperglycémie provoquée orale (HGPO) de 75g de glucose chez l'adulte et de 1,75 g/kg de poids chez l'enfant sans dépasser 75 g. Ce test explore l'homéostasie du glucose. L'HGPO est actuellement recommandée en pratique courante durant la grossesse chez les femmes présentant des facteurs de risque de diabète. Il s'agit d'un test sensible car il détecte le diabète plus efficacement que la glycémie à jeun, et reconnaît les altérations du métabolisme post-prandial.⁴⁴

L'homéostasie du glucose n'est accessible que par une glycémie post-prandiale, qui permet une appréciation plus globale de la sensibilité à l'insuline. Elle étudierait plus spécifiquement la sensibilité/résistance musculaire à l'insuline.⁴⁵

La sensibilité à l'insuline est déterminée par réponse glycémique à une quantité d'insuline donnée. La baisse progressive de la sensibilité à l'insuline, qui conduit au diabète de type 2, touche notamment le foie et le muscle squelettique. On parle donc d'insulino-résistance. Le clamp hyperinsulinémique euglycémique, développée par De Fronzo en 1979, est la méthode de référence pour évaluer la sensibilité à l'insuline chez l'homme⁴⁶. (Annexe IV)

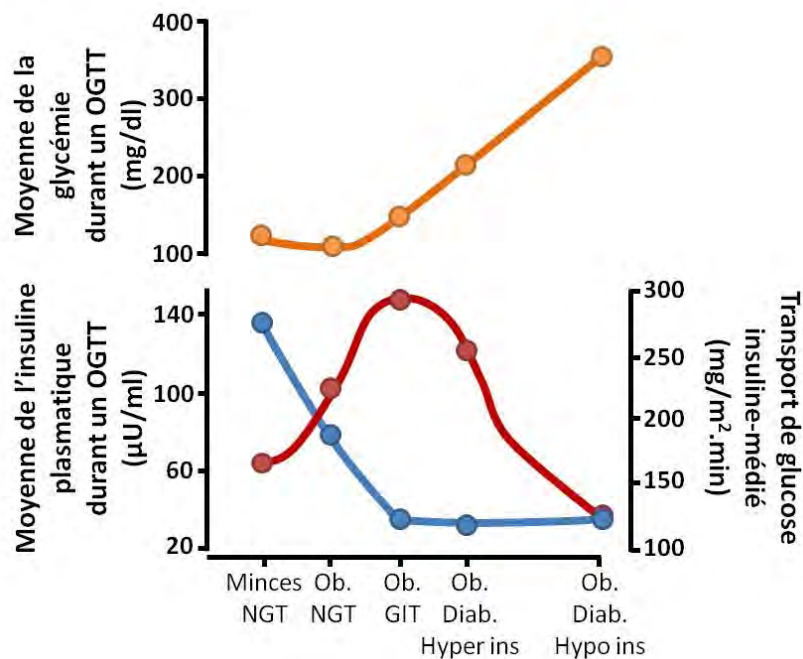


Figure 2 : baisse de la sensibilité à l'insuline à différents stades de développement du diabète. Mesures faites par clamp hyperinsulinémique-euglycémique. DeFronzo, 1988

Chez un sujet mince normo-gluco-tolérant (NGT) on a une glycémie normale après OGTT (hyperglycémie per os) avec de faibles besoins d'insuline et un important transport de glucose. Si le sujet devient obèse il reste au départ normo-gluco-tolérant (Ob. NGT), la glycémie est maintenue normale mais nécessite davantage d'insuline et le transport de glucose est altéré. Puis le sujet perd son aptitude à normaliser la glycémie après OGTT, on parle de gluco-intolérance (GIT), avec des besoins en insuline qui augmentent et un transport de glucose qui diminue. Ce stade précède le diabète. L'évolution se poursuit vers un état d'hyperinsulinisme compensatoire de la perte de sensibilité à l'insuline. La disparition progressive des cellules β du pancréas entraîne au stade terminal une baisse de production d'insuline (Ob Diab. Hypo ins).⁴⁷

L'insulino-résistance (baisse de la sensibilité à l'insuline) est accentuée dans différentes situations cliniques : puberté, grossesse, vieillissement, obésité (androïde essentiellement), sujets sédentaires, hypertendus, intolérants au glucose ou diabétiques, dyslipidémie associant cholestérol-high density lipoproteins (HDL) bas avec hypertriglycéridémie, syndrome des ovaires polykystiques, situation de stress, infections aiguës, syndrome métabolique.⁴⁸

Les lipides et l'insulino-résistance musculaire

Dans le développement du diabète de type 2, on note une forte augmentation du contenu en lipides de certains organes impliqués dans la régulation de la glycémie (foie, muscle), avec une association entre l'accumulation de lipides ectopiques et l'insulino-résistance.²⁸ On parle de « lipotoxicité ».

L'augmentation des acides gras provenant de l'hydrolyse des triglycérides (TG) du tissu adipeux ou TG intracellulaires conduit à une augmentation de leur oxydation au sein de la cellule musculaire.

Dans le muscle, cette augmentation aboutit à un excès d'ATP et d'acétyl-CoA qui inhibe la pyruvate-déshydrogénase (pyruvate-DH). Cela entraîne une augmentation de la production de fructose-6-phosphate et de glucose-6-phosphate (G6P) en inhibant l'hexokinase (HK), ce qui limite l'entrée de glucose dans la cellule. L'inhibition de la pyruvate-DH diminue également la quantité d'acétyl-CoA formée à partir des glucides et de leur oxydation dans la mitochondrie. L'ensemble de ces phénomènes favoriserait l'utilisation des lipides au profit des glucides. Il s'agit du cycle de Randle (figure 3).

Cependant, des expériences de résonance magnétique ont montré qu'il n'y avait pas d'augmentation de G6P dans la cellule musculaire en réponse à une augmentation de concentration en acides gras, mais que l'inhibition de l'entrée cellulaire de glucose était surtout liée à une diminution du transport du glucose par inhibition du signal insulinique. Et dans le foie, l'oxydation des acides gras favorise les différentes étapes de la néoglucogenèse en fournissant des cofacteurs (ATP, NADH, Acyl-CoA), ce qui accroît la production de glucides hépatiques.⁴⁹

L'excès d'acide gras intracellulaire présente une certaine lipotoxicité.⁵⁰

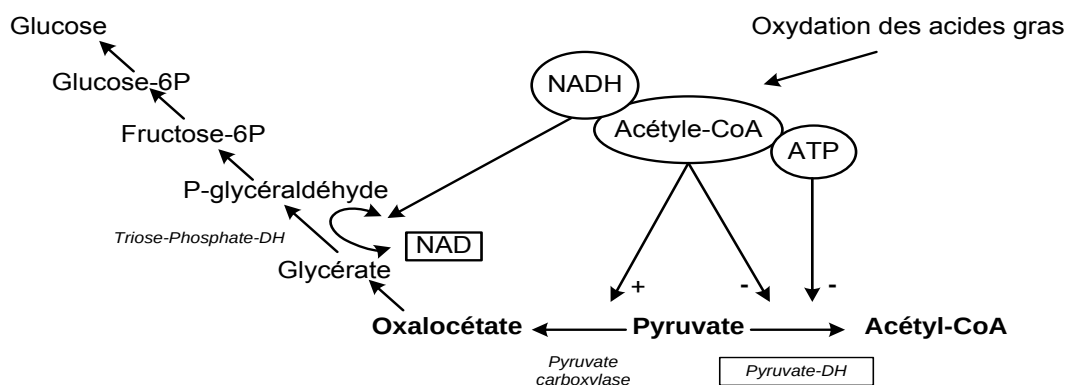


Figure 3 : cycle glucose-acide gras de Randle. (P = phosphate, DH = déshydrogénase, NAD = nicotinamide adénine dinucléotide, Acétyl-CoA = acétyl-coenzyme A, ATP = adénosine triphosphate)

Inhibition du signal de l'insuline

Les triglycérides (TG) représentent la source principale de stockage des lipides dans le muscle. De nombreux travaux ont montré qu'une augmentation du contenu en TG intra-myocellulaire (TGIM) altère la sensibilité à l'insuline.^{51 52 53} Mais chez les athlètes en endurance, on observe une sensibilité à l'insuline élevée associée à un contenu en TGIM élevé et supérieur aux sujets sédentaires sains : on parle de « paradoxe des athlètes ».⁵⁴ ⁵⁵ De plus, des études d'entraînement en endurance sur plusieurs semaines ont montré une amélioration de la sensibilité à l'insuline de sujets de poids normal et une augmentation parallèle de leur contenu en TGIM.^{56 57} Dans une étude de Louise Hoeg⁵⁸, il est montré que les femmes ont 47% de TGIM de plus que les hommes et une sensibilité à l'insuline supérieure de 22%. Il est donc probable que les TGIM ne sont pas les seuls responsables de l'insulino-résistance musculaire. D'autres espèces de lipides comme les Acyl-Coenzyme A à longue chaîne (ACoA-LC), les diacylglycérols (DAG) et les céramides pourraient participer à l'altération de la sensibilité à l'insuline. Ces différents composés stimulent des PKC et inhibent le signal insulinaire. (Figure 1)

Les ACoA-LC inhibent l'HK musculaire⁵⁹ et la glucokinase hépatique⁶⁰ et bloquent transitoirement la pénétration cellulaire de glucose. Ils pourraient cependant participer à la synthèse d'autres intermédiaires (DAG et céramides) capables d'inhiber le signal insulinaire à plus long terme.

Deux facteurs semblent être impliqués dans l'augmentation des acides gras :

- Une diminution de l'activation par l'insuline de la lipoprotéine lipase en période post prandiale au niveau du tissu adipeux entraîne une diminution de leurs entrées des acides gras dans ce territoire.^{61 62}
- La diminution de l'activité anti-lipolytique de l'insuline qui augmente l'hydrolyse des TG adipocytaires et leur libération plasmatique.^{63 64}

Le signal de l'insuline est donc altéré par la présence d'acides gras circulants.

A l'état de jeûne, la sécrétion d'insuline diminue et permet une libération hépatique de glucose via la glycogénolyse et la néoglucogenèse. La glycémie à jeun est donc le reflet de

la de production endogène de glucose.⁶⁵ La néoglucogenèse se produit également au niveau du cortex rénal pour une faible part (20 à 25 %)⁶⁶, et au niveau de l'intestin grêle.⁶⁷

68

Cette diminution de sécrétion d'insuline permet également d'augmenter la mobilisation des acides gras libres (AGL) à partir du tissu adipeux, qui deviennent les substrats énergétiques principaux.

Chez le sujet insulino-résistant, la lipolyse est accrue par la perte d'inhibition de l'insuline basale. Les lipides intramusculaires s'accumulent. Dans le foie, l'excès d'AGL stimule la néoglucogenèse et la ré-estérification des lipides qui conduit à une accumulation de triglycérides et à la stéatose hépatique.⁴³

En postprandial, la sécrétion d'insuline augmente en réponse à la hausse du glucose plasmatique. Les tissus périphériques insulino-sensibles (muscle et tissu adipeux) captent le glucose, et dans le foie la glycogenèse est activée alors que la néoglucogenèse et la glycogénolyse sont inhibées.⁴³

L'insuline inhibe la lipolyse et active la lipogenèse, et permet donc le stockage des AGL.

Chez le sujet insulino-résistant, l'accumulation de lipides ectopiques altère le signal de l'insuline et gêne la pénétration du glucose dans les cellules musculaires. Dans le foie, l'augmentation des lipides altère les capacités de l'insuline à réguler la néoglucogenèse et la glycogenèse. La lipogenèse de novo à partir du glucose se poursuit et aggrave le processus. Ces mécanismes conduisent à la stéatose hépatique. Au niveau du tissu adipeux, l'altération du signal de l'insuline empêche l'inhibition de la lipolyse et participe donc à l'augmentation des AGL.

Autres mécanismes responsables de l'insulino-résistance

D'autres mécanismes altèrent l'insulino-sensibilité. Certains développent ce qu'on appelle un « stress du réticulum endoplasmique » qui entraîne l'activation de l'UPR (Unfolded Proteine Response).⁴³

Divers stimuli (dont les acides gras libres) peuvent perturber l'homéostasie du réticulum endoplasmique (RE) et causer un mauvais repliement des protéines. Lorsque ce repliement est inhibé ou qu'il se fait mal, des voies de signalisation sont activées permettant à la cellule de s'adapter physiologiquement pour que le RE retrouve son

homéostasie. La réponse à l'accumulation de protéines mal repliées s'appelle UPR. L'UPR joue un rôle important dans les cellules synthétisant beaucoup de protéines (plasmocytes, cellules bêta du pancréas). L'UPR est clairement associée à une résistance à l'insuline.⁶⁹ Les inducteurs de l'UPR altèrent également le signal de l'insuline, et ils entraînent une stéatose hépatique (rôle certain de l'UPR dans la balance lipidique cellulaire). Il reste encore des zones à éclaircir sur le rôle exact de l'UPR dans l'altération du signal de l'insuline, et son interaction avec le métabolisme lipidique.

Il est empiriquement connu qu'un état inflammatoire systémique entraîne une résistance à l'insuline. L'obésité et le diabète s'accompagnent d'une augmentation du nombre de macrophages qui sécrètent des cytokines. Le TNF- α est une importante cytokine impliquée dans l'inflammation systémique, et son action (via JNK-1) inhibe le signal de l'insuline.⁴³ L'activation du système immunitaire inné entraîne donc une résistance à l'insuline.

Dans le tissu adipeux, en cas de jeûne ou de dysfonction des adipocytes (surcharge lipidique), il se produit une lipolyse accompagné d'un relargage de chémokines (ou cytokines chimotactiques) qui activent les macrophages. Les macrophages activés sécrètent d'autres cytokines qui favorisent :

- Dans le tissu adipeux la lipolyse
- Dans le muscle l'oxydation des lipides et la protéolyse (atrophie musculaire)
- Dans le foie une augmentation de la lipogenèse et une altération de l'oxydation des lipides.

La balance énergétique est alors modifiée en faveur d'une accumulation ectopique de lipides pouvant aboutir à une insulino résistance.

Mais ces voies d'approche ne sont pas exhaustives et d'autres interactions existent.

Par exemple, l'expression des gènes impliqués dans la phosphorylation oxydative est corrélée à l'activation de PGC-1 α et à la capacité oxydative totale de l'organisme. PGC-1 α présente une relative spécificité tissulaire d'expression : tissu adipeux brun, muscle squelettique, foie et pancréas. Il joue un rôle majeur dans le contrôle des

métabolismes énergétique et glucidique. L'expression de ces gènes est diminuée chez les sujets diabétiques.⁷⁰

6) Les effets de l'exercice sur l'insulino-résistance

Les gènes humains ont été sélectionnés dans un environnement où l'activité physique quotidienne élevée favorisait une optimisation des voies métaboliques aérobies afin de conserver l'énergie pour une éventuelle période de jeûne. Si on interrompt un niveau d'activité physique régulier élevé, on note une augmentation de la graisse viscérale et une nette baisse de la sensibilité à l'insuline. L'inactivité favorise l'émergence des maladies métaboliques.⁷¹

Une étude prospective de Kohl et al. avait montré que les hommes moins actifs ont un taux de décès toutes causes confondues plus élevé que les hommes actifs. Ce taux augmente en fonction des glycémies à jeun si on inclut au calcul des facteurs de risque cardiovasculaires et métaboliques.⁷²

L'inactivité physique est associée de manière significative à une altération de la tolérance au glucose et contribue à la cascade d'évènements qui conduisent à l'insulino-résistance et au diabète de type 2. Après 3 jours d'inactivité chez des adultes sains habituellement actifs, on note une augmentation de l'insulinémie lors d'une HGPO (glycémie moyenne inchangée, et glycémie de l'HGPO normale). L'inactivité, même de courte durée, altère donc significativement la sensibilité à l'insuline dans un organisme sain.⁷³

L'exercice physique en revanche montre une diminution significative du risque de développer une insulino-résistance et un diabète de type 2 en améliorant la tolérance au glucose. Il s'agit donc d'une intervention thérapeutique directe et efficace.^{74 75 76 77}

L'exercice augmente la sensibilité à l'insuline avec une relation dose-effet. Il n'y a pas d'élément en faveur d'un effet seuil, ni d'un maximum pour la relation dose-effet. La sensibilité à l'insuline semble augmenter avec l'intensité de l'exercice, mais il n'y a pas de corrélation avec la fréquence (nombre de sessions par semaine) : « more is likely better than a little, and a little is better than nothing ». ^{77 78 79}

Chez des diabétiques de type 2 obèses, l'exercice physique qu'il soit modéré ou intense entraîne une diminution de l'HbA1c, du cholestérol LDL, de la masse grasse et une augmentation de la masse maigre ; il entraîne une diminution de l'IMC, il améliore la VO₂max et les capacités oxydatives de l'organisme et du muscle squelettique, il permet aussi une plus grande utilisation du glycogène musculaire à l'exercice, et une oxydation progressivement plus importante des lipides.^{77 80}

Sur une période de plusieurs mois d'exercice en alternant et en associant les intensités, on note l'amélioration d'autres paramètres majeurs du syndrome métabolique : diminution du poids et du tour de taille.⁸¹

Les sujets qui présentent une résistance à l'insuline peuvent grâce à un exercice aigu améliorer le transport du glucose dans le muscle, via l'augmentation de la translocation de récepteurs GLUT4 au niveau de la membrane plasmique et des tubules transverses.⁸²

D'autres expressions protéiques impliquées dans la signalisation de l'insuline et la translocation cellulaire du glucose via GLUT4 sont liées à l'exercice physique : la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK), le substrat de 160 kDa (AS160) de la protéine kinase B (ou Akt).^{83 84}

L'exercice physique entraîne une augmentation des capacités d'oxydation du muscle squelettique en augmentant l'oxydation des lipides et l'expression des protéines impliquées dans la biogenèse mitochondriale.⁸³

Ces mécanismes permettent d'améliorer la sensibilité à l'insuline pour une durée d'environ 48h de manière isolée, et persistent si l'activité physique est répétée.

De nombreuses études montrent les bénéfices de l'exercice physique sur les paramètres du diabète de type 2 et de ses complications, ainsi que sur les capacités cardio-respiratoires (VO₂max).

Il semblerait que combiner différents types d'exercice (aérobie et en résistance) permettrait d'additionner les effets bénéfiques.^{85 86 87}

Certains suggèrent que la durée de l'exercice physique est un des facteurs d'amélioration de la sensibilité à l'insuline, notamment lorsque l'on compare des groupes de sujets sédentaires en surpoids pour des exercices de volumes et d'intensités différents.⁷⁶

Ces données vont dans le même sens que celles observées dans le syndrome métabolique, où l'on observe un effet dose-réponse en fonction du volume d'exercice, mais pour Johnson et al.¹⁰ l'intensité de l'exercice aurait un meilleur effet sur les paramètres du syndrome métabolique lorsqu'elle est plus modérée (moindre intensité pour la même distance parcourue).

Les personnes âgées en bonne santé répondent aux entraînements d'endurance prolongés de haute intensité avec une augmentation de la sensibilité à l'insuline et une modification favorable de leur profil lipidique, dans les 2 cas meilleurs qu'en cas d'entraînement à plus faible intensité.⁷⁹

Mais si les études en fonction de l'intensité abondent et sont parfois contradictoires, prônant telle ou telle intensité selon les paramètres à améliorer, une étude de K Nigel⁸⁸ suggère une relation plus complexe. Elle compare 5 groupes de 5 sujets, pratiquant des entraînements fractionnés répétés allant de 4 x 8 minutes à 80 % de la puissance maximale (repos 1 min) à 12 x 30 secondes à 175 % de la puissance maximale (repos 4min30). Les résultats surprenants mettent en évidence une relation cubique (ou relation polynômiale de 3^e degré) avec de meilleurs résultats à 85 % de puissance maximale (8 fois 4 minutes, repos de 1min 30) et à 175 % de la puissance maximale, et une absence ou moindre amélioration aux intensités intermédiaires et pourtant très proches (80 %, 90 % et 100 %). Donc même si la puissance de cette étude est limitée (20 sujets seulement), elle ouvre d'intéressantes perspectives en soulignant la complexité des mécanismes impliqués dans l'amélioration des différents paramètres de la performance sportive mais aussi les paramètres de santé. (Courbes en annexe V)

Cette étude serait une piste quant aux résultats contradictoires des différentes expériences prônant soit l'intensité, soit la durée.

Les exercices répétés de haute intensité et de courte durée type SIT entraînent une réponse rapide, avec des changements rapides dans le métabolisme musculaire. L'endurance entraîne une réponse plus lente du métabolisme musculaire, mais plutôt des améliorations de paramètres cardio-vasculaires. Choisir une intensité minimale est arbitraire, mais augmenter l'intensité de l'exercice permet de potentialiser les bénéfices additionnels.⁹

A la lumière de ces différents arguments, il semble opportun de choisir un entraînement qui alterne les sessions selon des durées et des intensités différentes.

7) Les exercices répétés de haute intensité ou SIT

Hormis leur avantage certain en terme de moindre consommation de temps, les exercices répétés de courte durée et haute intensité (SIT pour *Sprint Interval Training*) permettent d'améliorer de nombreux paramètres, dont ceux impliqués dans les mécanismes de l'insulino-sensibilité. Selon les études ce type d'entraînement a été testé sur des durées différentes, et les bénéfices sont toujours présents, même sur une courte période d'entraînement.

Sur 2 semaines d'entraînement chez des adultes en bonne santé, le SIT a modifié les paramètres suivants :

- Amélioration nette des paramètres musculaires : amélioration des capacités oxydatives musculaires (citrate synthase et cytochrome C oxydase, PCG- α , récepteurs GLUT-4, PDH)^{89 90 91 92}, augmentation de la concentration en glycogène musculaire au repos ⁹¹, diminution de la glycolyse musculaire, au profit de l'utilisation des lipides ⁹⁰
- Amélioration de la performance aérobie et des capacités d'endurance ^{90 91 92 93}
- Diminution de la concentration plasmatique moyenne en acides gras non estérifiés après l'exercice ⁹³
- Amélioration de l'insulino-sensibilité : diminution de l'insulinémie moyenne ^{89 93}, augmentation de la sensibilité à l'insuline ^{89 93}

Chez des athlètes d'endurance, on observe une augmentation du taux d'oxydation des lipides.⁹⁴

Chez des patients diabétiques de type 2, des améliorations sont également observables sur 2 semaines d'entraînement seulement, sur les capacités oxydatives musculaires, mais aussi ici sur la glycémie via la diminution de la résistance à l'insuline qui définit leur pathologie. On a donc une diminution de la glycémie moyenne des 24h et surtout des glycémies postprandiales ^{95 96}

Sur de plus longues périodes (4 à 6 mois), on note l'amélioration d'autres paramètres impliqués dans le profil du syndrome métabolique : diminution du poids et de la masse grasseuse, de l'indice de masse corporelle, du tour de taille, de la tension artérielle

moyenne. On note également une augmentation de la VO₂max non observée avec seulement 2 semaines d'entraînements.^{11 97}

Des études comparant l'exercice répété à haute intensité et l'endurance ont montré des améliorations similaires malgré un temps d'investissement très inégal :

- Au niveau des paramètres musculaires : améliorations des capacités oxydatives musculaires (activité citrate synthase, β -HAD, PDH, PGC-1 α)^{98 99}, augmentation de la concentration en glycogène musculaire au repos⁹⁹, augmentation du contenu en triglycérides musculaires au repos et augmentation de leur proportion d'utilisation⁵⁷
- Amélioration des capacités anaérobies⁹⁷, de la VO₂ max^{97 100}, des performances au contre la montre, ou du temps requis pour un même exercice^{99 100}
- Diminution de l'utilisation du glycogène au profit d'une augmentation de l'utilisation des lipides^{57 98}
- Amélioration de la sensibilité à l'insuline⁵⁷
- Diminution de la masse grasse et augmentation de la masse maigre¹⁰⁰

Chez des sujets avec syndrome métabolique on observe une perte de poids et baisse de la tension artérielle.

En revanche, seule l'endurance permet d'améliorer le débit cardiaque (cela n'a pas encore été prouvé suite à un entraînement type SIT), d'où la nécessité d'alterner les sessions. En effets certaines données suggèrent que l'exercice en endurance serait plutôt adapté à développer des paramètres d'adaptation centraux (cardio-vasculaires), et les exercices répétés de haute intensité amélioreraient les paramètres périphériques (musculaires).¹⁰⁰

Les chercheurs supposent donc que le SIT stimulerait davantage sur le plan neuromusculaire que cardiaque, les exercices nécessitant une importante force musculaire dès le départ (ex : cycle) développeraient les fibres musculaires rapides (pauvres en mitochondries), alors qu'une intensité initiale plus modérée (ex : course à pied) agirait sur les fibres musculaires lentes (riches en mitochondries).¹⁰¹

Le SIT entrainerait donc plus spécifiquement que l'endurance des modifications métaboliques musculaires périphériques et par conséquent une amélioration de

l'insulino-résistance périphérique. On pourrait même supposer que des exercices nécessitant une importante force musculaire seraient plus appropriés pour l'objectif de diminution de l'insulino-résistance.

Selon une méta-analyse de Boulé et al., les exercices de hautes intensités pourraient avoir des avantages supplémentaires sur la condition cardio-respiratoire et l'HbA1c de sujets diabétiques de type 2, par rapport à des exercices moins intenses. L'intensité primerait sur le volume de l'exercice. ⁸⁶

Des études démontrent aussi que, chez des sujets avec syndrome métabolique, l'entraînement de haute intensité à intervalles répétés pourrait avoir de meilleurs résultats que l'endurance sur de nombreux paramètres tels que ¹¹ :

- meilleur signal de l'insuline dans le tissu adipeux et le muscle squelettique
- réduction de la glycémie
- réduction de la lipogenèse dans le tissu adipeux
- meilleure genèse du muscle squelettique (augmentation du nombre de mitochondries et de capillaires)
- amélioration de la fonction endothéliale
- diminution du nombre de facteurs de risque de syndrome métabolique

Deux semaines de SIT suffisent à améliorer de nombreux paramètres chez des sujets diabétiques de type 2 très insulino-résistants sédentaires mais aussi chez des sujets sains et entraînés très insulino-sensibles. Les exercices de type SIT ou de type endurance sont à long ou moyen terme complémentaires dans l'amélioration des paramètres métaboliques. Parfois même si le SIT peut se montrer supérieur dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline par rapport à l'endurance, sur des périodes d'entraînement de 15 jours à 6 mois. Peut-on améliorer l'insulino-sensibilité de sujets déjà très sensibles à l'insuline après une seule séance de SIT ? Quelles sont les conséquences sur l'oxydation des substrats le lendemain de l'exercice ?

II) Méthodes

1) Sujets

Les sujets inclus dans notre étude étaient des volontaires sains, de sexe masculin, ayant une activité physique régulière. L'étude s'est déroulée d'octobre 2012 à février 2013 sur 3 séances de 2 demi-journées pour chaque sujet. Le recrutement s'est fait au sein de la fédération française de tir au CREPS de Toulouse, et le protocole s'est déroulé dans le service médical du CREPS et entrainé dans le cadre du suivi des sportifs, avec l'accord des sujets, de leur famille et de la fédération.

2) Protocole expérimental

Le protocole consistait à réaliser dans un ordre aléatoire 3 sessions, dont l'ordre était déterminé par tirage au sort. (Figure 4)

- Session endurance : 45 minutes d'endurance sur ergocycle à 60% de la $VO_2\text{max}$.
- Session SIT (pour *Sprint Interval Training*): 10 minutes d'échauffement à 40 % de la $VO_2\text{max}$, puis 7 répétitions de 30 secondes de cycle à 1,7 fois la PMA, avec 4 minutes 30 secondes de récupération passive.
- Session de repos complet sans activité physique.

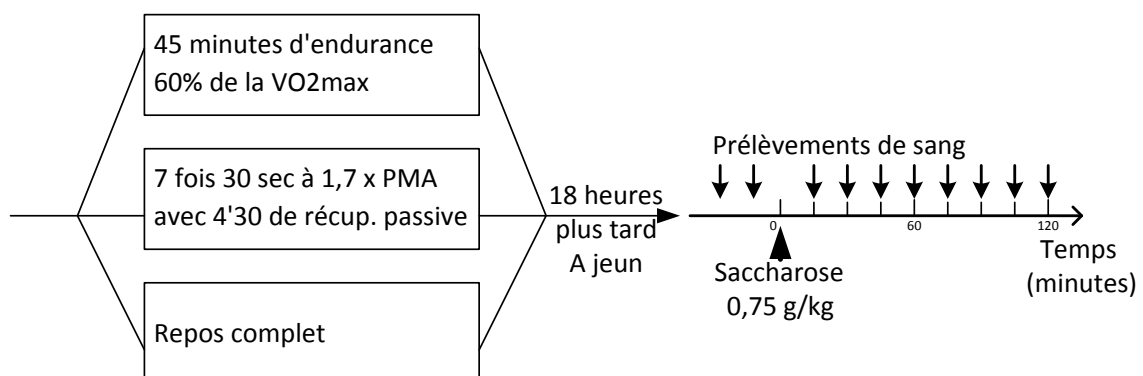


Figure 4 : Chaque sujet réalise dans un ordre aléatoire une séance d'endurance, SIT ou repos complet à J0. Le lendemain (18h plus tard), les sujets subissent une épreuve d'hyperglycémie avec 0,75 g/kg de saccharose avec contrôle toutes les 15 minutes par un prélèvement de sang pendant 120 minutes et surveillance par calorimétrie.

Les prélèvements étaient réalisés le lendemain matin, à 18h de l'exercice (endurance ou SIT) ou du repos. Les sujets se présentaient le matin à jeun. Les repas des précédentes 24 heures étaient calibrés en fonction des besoins théoriques selon le poids et des besoins énergétiques. Les besoins énergétiques de base étaient évalués pour chaque sujet en faisant la moyenne des 2 formules suivantes :

Formule de Black¹⁰² pour un homme :

$$DER = [1,083 \times \text{Poids}(\text{kg})^{0,48} \times \text{Taille}(\text{m})^{0,50} \times \text{Age}(\text{an}) - 0,13] \times (1000/4,1855)$$

Formule de Harris et Benedict pour un homme :

$$DER = 13,7516 \times \text{Poids}(\text{kg}) + 500,33 \times \text{Taille}(\text{m}) - 6,7550 \times \text{Age}(\text{an}) + 66,473$$

A cette dépense énergétique de base était ajouté l'excès dépense énergétique due à l'exercice en fonction de son intensité¹⁰³ :

$$DE = (\text{VO}_2 \text{ exercice (l.min-1)} - \text{VO}_2 \text{ repos (l.min-1)}) \times \text{temps (min)} \times 4,825.$$

Des prélèvements veineux sanguins étaient réalisés toutes les 15 minutes pendant 150 minutes pour contrôler la glycémie, l'insulinémie et les acides gras. A T = 0 minutes, les sujets subissaient une hyperglycémie provoquée per os avec 0,75 g/kg de saccharose dilué dans l'eau pour obtenir une solution isotonique par rapport au plasma (0,33 Osm). Parallèlement le quotient respiratoire (QR) était déterminé par calorimétrie indirecte afin de connaître les proportions des différents substrats oxydés.

3) Mesures

La VO₂max des sujets était déterminée à l'aide d'un Quark COSMED® sur ergocycle Byoline 800® une semaine avant le début des manipulations. L'intensité de l'exercice était contrôlée pour l'endurance par la mesure de la consommation d'oxygène à l'exercice pour atteindre 60 % de la VO₂max ; et pour le SIT par la puissance réglable sur l'ergocycle déterminée en fonction de la puissance maximale développée lors de la VO₂max et multipliée par 1,7. Ce type d'exercice implique la sollicitation de mécanismes anaérobies.

Les exercices d'endurance et de SIT étaient réalisés sur bicyclette ergométrique. La fréquence cardiaque était enregistrée à l'aide d'un cardio-fréquencemètre (Polar RS400). Les sujets étaient libres de stopper l'expérience à tout moment en cas de mauvaise tolérance.

Les 0,75 g/kg de saccharose (sucre en poudre du commerce) étaient dilués dans une quantité d'eau afin d'obtenir une osmolarité de 0,33 Osm, et bus en 5 minutes.

Les prélèvements sanguins étaient réalisés toutes les 15 minutes à l'aide d'un cathéter veineux souple de 16 gauges, mis en place dans une veine de l'avant-bras (veine céphalique, médiane ou basilique).

Une fois les prélèvements sanguins faits, les échantillons étaient centrifugés et répartis dans 3 tubes Eppendorf congelés à -80°C.

4) Exploration de la sensibilité à l'insuline

Nous avons choisi comme méthode dérivée de l'HGPO une dose de saccharose fonction du poids des sujets (0,75 g/kg).

Les index à jeun apprécient plutôt la sensibilité hépatique à l'insuline tandis que les épreuves dynamiques dérivées de l'HGPO permettent une évaluation plus globale (plutôt musculaire) de la sensibilité/résistance à l'insuline. ^{45 48 104}

La sensibilité globale à l'insuline a été évaluée par d'index de Matsuda et DeFronzo ¹⁰⁵ :

$$10\,000 / \text{Rac} ([\text{glycémie à jeun (mg/dl)} \times \text{insulinémie à jeun (\mu\text{UI/ml})}] \times [\text{glycémie moyenne (mg/dl)} \times \text{insulinémie moyenne (\mu\text{UI/ml})}])$$

La sensibilité hépatique a été évaluée par :

- le produit des AUC (aire sous la courbe) des 30 premières minutes après l'ingestion de sucre : $\text{AUC insuline (\mu\text{UI/ml})} \times \text{AUC Glycémie (mg/l) de 0 à 30 min}$
- la formule de Belfiore¹⁰⁶ : $2 / [(\text{AUC insulinémies (\mu\text{UI/ml})}) \times (\text{AUC glycémies (mg/l)} + 1)]$
- la méthode de calcul du Quantitative Insulin Sensitivity Check Index (QUICKI)¹⁰⁷ : $\text{QUICKI} = 1 / [\log \text{glycémie (mg/dl)} + \log \text{insulinémie (\mu\text{UI/ml})}]$
- la méthode HOMA (homeostasis model assessment) qui apprécie l'insulino-résistance périphérique et le déficit insulino-sécrétoire ¹⁰⁸ :
 - o fonction $\beta = 20 \times \text{insuline (mUI/l)} / \text{glycémie (mM)} - 3,5$
 - o sensibilité à l'insuline = $[\text{glycémie (mmol/l)} \times \text{insulinémie (\mu\text{UI/ml})}] / 22,5$

La sensibilité périphérique (essentiellement musculaire) a été évaluée par la pente (dg/dt) de décroissance de l'insulinémie suite au pic glycémique divisée par l'insulinémie moyenne : (dg/dt)/insulinémie moyenne.

5) Exploration de l'utilisation des substrats

Le type de substrat utilisé était déterminé en fonction du quotient respiratoire à l'aide d'un Quark COSMED® (Annexe 2). La quantité de glucides et de lipides oxydés (en g.min⁻¹) était déterminée à l'aide de VO₂, VCO₂, QR.

6) Méthode statistique

L'évolution temporelle de la glycémie, de l'insulinémie, des acides gras, et de l'oxydation des substrats a été analysée avec une analyse de variance (ANOVA) à 2 facteurs.

Les concentrations plasmatiques à jeun des acides gras, les AUC des substrats oxydés, et les comparaisons d'index de sensibilité à l'insuline ont été analysés par le test de Wilcoxon.

Les calculs ont été réalisés grâce au logiciel GraphPad Prism.

III) Résultats

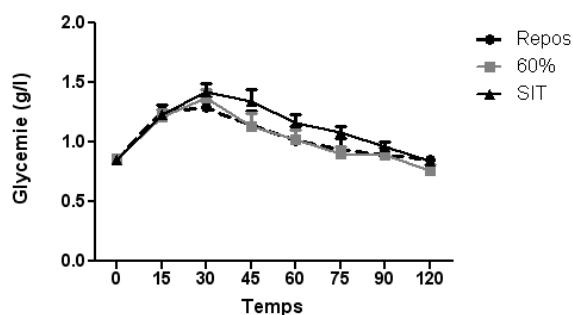
1) Les sujets

Le groupe était constitué de 7 sujets, de 16,7 ans ($\pm$ 0,5 ans), et dont l'IMC moyen était de 20,35 kg/m² ($\pm$ 0,7 kg/m²). Les données calorimétriques ont été recueillies pour tous les sujets, mais les échantillons de sang n'étaient pas disponibles pour un sujet. (Annexe VI) Ce groupe est composé de sportifs de haut niveau, effectuant environ 4 heures par semaine d'exercice physique d'intensité modérée à importante, ajouté à 9 heures 30 minutes hebdomadaires environ d'entraînement au tir.

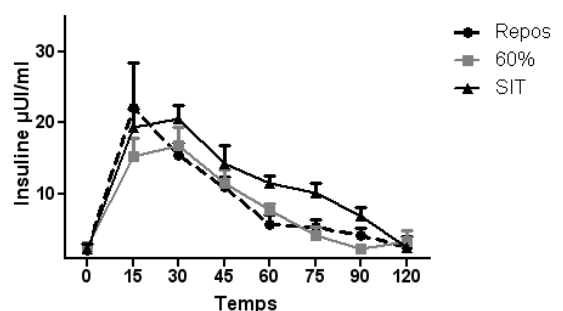
2) Glycémie, insulinémie, sensibilité à l'insuline, acides gras

A jeun, les glycémies étaient normales et comparables au sein de chaque groupe.

Après la prise de saccharose, on observe (pour n = 6) que les glycémies sont significativement plus élevées après le SIT qu'après l'endurance ou le repos ($p < 0,002$ et $p < 0,01$ respectivement). En parallèle, l'insulinémie est globalement plus élevée après le SIT par rapport à l'endurance et au repos ($p = 0,004$ et $p < 0,01$ respectivement). On a également une insulinémie plus élevée après repos qu'après endurance ($p = 0,001$). (Figures 5 et 6)



SIT/ Repos $p < 0,01$
SIT/ 60% $p < 0,002$
60%/ Repos ns



SIT/Repos $p < 0,01$
SIT/60% $p = 0,004$
Repos/60% $p = 0,001$

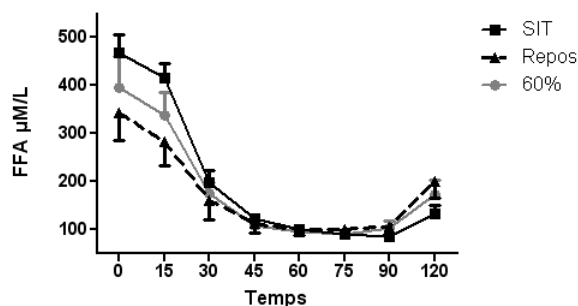
Figure 5 : concentration de glucose plasmatique en fonction du temps après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose à t = 0, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos.

Figure 6 : concentration en insuline plasmatique en fonction du temps après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose à t = 0, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos.

Malgré cette tendance à l'insulino-résistance induite par le SIT (augmentation des concentrations d'insuline pour des glycémies plus élevées), on n'observe pas de retentissement sur les sensibilités hépatique ou musculaire (courbes non reportées).

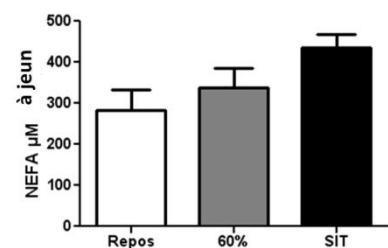
L'amélioration de la sensibilité à l'insuline induite par l'endurance par rapport au repos (diminution des concentrations d'insuline pour des glycémies équivalentes) ne retentit pas non plus plus spécifiquement sur les sensibilités hépatique ou musculaire (courbes non reportées).

En parallèle, la concentration en acides gras libres à jeun est plus élevée après le SIT par rapport au repos ($p < 0,05$), et plus élevée après l'endurance qu'après le repos ($p = 0,03$). Cette différence tend à s'atténuer avec l'ingestion de glucides, mais la concentration en acides gras libres reste significative après le SIT par rapport au repos. (Figures 7 et 8)



SIT/ Repos $p < 0.05$
SIT/60% ns
Repos/60% ns

Figure 7 : concentration en acides gras plasmatiques en fonction du temps après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose à $t = 0$, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos. FFA = acides gras libres (pour Free Fatty Acids)



SIT / Repos $p = 0.03$
Repos/60% $p < 0.05$
SIT/60% NS

Figure 8 : concentration en acides gras plasmatiques à jeun, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos. NEFA = acides gras non estérifiés (pour Non Esterified Fatty Acids)

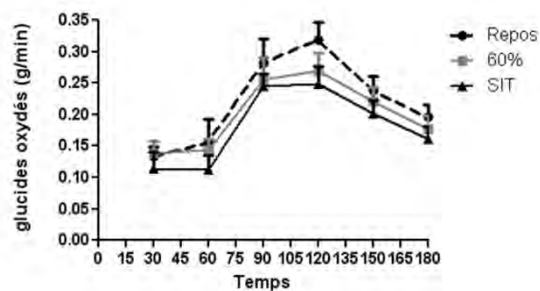
3) Utilisation des substrats

L'analyse de variance de l'oxydation des glucides constate une moindre utilisation des glucides après le SIT et l'endurance par rapport au repos après ingestion de saccharose (pour $n = 7$). (Figures 9 et 10) L'oxydation des glucides après le SIT est également moins importante qu'après l'endurance.

L'AUC (aire sous la courbe) des glucides oxydés après le SIT étaient significativement moins élevées qu'après le repos à l'ingestion de saccharose.

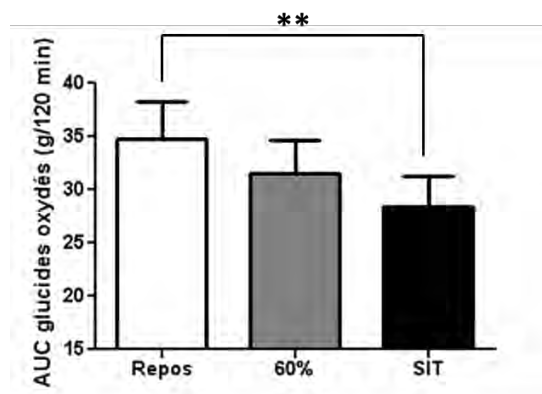
A jeun, en revanche, aucune différence n'est mise en évidence en fonction du type d'exercice (données non reportées).

En miroir, on observe une augmentation de l'oxydation des lipides plus marquée après le SIT. (Figures 11 et 12)



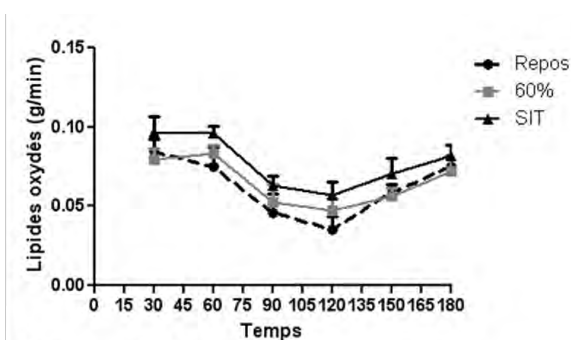
SIT/Repos $p = 0,0001$
 60%/Repos $p = 0,03$
 SIT/60% $p = 0,03$

Figure 9 : oxydation des glucides en fonction du temps après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose à $t = 60$ min, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos.



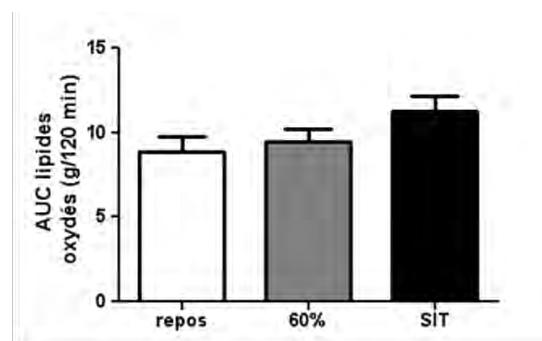
** $p < 0,012$

Figure 10 : aires sous la courbe (AUC) des glucides oxydés après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos.



SIT/Repos $p = 0,002$
 SIT/60% $p = 0,0003$
 60%/Repos NS

Figure 11 : oxydation des lipides en fonction du temps après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose à $t = 60$ min, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos.



SIT/Repos $p = 0,0676$ NS
 SIT/60% $p = 0,045$
 60%/Repos NS

Figure 12 : aires sous la courbe (AUC) des lipides oxydés après une ingestion de 0,75 g/kg de saccharose, 18h après un exercice SIT ou endurance ou repos.

IV) Analyse des résultats

1) Sensibilité à l'insuline et acides gras circulants

Les sujets étudiés correspondent à une population déjà très sensible à l'insuline car ils sont actifs au niveau physique et leurs IMC sont peu élevés (IMC moyen à 20,35).

Les résultats initialement espérés au vu des précédentes études étaient une amélioration de la sensibilité à l'insuline après l'endurance par rapport au repos, et plus encore après le SIT.

On observe en effet une amélioration de l'insulino-sensibilité après l'endurance par rapport au repos. (Figures 5 et 6) Mais suite au SIT, on constate que la session d'entraînement a dégradé la sensibilité à l'insuline avec une insulinémie et une glycémie plus élevées qu'après repos ou endurance.

L'absence d'amélioration de la sensibilité musculaire et hépatique à l'insuline après une séance d'endurance pourrait s'expliquer par un meilleur niveau d'entraînement de nos sujets que la population moyenne. Une intensité de 60 % de la $VO_2\text{max}$ ne serait pas suffisante si l'on souhaite observer des conséquences métaboliques car il s'agit de sujets entraînés aux exercices aérobies, d'où une intensité probablement insuffisante.

On peut aussi penser qu'aucune modification de sensibilité à l'insuline hépatique ou musculaire n'est mise en évidence sur notre échantillon en partie car il manque de puissance ($n = 6$).

La baisse de sensibilité à l'insuline après le SIT par rapport à l'endurance dans le groupe soulève l'hypothèse d'un mécanisme créant de l'insulino-résistance propre à ce type d'exercice. Le SIT étant un exercice intense et inhabituel pour nos sujets, il est possible qu'il déclenche une réaction inflammatoire qui pourrait altérer la sensibilité de l'insuline.^{109 110}

La concentration d'acides gras dans le sang est significativement supérieure après un exercice à jeun (Figures 7 et 8). Cette différence est plus marquée après le SIT qu'après l'endurance, et a tendance à s'atténuer avec la prise de glucides. En effet, la hausse de l'insulinémie résultant de celle de la glycémie inhibe la lipolyse et donc la libération plasmatique d'acides gras, afin d'utiliser les glucides comme substrat principal.

La hausse des acides gras circulants pourrait participer à l'altération du signal de l'insuline, du moins de façon transitoire. Cependant, chez des sujets entraînés en endurance (cyclistes élités), on pouvait avoir des concentrations d'acides gras circulants plus élevées le lendemain d'un exercice par rapport au lendemain d'un jour de repos avec une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Dans ce cas l'augmentation des acides gras circulants n'était pas liée à une perte de sensibilité à l'insuline.¹¹¹

2) Oxydation des substrats

Sur le plan de l'oxydation des substrats, les résultats sont davantage en accord avec ce à quoi nous nous attendions avec suite au SIT une diminution de l'oxydation des glucides au profit des lipides (Figures 9 à 12). En revanche, les résultats moins nettement significatifs de l'endurance pourraient tenir au manque de puissance de notre échantillon.

V) Discussion et perspectives

Dans notre expérimentation, chez des sportifs de haut niveau, la sensibilité à l'insuline est diminuée après la réalisation d'un seul exercice en SIT. Ce résultat est contraire à ce qui avait pu être observé dans d'autres études. La principale différence entre notre observation et celle des autres études pourrait être due au fait que nous sommes les seuls à avoir regardé l'effet d'un seul exercice en SIT contrairement aux autres expérimentations qui se sont intéressées à un entraînement en SIT ; la durée de l'entraînement pouvant varier de 2 semaines à 6 mois.

Nous avons pu observer, comme dans les autres études de la littérature, une augmentation de la sensibilité à l'insuline après un exercice en endurance et une augmentation de l'oxydation des lipides après un exercice en SIT.

Nous avons donc cherché une explication à cette diminution de la sensibilité à l'insuline qui se manifeste après un seul exercice en SIT.

Pour évaluer l'insulino-sensibilité, l'idéal serait d'utiliser la méthode clamp hyper-insulinémique euglycémique ⁴⁶ qui est le test de référence, mais elle est complexe à mettre en œuvre et plus onéreuse. Nous avons donc utilisé d'autres index explorant la sensibilité à l'insuline.

Nous avons utilisé une hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) modifiée où le glucose (75g) est remplacé par du saccharose (0,75 g/kg).

L'HGPO est critiquée à propos de sa reproductibilité.⁴⁸ En effet, son résultat dépend de plusieurs facteurs comme la vidange gastrique, la sécrétion d'insuline, la sécrétion d'hormones intestinales (incrétines), du stock de glycogène, etc... Ces facteurs peuvent aussi varier en fonction de l'exercice (et du type d'exercice) et l'ingestion de glucides est donc plus physiologique que leur perfusion. De plus l'ingestion reproduit une prise alimentaire et inclue par exemple la sécrétion des incrétines.

L'utilisation du saccharose à la place du glucose a été motivée par la survenue fréquente d'effets secondaires de types de nausées et vomissements suite à une prise de glucose. De plus lors d'une HGPO classique, la dose unique (75g) de glucose peut ne pas avoir les mêmes conséquences métaboliques chez 2 individus de poids différents. Enfin,

lors d'une expérience antérieure, nous avons pu vérifier que 0,75 g/kg de saccharose étaient efficaces pour mettre en évidence une différence de sensibilité à l'insuline chez des cyclistes élités soit 18h après avoir réalisé un exercice en endurance soit 18h après une journée de repos. Cette dernière expérience, nous permet d'affirmer que ni les tests choisis (0,75 g/kg de saccharose), ni les sujets (sportifs de haut niveau très sensibles à l'insuline) ne sont responsables des résultats négatifs observés (diminution de la sensibilité à l'insuline) lors d'un exercice en SIT.

En clinique, il est habituellement admis qu'un état inflammatoire, qui survient au cours d'un épisode infectieux, peut entraîner une diminution de la sensibilité à l'insuline. Mais cette réaction inflammatoire peut également être la conséquence de l'exercice lui-même via une entité appelée EIMD pour *Exercise-Induced Muscle Damage* (dommages musculaires induits par l'exercice).¹⁰⁹

Dans sa publication, BJ Schoenfeld ¹¹⁰ explique que l'EIMD résulte d'un stress musculaire en partie mécanique et en partie métabolique. Le type d'exercice, l'intensité et la durée en fonction du niveau d'entraînement peuvent aboutir à cet EIMD. Ces dommages sont cependant, le plus souvent, observés après des exercices avec contractions excentriques ou après des exercices intenses non habituels qui entraînent d'importantes tensions au niveau du muscle, responsables des douleurs musculaires et d'une baisse du contenu musculaire en récepteurs au glucose (GLUT-4).

Dans notre expérience, les sujets étaient très jeunes et très motivés avec de bonnes capacités aérobies. Il n'est donc pas impossible que nous ayons surestimés leur PMA lors de l'estimation de leur VO₂ max, du fait de leur extrême motivation. Dans ce cas, le SIT effectué à une puissance trop importante peut avoir créé de légers microtraumatismes entraînant un état inflammatoire perturbant la sensibilité à l'insuline.

Selon BJ Schoenfeld, l'EIMD jouerait un rôle dans la capacité de réaction de l'organisme en favorisant l'hypertrophie du muscle squelettique. Bien que la relation de cause à effet ne soit pas encore clairement établie, l'hypothèse est qu'un minimum d'endommagement aurait des effets bénéfiques au long terme sur les adaptations hypertrophiques du muscle, au même titre que le système immunitaire a besoin d'être stimulé pour être efficace. On peut donc penser qu'une fois que l'organisme s'est adapté à l'intensité d'exercice liée au SIT, il retire les bénéfices musculaires et métaboliques de

ce type d'exercice. Ceci pourrait donc expliquer qu'après un entraînement en SIT, on retrouve une amélioration de la sensibilité à l'insuline et des capacités oxydative musculaires avec la disparition des phénomènes inflammatoires.

Il existe de nombreux marqueurs de l'inflammation, les interleukines (IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL13, IL-15), le FGF (fibroblast growth factor), le TNF (tumor necrosis factor). La créatine kinase (CK) peut également servir d'indicateur de lésion ou de perméabilité musculaire augmentée.

Si parmi tous ces indicateurs de l'inflammation, l'IL15 semble, pour de nombreux auteurs, être le meilleur indicateur ; pour des raisons financières, nous n'avons pas pu le doser. Cette myokine est sécrétée dans le muscle squelettique lors d'exercices en résistance et pourrait être la manifestation de dommages tissulaires.¹¹²

L'augmentation de la CK plasmatique à l'exercice est également corrélée à l'EIMD^{113 114}. D'autres études n'ont pas mis en évidence d'élévation plasmatique des CK, et concluent à un protocole d'exercice d'intensité insuffisante.¹¹³ Le dosage des CK que nous avons réalisé n'a pas mis en évidence de différence d'état inflammatoire entre nos trois expérimentations. Il nous est donc difficile de conclure sur l'état inflammatoire de nos sujets.

Le TNF α est aussi une cytokine intéressante à doser car elle est sécrétée en réponse à une atteinte de l'intégrité cellulaire causée notamment par l'EIMD, et associée à une baisse de l'activité de PI3K (impliqué dans la translocation membranaire de GLUT-4).^{115 116}

L'IL-6 est un marqueur de risque métabolique, sécrétée par le muscle en réponse à un exercice physique.¹¹⁷

Dans nos prochaines expériences, nous devrons donc être particulièrement vigilants pour être capables de mesurer l'état inflammatoire post SIT.

Dans notre expérimentation, Les sujets de sexe féminin ont été exclus pour éviter les variations liées au cycle hormonal.¹¹⁸ Compte tenu des différences de sensibilité à l'insuline entre les hommes et les femmes, il serait très intéressant de voir les modifications que peuvent amener un exercice en SIT chez les femmes.

Toute activité physique régulière améliore la sensibilité à l'insuline de l'organisme. Les mécanismes impliqués ne sont pas encore tous élucidés, et de nombreux paramètres interfèrent, aussi bien endogènes (patrimoine génétique, masse grasse, ...) qu'exogènes (alimentation, activité physique, ...), parfois modifiables ou non. Ces paramètres interfèrent les uns avec les autres à différentes échelles (cellule, organe, organisme). L'activité physique est un paramètre exogène modifiable, et on pourrait imaginer que la parfaite connaissance de ses interférences sur l'insulino-résistance en fonction de sa durée/fréquence/intensité et type d'exercice permettrait de déterminer une « posologie » d'activité physique adapté à chaque individu. A la lumière des études déjà menées, il est probable que cette activité physique individualisée comprenne un programme avec différentes intensités, et que celui-ci évoluera dans le temps avec le patient.

En conclusion,

Les exercices en endurance modérée développent essentiellement le système cardiovasculaire tout en améliorant les capacités oxydatives du muscle. L'amélioration de la sensibilité à l'insuline faisant partie des bénéfices liés aux exercices d'endurance. Ces exercices doivent donc rester comme base de l'entraînement.

Les exercices de courtes durées répétées à haute intensité (SIT) développent essentiellement les capacités oxydatives musculaires et peuvent donc se montrer eux aussi efficaces sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. Des études plus approfondies devraient nous permettre de comprendre à partir de combien de jours de SIT, on peut bénéficier d'une amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Le manque de temps pour des raisons familiales ou professionnelles est reconnu comme un frein à la pratique régulière de ces activités de base que constituent les exercices d'endurance.¹¹⁹ Ainsi le SIT pourrait être une solution dans l'entraînement en faisant gagner du temps tout en diversifiant l'entraînement. Enfin, avec l'âge, il existe une perte importante de la masse et des capacités oxydatives musculaires. Le SIT adapté en terme de puissance pourrait se révéler un excellent moyen de conservation de l'intégrité musculaire.

Bibliographie

- ¹ OMS, 'OBÉSITÉ : PRÉVENTION ET PRISE EN CHARGE DE L'ÉPIDÉMIE MONDIALE' (Rapport d'une Consultation de l'OMS, 2003), n°894.
- ² Junquero D, Rival Y., 'Syndrome Métabolique : Quelle Définition Pour Quel(s) Traitement(s) ?', *Medecine/Sciences*, 21 (2005), 1045–53.
- ³ HAS, 'Stratégie Médicamenteuse Du Contrôle Glycémique Du Diabète de Type 2' (Recommandations, 2013).
- ⁴ Anoop Misra and Lokesh Khurana, 'Obesity and the Metabolic Syndrome in Developing Countries', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 93 (2008), S9–30 <doi:10.1210/jc.2008-1595>.
- ⁵ Genevieve N Healy and others, 'Objectively Measured Sedentary Time, Physical Activity, and Metabolic Risk: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab)', *Diabetes care*, 31 (2008), 369–371 <doi:10.2337/dc07-1795>.
- ⁶ Cris A Slentz, Joseph A Houmard and William E Kraus, 'Modest Exercise Prevents the Progressive Disease Associated with Physical Inactivity', *Exercise and sport sciences reviews*, 35 (2007), 18–23 <doi:10.1249/01.jes.0000240019.07502.01>.
- ⁷ Terence Dwyer and others, 'Decline in Physical Fitness from Childhood to Adulthood Associated with Increased Obesity and Insulin Resistance in Adults', *Diabetes care*, 32 (2009), 683–687 <doi:10.2337/dc08-1638>.
- ⁸ INSERM, *Activité Physique : Contextes et Effets Sur La Santé*, Les éditions Inserm, 2008.
- ⁹ J A Hawley and M J Gibala, 'Exercise Intensity and Insulin Sensitivity: How Low Can You Go?', *Diabetologia*, 52 (2009), 1709–1713 <doi:10.1007/s00125-009-1425-5>.
- ¹⁰ Johanna L Johnson and others, 'Exercise Training Amount and Intensity Effects on Metabolic Syndrome (from Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise)', *The American journal of cardiology*, 100 (2007), 1759–1766 <doi:10.1016/j.amjcard.2007.07.027>.
- ¹¹ Arnt Erik Tjønnå and others, 'Aerobic Interval Training versus Continuous Moderate Exercise as a Treatment for the Metabolic Syndrome: A Pilot Study', *Circulation*, 118 (2008), 346–354 <doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772822>.
- ¹² Laurent Bosquet, Luc Léger and Patrick Legros, 'Methods to Determine Aerobic Endurance', *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 32 (2002), 675–700.
- ¹³ P W Lemon and J P Mullin, 'Effect of Initial Muscle Glycogen Levels on Protein Catabolism during Exercise', *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*, 48 (1980), 624–629.
- ¹⁴ G A Brooks and J Mercier, 'Balance of Carbohydrate and Lipid Utilization during Exercise: The "Crossover" Concept', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 76 (1994), 2253–2261.
- ¹⁵ Juul Achten, Michael Gleeson and Asker E Jeukendrup, 'Determination of the Exercise Intensity That Elicits Maximal Fat Oxidation', *Medicine and science in sports and exercise*, 34 (2002), 92–97.
- ¹⁶ J F Horowitz and S Klein, 'Lipid Metabolism during Endurance Exercise', *The American journal of clinical nutrition*, 72 (2000), 558S–63S.
- ¹⁷ Graham P Holloway and others, 'Mitochondrial Long Chain Fatty Acid Oxidation, Fatty Acid translocase/CD36 Content and Carnitine Palmitoyltransferase I Activity in Human Skeletal Muscle during Aerobic Exercise', *The Journal of physiology*, 571 (2006), 201–210 <doi:10.1113/jphysiol.2005.102178>.
- ¹⁸ Matthew J Watt and others, 'Intramuscular Triacylglycerol, Glycogen and Acetyl Group Metabolism during 4 H of Moderate Exercise in Man', *The Journal of physiology*, 541 (2002), 969–978.
- ¹⁹ Luc J C van Loon, 'Use of Intramuscular Triacylglycerol as a Substrate Source during Exercise in Humans', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97 (2004), 1170–1187 <doi:10.1152/jappphysiol.00368.2004>.
- ²⁰ Luc J C van Loon, 'Intramyocellular Triacylglycerol as a Substrate Source during Exercise', *The Proceedings of the Nutrition Society*, 63 (2004), 301–307 <doi:10.1079/PNS2004347>.
- ²¹ Luc J C van Loon and others, 'Intramyocellular Lipid Content in Type 2 Diabetes Patients Compared with Overweight Sedentary Men and Highly Trained Endurance Athletes', *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 287 (2004), E558–565 <doi:10.1152/ajpendo.00464.2003>.
- ²² Fabien Pillard, Cédric Moro, and others, 'Lipid Oxidation according to Intensity and Exercise Duration in Overweight Men and Women', *Obesity (Silver Spring, Md.)*, 15 (2007), 2256–2262 <doi:10.1038/oby.2007.268>.

- ²³ Fabien Pillard, Virginie Van Wymelbeke, and others, 'Lipid Oxidation in Overweight Men after Exercise and Food Intake', *Metabolism: clinical and experimental*, 59 (2010), 267–274 <doi:10.1016/j.metabol.2009.07.023>.
- ²⁴ Francois Crampes and others, 'Effects of a Longitudinal Training Program on Responses to Exercise in Overweight Men', *Obesity research*, 11 (2003), 247–256 <doi:10.1038/oby.2003.38>.
- ²⁵ I de Glisezinski and others, 'Aerobic Training Improves Exercise-Induced Lipolysis in SCAT and Lipid Utilization in Overweight Men', *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 285 (2003), E984–990 <doi:10.1152/ajpendo.00152.2003>.
- ²⁶ Jason L Talanian and others, 'Exercise Training Increases Sarcolemmal and Mitochondrial Fatty Acid Transport Proteins in Human Skeletal Muscle', *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 299 (2010), E180–188 <doi:10.1152/ajpendo.00073.2010>.
- ²⁷ Melissa J Arkinstall and others, 'Regulation of Fuel Metabolism by Preexercise Muscle Glycogen Content and Exercise Intensity', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97 (2004), 2275–2283 <doi:10.1152/jappphysiol.00421.2004>.
- ²⁸ M J Arkinstall and others, 'Effect of Carbohydrate Ingestion on Metabolism during Running and Cycling', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 91 (2001), 2125–2134.
- ²⁹ S M Weltan and others, 'Preexercise Muscle Glycogen Content Affects Metabolism during Exercise despite Maintenance of Hyperglycemia', *The American journal of physiology*, 274 (1998), E83–88.
- ³⁰ S M Weltan and others, 'Influence of Muscle Glycogen Content on Metabolic Regulation', *The American journal of physiology*, 274 (1998), E72–82.
- ³¹ Mark A Tarnopolsky and others, 'Influence of Endurance Exercise Training and Sex on Intramyocellular Lipid and Mitochondrial Ultrastructure, Substrate Use, and Mitochondrial Enzyme Activity', *American journal of physiology. Regulatory, integrative and comparative physiology*, 292 (2007), R1271–1278 <doi:10.1152/ajpregu.00472.2006>.
- ³² June Chunqiu Hou, Le Min and Jeffrey E Pessin, 'Insulin Granule Biogenesis, Trafficking and Exocytosis', *Vitamins and hormones*, 80 (2009), 473–506 <doi:10.1016/S0083-6729(08)00616-X>.
- ³³ Wook Kim and Josephine M Egan, 'The Role of Incretins in Glucose Homeostasis and Diabetes Treatment', *Pharmacological reviews*, 60 (2008), 470–512 <doi:10.1124/pr.108.000604>.
- ³⁴ Juris J Meier, Johannes D Veldhuis and Peter C Butler, 'Pulsatile Insulin Secretion Dictates Systemic Insulin Delivery by Regulating Hepatic Insulin Extraction in Humans', *Diabetes*, 54 (2005), 1649–1656.
- ³⁵ D Le Roith and Y Zick, 'Recent Advances in Our Understanding of Insulin Action and Insulin Resistance', *Diabetes care*, 24 (2001), 588–597.
- ³⁶ Dara Leto and Alan R Saltiel, 'Regulation of Glucose Transport by Insulin: Traffic Control of GLUT4', *Nature reviews. Molecular cell biology*, 13 (2012), 383–396 <doi:10.1038/nrm3351>.
- ³⁷ A Gumà and others, 'Insulin Induces Translocation of GLUT-4 Glucose Transporters in Human Skeletal Muscle', *The American journal of physiology*, 268 (1995), E613–622.
- ³⁸ L J Goodyear and others, 'Glucose Ingestion Causes GLUT4 Translocation in Human Skeletal Muscle', *Diabetes*, 45 (1996), 1051–1056.
- ³⁹ Brendan D Manning and Lewis C Cantley, 'AKT/PKB Signaling: Navigating Downstream', *Cell*, 129 (2007), 1261–1274 <doi:10.1016/j.cell.2007.06.009>.
- ⁴⁰ Zhiyong Cheng and Morris F White, 'The AKTion in Non-Canonical Insulin Signaling', *Nature medicine*, 18 (2012), 351–353 <doi:10.1038/nm.2694>.
- ⁴¹ Max Lafontan and Dominique Langin, 'Lipolysis and Lipid Mobilization in Human Adipose Tissue', *Progress in lipid research*, 48 (2009), 275–297 <doi:10.1016/j.plipres.2009.05.001>.
- ⁴² B B Kahn and J S Flier, 'Obesity and Insulin Resistance', *The Journal of clinical investigation*, 106 (2000), 473–481 <doi:10.1172/JCI10842>.
- ⁴³ Varman T Samuel and Gerald I Shulman, 'Mechanisms for Insulin Resistance: Common Threads and Missing Links', *Cell*, 148 (2012), 852–871 <doi:10.1016/j.cell.2012.02.017>.
- ⁴⁴ E Bartoli, G P Fra and G P Carnevale Schianca, 'The Oral Glucose Tolerance Test (OGTT) Revisited', *European journal of internal medicine*, 22 (2011), 8–12 <doi:10.1016/j.ejim.2010.07.008>.
- ⁴⁵ E. Disse and others, 'Estimer La Sensibilité À L'insuline : Trop D'outils Tuent-Ils L'outil ?', *Obésité*, 8 (2013), 141–149 <doi:10.1007/s11690-013-0367-8>.
- ⁴⁶ R A DeFronzo, J D Tobin and R Andres, 'Glucose Clamp Technique: A Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance', *The American journal of physiology*, 237 (1979), E214–223.
- ⁴⁷ A Golay and others, 'Glucose Disposal in Obese Non-Diabetic and Diabetic Type II Patients. A Study by Indirect Calorimetry and Euglycemic Insulin Clamp', *Diabète & métabolisme*, 14 (1988), 443–451.
- ⁴⁸ J.-P. Bastard and others, 'Exploration de La Sensibilité À L'insuline Chez L'homme : Méthodes et Indications', *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 8 (2011), 1–6 <doi:10.1016/S1155-1941(11)52430-8>.

- ⁴⁹ Guenther Boden, 'Effects of Free Fatty Acids on Gluconeogenesis and Glycogenolysis', *Life sciences*, 72 (2003), 977–988.
- ⁵⁰ Roger H Unger, 'Lipid Overload and Overflow: Metabolic Trauma and the Metabolic Syndrome', *Trends in endocrinology and metabolism: TEM*, 14 (2003), 398–403.
- ⁵¹ B H Goodpaster, F L Thaete, and others, 'Subcutaneous Abdominal Fat and Thigh Muscle Composition Predict Insulin Sensitivity Independently of Visceral Fat', *Diabetes*, 46 (1997), 1579–1585.
- ⁵² S Jacob and others, 'Association of Increased Intramyocellular Lipid Content with Insulin Resistance in Lean Nondiabetic Offspring of Type 2 Diabetic Subjects', *Diabetes*, 48 (1999), 1113–1119.
- ⁵³ M Krssak and others, 'Intramyocellular Lipid Concentrations Are Correlated with Insulin Sensitivity in Humans: A 1H NMR Spectroscopy Study', *Diabetologia*, 42 (1999), 113–116 <doi:10.1007/s001250051123>.
- ⁵⁴ B H Goodpaster, J He, and others, 'Skeletal Muscle Lipid Content and Insulin Resistance: Evidence for a Paradox in Endurance-Trained Athletes', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 86 (2001), 5755–5761.
- ⁵⁵ Cédric Moro, Sudip Bajpeyi and Steven R Smith, 'Determinants of Intramyocellular Triglyceride Turnover: Implications for Insulin Sensitivity', *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 294 (2008), E203–213 <doi:10.1152/ajpendo.00624.2007>.
- ⁵⁶ V B Schrauwen-Hinderling and others, 'The Increase in Intramyocellular Lipid Content Is a Very Early Response to Training', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 88 (2003), 1610–1616.
- ⁵⁷ S O Shepherd and others, 'Sprint Interval and Traditional Endurance Training Increase Net Intramuscular Triglyceride Breakdown and Expression of Perilipin 2 and 5', *The Journal of physiology*, 591 (2013), 657–675 <doi:10.1113/jphysiol.2012.240952>.
- ⁵⁸ Louise Høeg and others, 'Higher Intramuscular Triacylglycerol in Women Does Not Impair Insulin Sensitivity and Proximal Insulin Signaling', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 107 (2009), 824–831 <doi:10.1152/jappphysiol.91382.2008>.
- ⁵⁹ A L Thompson and G J Cooney, 'Acyl-CoA Inhibition of Hexokinase in Rat and Human Skeletal Muscle Is a Potential Mechanism of Lipid-Induced Insulin Resistance', *Diabetes*, 49 (2000), 1761–1765.
- ⁶⁰ P S Tippet and K E Neet, 'An Allosteric Model for the Inhibition of Glucokinase by Long Chain Acyl Coenzyme A', *The Journal of biological chemistry*, 257 (1982), 12846–12852.
- ⁶¹ S K Fried and others, 'Lipoprotein Lipase Regulation by Insulin and Glucocorticoid in Subcutaneous and Omental Adipose Tissues of Obese Women and Men', *The Journal of clinical investigation*, 92 (1993), 2191–2198 <doi:10.1172/JCI116821>.
- ⁶² J M Ong and P A Kern, 'The Role of Glucose and Glycosylation in the Regulation of Lipoprotein Lipase Synthesis and Secretion in Rat Adipocytes', *The Journal of biological chemistry*, 264 (1989), 3177–3182.
- ⁶³ Siobhán E McQuaid and others, 'Downregulation of Adipose Tissue Fatty Acid Trafficking in Obesity: A Driver for Ectopic Fat Deposition?', *Diabetes*, 60 (2011), 47–55 <doi:10.2337/db10-0867>.
- ⁶⁴ L R Roust and M D Jensen, 'Postprandial Free Fatty Acid Kinetics Are Abnormal in Upper Body Obesity', *Diabetes*, 42 (1993), 1567–1573.
- ⁶⁵ Amalia Gastaldelli and others, 'Separate Contribution of Diabetes, Total Fat Mass, and Fat Topography to Glucose Production, Gluconeogenesis, and Glycogenolysis', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 89 (2004), 3914–3921 <doi:10.1210/jc.2003-031941>.
- ⁶⁶ J E Gerich, 'Role of the Kidney in Normal Glucose Homeostasis and in the Hyperglycaemia of Diabetes Mellitus: Therapeutic Implications', *Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association*, 27 (2010), 136–142 <doi:10.1111/j.1464-5491.2009.02894.x>.
- ⁶⁷ Gilles Mithieux, Fabienne Rajas and Amandine Gautier-Stein, 'A Novel Role for Glucose 6-Phosphatase in the Small Intestine in the Control of Glucose Homeostasis', *The Journal of biological chemistry*, 279 (2004), 44231–44234 <doi:10.1074/jbc.R400011200>.
- ⁶⁸ Gilles Mithieux and others, 'Contribution of Intestine and Kidney to Glucose Fluxes in Different Nutritional States in Rat', *Comparative biochemistry and physiology. Part B, Biochemistry & molecular biology*, 143 (2006), 195–200 <doi:10.1016/j.cbpb.2005.11.007>.
- ⁶⁹ Takao Iwawaki and Daisuke Oikawa, 'The Role of the Unfolded Protein Response in Diabetes Mellitus', *Seminars in immunopathology*, 35 (2013), 333–350 <doi:10.1007/s00281-013-0369-5>.
- ⁷⁰ Vamsi K Mootha and others, 'PGC-1α-Responsive Genes Involved in Oxidative Phosphorylation Are Coordinately Downregulated in Human Diabetes', *Nature genetics*, 34 (2003), 267–273 <doi:10.1038/ng1180>.
- ⁷¹ Frank W Booth and others, 'Reduced Physical Activity and Risk of Chronic Disease: The Biology behind the Consequences', *European journal of applied physiology*, 102 (2008), 381–390 <doi:10.1007/s00421-007-0606-5>.

-
- ⁷² H W Kohl and others, 'Cardiorespiratory Fitness, Glycemic Status, and Mortality Risk in Men', *Diabetes care*, 15 (1992), 184–192.
- ⁷³ Catherine R Mikus and others, 'Lowering Physical Activity Impairs Glycemic Control in Healthy Volunteers', *Medicine and science in sports and exercise*, 44 (2012), 225–231 <doi:10.1249/MSS.0b013e31822ac0c0>.
- ⁷⁴ John A Hawley, 'Exercise as a Therapeutic Intervention for the Prevention and Treatment of Insulin Resistance', *Diabetes/metabolism research and reviews*, 20 (2004), 383–393 <doi:10.1002/dmrr.505>.
- ⁷⁵ B K Pedersen and B Saltin, 'Evidence for Prescribing Exercise as Therapy in Chronic Disease', *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 16 Suppl 1 (2006), 3–63 <doi:10.1111/j.1600-0838.2006.00520.x>.
- ⁷⁶ Joseph A Houmard and others, 'Effect of the Volume and Intensity of Exercise Training on Insulin Sensitivity', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 96 (2004), 101–106 <doi:10.1152/jappphysiol.00707.2003>.
- ⁷⁷ J Kang and others, 'Effect of Exercise Intensity on Glucose and Insulin Metabolism in Obese Individuals and Obese NIDDM Patients', *Diabetes care*, 19 (1996), 341–349.
- ⁷⁸ John J Dubé and others, 'Exercise Dose and Insulin Sensitivity: Relevance for Diabetes Prevention', *Medicine and science in sports and exercise*, 44 (2012), 793–799 <doi:10.1249/MSS.0b013e31823f679f>.
- ⁷⁹ D R Seals and others, 'Effects of Endurance Training on Glucose Tolerance and Plasma Lipid Levels in Older Men and Women', *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 252 (1984), 645–649.
- ⁸⁰ D Hansen and others, 'Continuous Low- to Moderate-Intensity Exercise Training Is as Effective as Moderate- to High-Intensity Exercise Training at Lowering Blood HbA(1c) in Obese Type 2 Diabetes Patients', *Diabetologia*, 52 (2009), 1789–1797 <doi:10.1007/s00125-009-1354-3>.
- ⁸¹ Vincent Gremeaux and others, 'Long-Term Lifestyle Intervention with Optimized High-Intensity Interval Training Improves Body Composition, Cardiometabolic Risk, and Exercise Parameters in Patients with Abdominal Obesity', *American journal of physical medicine & rehabilitation / Association of Academic Physiatrists*, 91 (2012), 941–950 (p. -) <doi:10.1097/PHM.0b013e3182643ce0>.
- ⁸² L J Goodyear and B B Kahn, 'Exercise, Glucose Transport, and Insulin Sensitivity', *Annual review of medicine*, 49 (1998), 235–261 <doi:10.1146/annurev.med.49.1.235>.
- ⁸³ J A Hawley and S J Lessard, 'Exercise Training-Induced Improvements in Insulin Action', *Acta physiologica (Oxford, England)*, 192 (2008), 127–135 <doi:10.1111/j.1748-1716.2007.01783.x>.
- ⁸⁴ Gregory D Cartee and Jørgen F P Wojtaszewski, 'Role of Akt Substrate of 160 kDa in Insulin-Stimulated and Contraction-Stimulated Glucose Transport', *Applied physiology, nutrition, and metabolism = Physiologie appliquée, nutrition et métabolisme*, 32 (2007), 557–566 <doi:10.1139/H07-026>.
- ⁸⁵ Neil J Snowling and Will G Hopkins, 'Effects of Different Modes of Exercise Training on Glucose Control and Risk Factors for Complications in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis', *Diabetes care*, 29 (2006), 2518–2527 <doi:10.2337/dc06-1317>.
- ⁸⁶ N G Boulé and others, 'Meta-Analysis of the Effect of Structured Exercise Training on Cardiorespiratory Fitness in Type 2 Diabetes Mellitus', *Diabetologia*, 46 (2003), 1071–1081 <doi:10.1007/s00125-003-1160-2>.
- ⁸⁷ B Braun, M B Zimmermann and N Kretchmer, 'Effects of Exercise Intensity on Insulin Sensitivity in Women with Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 78 (1995), 300–306.
- ⁸⁸ N K Stepto and others, 'Effects of Different Interval-Training Programs on Cycling Time-Trial Performance', *Medicine and science in sports and exercise*, 31 (1999), 736–741.
- ⁸⁹ Melanie S Hood and others, 'Low-Volume Interval Training Improves Muscle Oxidative Capacity in Sedentary Adults', *Medicine and science in sports and exercise*, 43 (2011), 1849–1856 <doi:10.1249/MSS.0b013e3182199834>.
- ⁹⁰ Kirsten A Burgomaster, George J F Heigenhauser and Martin J Gibala, 'Effect of Short-Term Sprint Interval Training on Human Skeletal Muscle Carbohydrate Metabolism during Exercise and Time-Trial Performance', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 100 (2006), 2041–2047 <doi:10.1152/jappphysiol.01220.2005>.
- ⁹¹ Kirsten A Burgomaster, Scott C Hughes, and others, 'Six Sessions of Sprint Interval Training Increases Muscle Oxidative Potential and Cycle Endurance Capacity in Humans', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 98 (2005), 1985–1990 <doi:10.1152/jappphysiol.01095.2004>.
- ⁹² Martin J Gibala and Sean L McGee, 'Metabolic Adaptations to Short-Term High-Intensity Interval Training: A Little Pain for a Lot of Gain?', *Exercise and sport sciences reviews*, 36 (2008), 58–63 <doi:10.1097/JES.0b013e318168ec1f>.

- ⁹³ John A Babraj and others, 'Extremely Short Duration High Intensity Interval Training Substantially Improves Insulin Action in Young Healthy Males', *BMC endocrine disorders*, 9 (2009), 3 <doi:10.1186/1472-6823-9-3>.
- ⁹⁴ Nigel K Stepto and others, 'Effect of Short-Term Fat Adaptation on High-Intensity Training', *Medicine and science in sports and exercise*, 34 (2002), 449–455.
- ⁹⁵ Jonathan P Little and others, 'Low-Volume High-Intensity Interval Training Reduces Hyperglycemia and Increases Muscle Mitochondrial Capacity in Patients with Type 2 Diabetes', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 111 (2011), 1554–1560 <doi:10.1152/jappphysiol.00921.2011>.
- ⁹⁶ J B Gillen and others, 'Acute High-Intensity Interval Exercise Reduces the Postprandial Glucose Response and Prevalence of Hyperglycaemia in Patients with Type 2 Diabetes', *Diabetes, obesity & metabolism*, 14 (2012), 575–577 <doi:10.1111/j.1463-1326.2012.01564.x>.
- ⁹⁷ I Tabata and others, 'Effects of Moderate-Intensity Endurance and High-Intensity Intermittent Training on Anaerobic Capacity and VO₂max', *Medicine and science in sports and exercise*, 28 (1996), 1327–1330.
- ⁹⁸ Kirsten A Burgomaster, Krista R Howarth, and others, 'Similar Metabolic Adaptations during Exercise after Low Volume Sprint Interval and Traditional Endurance Training in Humans', *The Journal of physiology*, 586 (2008), 151–160 <doi:10.1113/jphysiol.2007.142109>.
- ⁹⁹ Martin J Gibala and others, 'Short-Term Sprint Interval versus Traditional Endurance Training: Similar Initial Adaptations in Human Skeletal Muscle and Exercise Performance', *The Journal of physiology*, 575 (2006), 901–911 <doi:10.1113/jphysiol.2006.112094>.
- ¹⁰⁰ Rebecca E K Macpherson and others, 'Run Sprint Interval Training Improves Aerobic Performance but Not Maximal Cardiac Output', *Medicine and science in sports and exercise*, 43 (2011), 115–122 <doi:10.1249/MSS.0b013e3181e5eacd>.
- ¹⁰¹ Z. El Hage and others, 'Consommation D'oxygène Chez Des Cyclistes Confirmés Lors D'une Séance Composée D'intervalles Courts (30s/30s) Sur Bicyclette Ergométrique', *Science & Sports*, 27 (2012), 57–60 <doi:10.1016/j.scispo.2011.04.007>.
- ¹⁰² A E Black and others, 'Human Energy Expenditure in Affluent Societies: An Analysis of 574 Doubly-Labelled Water Measurements', *European journal of clinical nutrition*, 50 (1996), 72–92.
- ¹⁰³ David P. Swain, *Metabolic Calculations, Simplified* (Baltimore, MD: Williams & Wilkins, 1997).
- ¹⁰⁴ Muhammad A Abdul-Ghani and others, 'Muscle and Liver Insulin Resistance Indexes Derived from the Oral Glucose Tolerance Test', *Diabetes care*, 30 (2007), 89–94 <doi:10.2337/dc06-1519>.
- ¹⁰⁵ M Matsuda and R A DeFronzo, 'Insulin Sensitivity Indices Obtained from Oral Glucose Tolerance Testing: Comparison with the Euglycemic Insulin Clamp', *Diabetes care*, 22 (1999), 1462–1470.
- ¹⁰⁶ F Belfiore, S Iannello and G Volpicelli, 'Insulin Sensitivity Indices Calculated from Basal and OGTT-Induced Insulin, Glucose, and FFA Levels', *Molecular genetics and metabolism*, 63 (1998), 134–141 <doi:10.1006/mgme.1997.2658>.
- ¹⁰⁷ A Katz and others, 'Quantitative Insulin Sensitivity Check Index: A Simple, Accurate Method for Assessing Insulin Sensitivity in Humans', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 85 (2000), 2402–2410.
- ¹⁰⁸ D R Matthews and others, 'Homeostasis Model Assessment: Insulin Resistance and Beta-Cell Function from Fasting Plasma Glucose and Insulin Concentrations in Man', *Diabetologia*, 28 (1985), 412–419.
- ¹⁰⁹ Jason C Tee, Andrew N Bosch and Mike I Lambert, 'Metabolic Consequences of Exercise-Induced Muscle Damage', *Sports medicine (Auckland, N.Z.)*, 37 (2007), 827–836.
- ¹¹⁰ Brad J Schoenfeld, 'Does Exercise-Induced Muscle Damage Play a Role in Skeletal Muscle Hypertrophy?', *Journal of strength and conditioning research / National Strength & Conditioning Association*, 26 (2012), 1441–1453 <doi:10.1519/JSC.0b013e31824f207e>.
- ¹¹¹ Cédric Moro and others, 'Influence of Lipolysis and Fatty Acid Availability on Fuel Selection during Exercise', 2013.
- ¹¹² Steven E Riechman and others, 'Association of Interleukin-15 Protein and Interleukin-15 Receptor Genetic Variation with Resistance Exercise Training Responses', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 97 (2004), 2214–2219 <doi:10.1152/jappphysiol.00491.2004>.
- ¹¹³ B Walsh and others, 'Effect of Eccentric Exercise on Muscle Oxidative Metabolism in Humans', *Medicine and science in sports and exercise*, 33 (2001), 436–441.
- ¹¹⁴ J P Kirwan and others, 'Effects of Treadmill Exercise to Exhaustion on the Insulin Response to Hyperglycemia in Untrained Men', *Journal of applied physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 70 (1991), 246–250.
- ¹¹⁵ J P Kirwan and L F del Aguila, 'Insulin Signalling, Exercise and Cellular Integrity', *Biochemical Society transactions*, 31 (2003), 1281–1285 <doi:10.1042/>.
- ¹¹⁶ L F del Aguila, K P Claffey and J P Kirwan, 'TNF-Alpha Impairs Insulin Signaling and Insulin Stimulation of Glucose Uptake in C2C12 Muscle Cells', *The American journal of physiology*, 276 (1999), E849–E855.

¹¹⁷ Helle Bruunsgaard, 'Physical Activity and Modulation of Systemic Low-Level Inflammation', *Journal of leukocyte biology*, 78 (2005), 819–835 <doi:10.1189/jlb.0505247>.

¹¹⁸ Edwina H Yeung and others, 'Longitudinal Study of Insulin Resistance and Sex Hormones over the Menstrual Cycle: The BioCycle Study', *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 95 (2010), 5435–5442 <doi:10.1210/jc.2010-0702>.

¹¹⁹ Cindy CONORT, 'Freins À La Pratique de L'activité Physique et Sportive Régulière Dans La Population Générale', 2012.

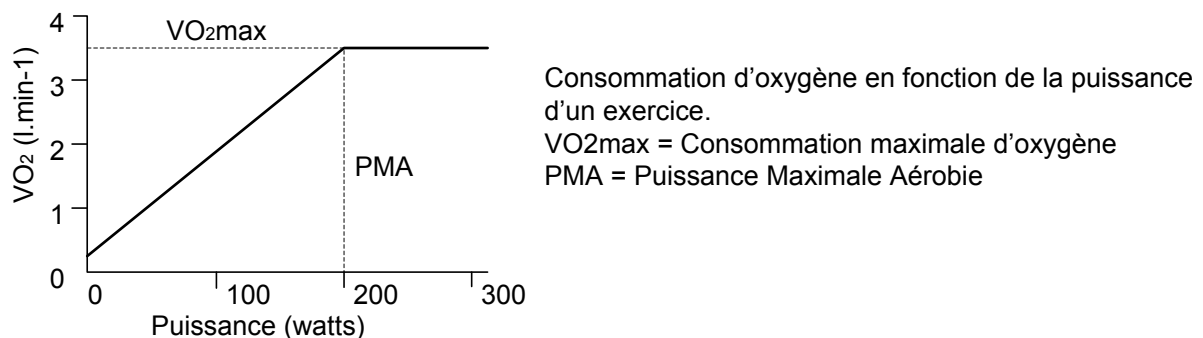
ANNEXES

Annexe I

Mesure de la dépense énergétique au repos et à l'exercice^{1 2}:

Les capacités d'un sujet à réaliser un exercice physique d'endurance sur une longue période sont évaluées par la mesure de la consommation maximale d'oxygène qui correspond aux capacités d'utilisation maximale de l'oxygène par l'organisme.

La consommation d'oxygène lors d'un exercice augmente avec l'intensité de celui-ci de façon linéaire. Lorsque la consommation maximale d'oxygène est atteinte, elle cesse d'augmenter avec l'intensité de l'exercice et on parle de $VO_2\text{max}$. La puissance maximale aérobie (PMA) correspond à la puissance minimale à laquelle on obtient la $VO_2\text{max}$.



$VO_2\text{ max}$: Capacité maximale de transport d'oxygène dans le sang et d'extraction de l'oxygène dans le muscle.

$$\begin{aligned} VO_2\text{ max} &= (DC\text{ max}) \times (\Delta av\text{ O}_2\text{ max}) \\ &= (FC\text{ max}) \times (VES\text{ max}) \times (Ca - Cv)\text{ O}_2 \end{aligned}$$

(DC max = Débit Cardiaque maximal, $\Delta av\text{ O}_2\text{ max}$ = variation artério-veineuse en oxygène maximale, FC max = Fréquence Cardiaque maximale, VES max = Volume d'Ejection Systolique maximal, Ca = concentration artérielle en oxygène, Cv = concentration veineuse en oxygène)

¹ Boisseau, Nathalie. *Nutrition et Bioénergétique Du Sportif, Bases Fondamentales*. Masson. Collection STAPS, 2005.

² Collège des enseignants de nutrition : <http://umvf.irenala.edu.mg/UMVFmiroir/campus-numeriques/campus-nutrition/>

La VO_2 max peut être mesurée de manière directe ou indirecte :

- Méthode de mesure directe :

Le sujet est équipé d'un système analysant les gaz inspirés et expirés au cours d'un exercice d'intensité croissante sur ergomètre (cycle le plus souvent). L'intensité de l'exercice est augmentée jusqu'à l'obtention d'un plateau de consommation d'oxygène. On recueille alors la puissance minimale à laquelle on atteint ce plateau (= PMA) et la fréquence cardiaque maximale atteinte.

- Méthode de mesure indirecte :

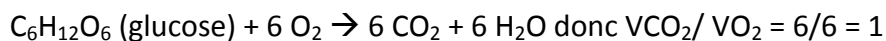
Cette méthode s'appuie sur la relation linéaire entre la fréquence cardiaque (FC) et l'intensité d'un exercice. Le sujet réalise un exercice d'intensité croissante sur ergomètre, et on note à chaque palier la FC atteinte. Il suffit alors de tracer une droite et de considérer la VO_2 max atteinte à la fréquence cardiaque maximale théorique d'un sujet, approchée par la formule $220 - \text{âge}$. On obtient alors la PMA à la FC maximale théorique.

Annexe II

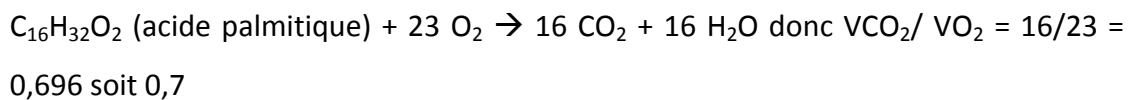
Détermination de l'utilisation spécifique des substrats à l'exercice : concept du QR³

La transformation de l'énergie chimique contenue dans les macronutriments en une autre énergie chimique utilisable par l'organisme, l'ATP, passe par des réactions de phosphorylation oxydative qui vont, in fine, consommer de l'oxygène et produire du gaz carbonique. On appelle quotient respiratoire le rapport entre la quantité de gaz carbonique produit par l'oxydation totale d'un substrat (VCO_2) sur la quantité d'oxygène nécessaire à cette oxydation complète (VO_2). Le quotient respiratoire varie (QR) en fonction du substrat considéré. Schématiquement, il est égal à 1 pour les glucides, à 0,7 pour les lipides et à 0,8 pour les protéines.

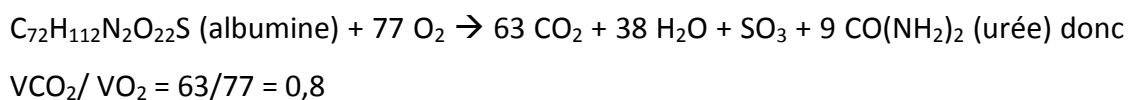
- QR des glucides :



- QR des lipides :



- QR des protéines :



Chez l'homme, le calcul du quotient respiratoire à partir de la mesure de la VCO_2 et de la VO_2 informe sur la nature des substrats oxydés. Plus le quotient respiratoire mesuré se rapproche de 1, plus l'organisme utilise les glucides pour assurer son besoin d'ATP. Lorsque le quotient respiratoire se rapproche de 0,7, les lipides sont alors un substrat privilégié pour la fourniture d'ATP. On considère que l'utilisation des protéines à l'exercice est négligeable

³ Boisseau, Nathalie. *Nutrition et Bioénergétique Du Sportif, Bases Fondamentales*. Masson. Collection STAPS, 2005.

(+/- 5 %). Donc le QR déterminé à l'exercice constant est appelé QR lipido-glucidique (non protéique) ou QR_{LG} .

Lipides + Glucides = 100 %, soit $L + G = 1$

Donc à l'état stable : $QRL + QRG = 100 \% = QRLG$

Si $QRL = 0,7$ et $QRG = 1$, on obtient : $QRLG = 1 \times G + 0,7 \times L$

Donc $G = QRLG - 0,7 \times L$ et $L = (1 - QRLG)/0,3$

A partir des valeurs de la VO_2 et de la VCO_2 on peut obtenir la quantité de substrat (glucose ou lipide) oxydé.

$VO_2 \text{ (l.min}^{-1}\text{)} = 0,746 \times G + 2,03 \times L + \text{protéines (négligeables)}$

$VCO_2 \text{ (l.min}^{-1}\text{)} = 0,746 \times G + 1,43 \times L + \text{protéines (négligeables)}$

avec $G = \text{glucides en g.min}^{-1}$ et $L = \text{lipides en g.min}^{-1}$, en négligeant les protéines on obtient :

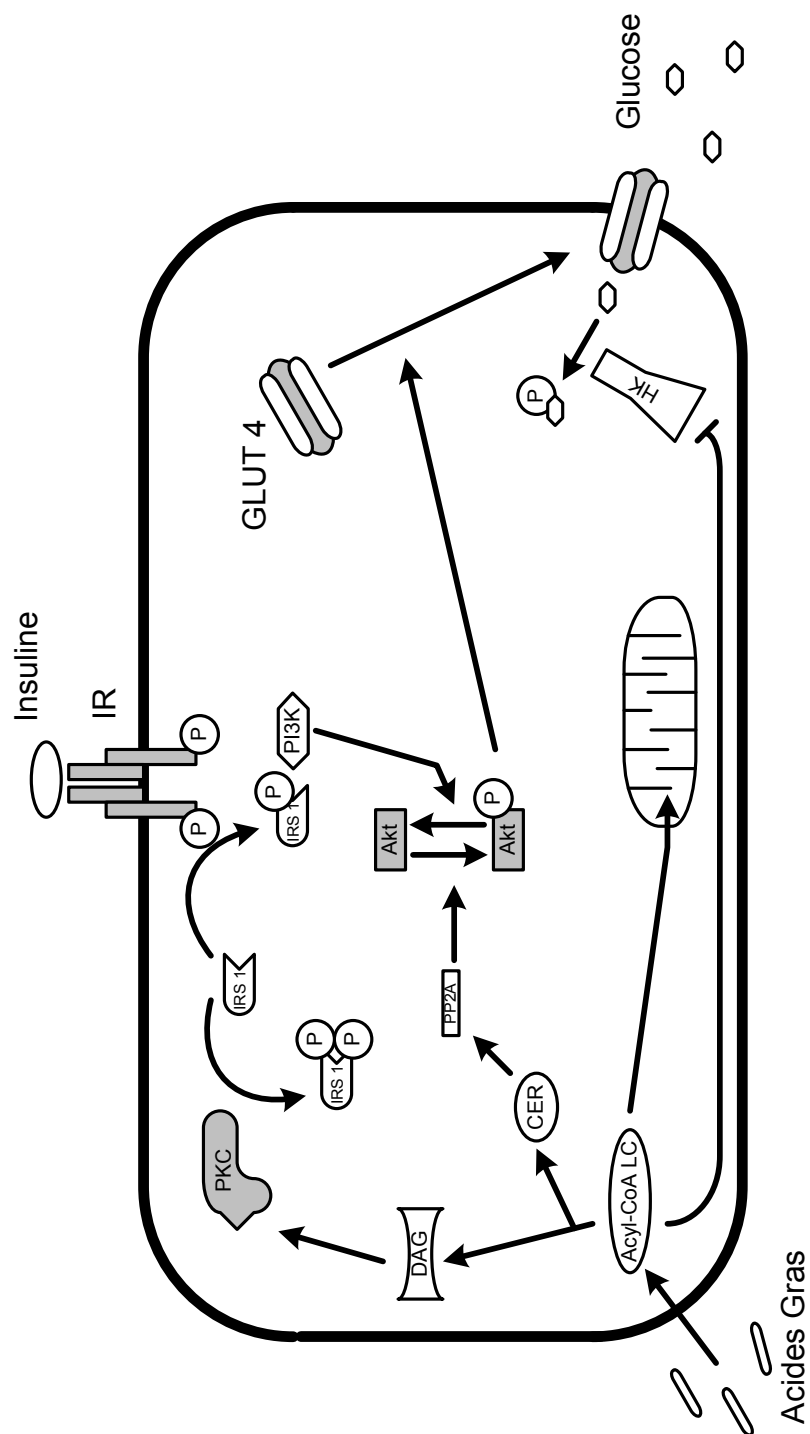
$$\text{Glucides (g.min}^{-1}\text{)} = 4,55 \times VCO_2 \text{ (l.min}^{-1}\text{)} - 3,21 \times VO_2 \text{ (l.min}^{-1}\text{)}$$

$$\text{Lipides (g.min}^{-1}\text{)} = 1,67 \times VO_2 \text{ (l.min}^{-1}\text{)} - 1,67 \times VCO_2 \text{ (l.min}^{-1}\text{)}$$

On sait que le type de régime hyperlipidique ou hyperglucidique peut déplacer le QR vers un sens où l'autre en fonction de l'utilisation des substrats....

Annexe III

Signal de l'insuline conduisant à la capture du glucose



Acyl-CoA LC = Acyl-coenzyme A Longue Chaîne

DAG = Diacyl Glycérol

PKC = Protéine Kinase C

IRS = Insulin Receptor Substrate

P = Phosphorylation

PP2A = Protéine Phosphatase 2A

PI3K = phosphatidylinositol-3 kinase

Akt = sérine/thréonine kinase B

HK = Hexokinase

La fixation de l'insuline sur son récepteur entraîne son autophosphorylation. Le récepteur à l'insuline active les IRS par phosphorylation. Les IRS phosphorylés activent la PI-3 kinase (PI3K) qui active la sérine/thréonine kinase B ou Akt ou protéine kinase B. Akt phosphorylée permet la translocation membranaire du transporteur de glucose (GLUT 4) qui est présent dans le cytosol au sein de vésicules cytoplasmiques dans l'attente d'être mobilisé.

Lors d'un repas, l'insuline active la capture de glucose dans la cellule musculaire en stimulant la translocation membranaire de GLUT 4.

Les Acyl-CoA inhibent l'hexokinase (HK) musculaire et la glucokinase hépatique (non représentée sur ce schéma), et bloquent ainsi transitoirement la pénétration cellulaire de glucose.

La liaison de l'insuline à son récepteur va déclencher une cascade de phosphorylations activatrices et inhibitrices de molécules clés formant la voie de signalisation IRS-PI-3K-Akt

Annexe IV

Clamp hyper-insulinémique euglycémique⁴

Le clamp hyper-insulinémique euglycémique est la méthode de référence pour évaluer la sensibilité à l'insuline. Elle a été développée en 1977 par DeFronzo.

La technique du clamp hyperinsulinémique euglycémique (CHE) consiste à administrer de l'insuline en perfusion intraveineuse continue et à maintenir la glycémie constante au cours de l'épreuve en perfusant du glucose⁵. Le débit de glucose nécessaire pour maintenir constante la glycémie permet d'estimer l'utilisation du glucose par les tissus périphériques pour chaque débit d'insuline perfusé.

Cette méthode dont les algorithmes ont été publiés en 1979 par De Fronzo et Andres permet d'apprécier plusieurs types d'insulinorésistance selon les niveaux d'insulinémie utilisés au cours de l'épreuve.⁵

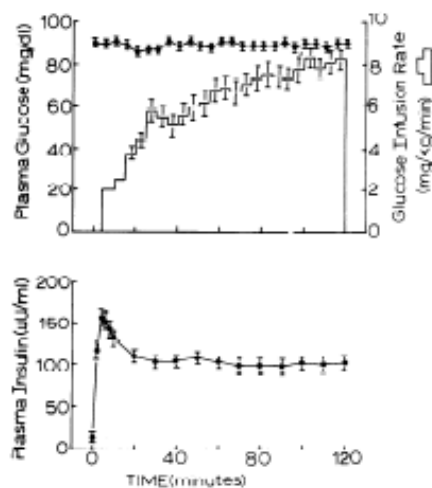


FIG. 2. Summary of steady-state plasma insulin and glucose concentrations and glucose infusion rate during euglycemic insulin clamp. All values represent means $\pm$ SE.

⁴ J.-P. Bastard and others, 'Exploration de La Sensibilité à L'insuline Chez L'homme : Méthodes et Indications', *EMC - Endocrinologie - Nutrition*, 8 (2011), 1–6 <doi:10.1016/S1155-1941(11)52430-8>.

⁵ R A DeFronzo, J D Tobin and R Andres, 'Glucose Clamp Technique: a Method for Quantifying Insulin Secretion and Resistance', *The American journal of physiology*, 237 (1979), E214–223.

En effet, l'insulinorésistance du tissu adipeux est mesurée en appréciant l'activité antilipolytique de l'insuline, en mesurant la baisse des acides gras non estérifiés (NEFA) au cours de l'épreuve pour de faibles débits d'insuline.

L'insulinorésistance hépatique est évaluée par la mesure de la production hépatique de glucose grâce à l'utilisation des isotopes stables (ex : 6,6-2H-glucose) pour des débits d'insuline plus faibles que ceux utilisés lors la mesure de l'insulinorésistance musculaire.

L'utilisation globale du glucose est en majorité musculaire. Si la dose d'insuline est suffisante pour inhiber la production hépatique de glucose, la quantité de glucose perfusé est alors le reflet de la sensibilité périphérique musculaire à l'insuline.

Dans certaines circonstances de baisse d'insulino-sensibilité (surpoids, obésité ou diabète de type 2), la production hépatique de glucose peut ne pas être totalement inhibée pour de faibles débits d'insuline. On la mesure en utilisant une perfusion de glucose marqué aux isotopes stables, dont la dilution dans le plasma permet de mesurer la quantité de glucose qui entre dans le compartiment plasmatique (production hépatique + glucose perfusé), qui reflète l'utilisation périphérique du glucose. On en déduit la production hépatique endogène résiduelle en soustrayant le glucose exogène perfusé.

En utilisant plusieurs débits d'insuline on établit une courbe dose-réponse entre les concentrations d'insuline croissantes et l'augmentation du débit de glucose perfusé (glycémie mesurée toutes les 5 minutes). Cette méthode est plus précise pour évaluer la résistance à l'insuline, car elle mesure la sensibilité à l'insuline et la capacité maximale d'utilisation du glucose.

On peut apprécier le métabolisme oxydatif et non oxydatif du glucose en couplant cette technique à des mesures de calorimétrie indirecte.

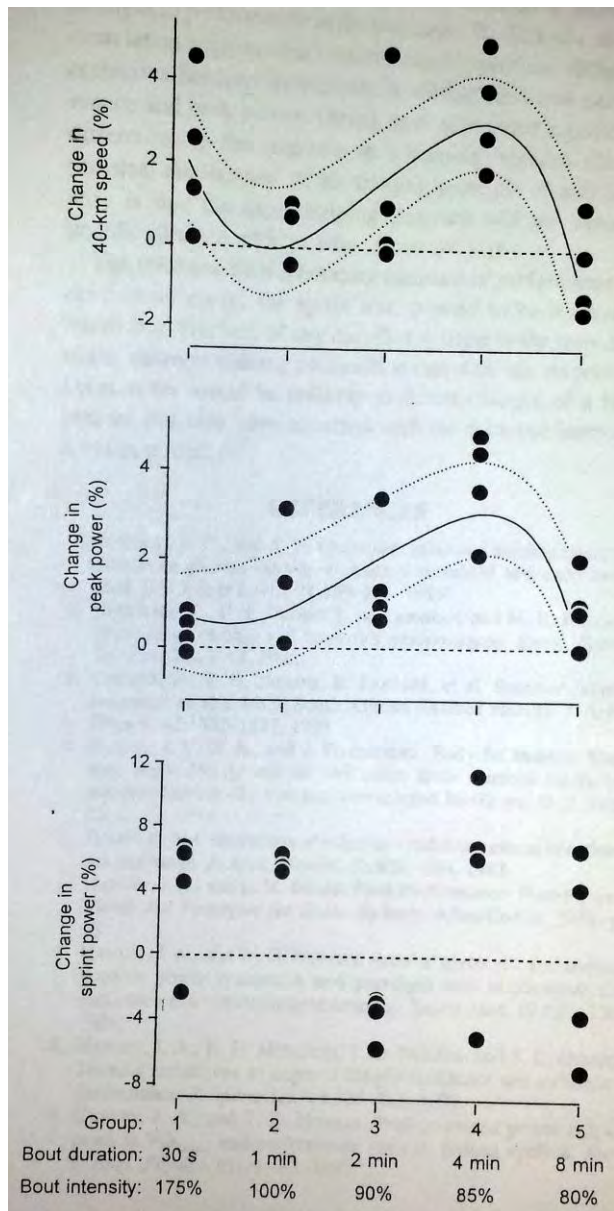
L'épreuve doit être réalisée chez un sujet dont le poids est stable, et dont le régime a été standardisé en apports glucidiques dans jours précédant le test. Il faut également s'affranchir de toute situation modifiant la sensibilité à l'insuline (infection, stress, ...).

Bien qu'il s'agisse de la méthode de référence, il n'existe pas de consensus sur la dose d'insuline à perfuser.

Le CHE est une méthode onéreuse et complexe à mettre en œuvre, non applicable en pratique clinique dans le cadre du soin, souvent réservée à des études de recherche clinique comprenant un nombre limité de sujets, et pour des études dont la sensibilité à l'insuline est le critère principal de jugement. Ceci a amené de nombreux auteurs à tenter de développer d'autres méthodes pour évaluer la sensibilité à l'insuline.

Annexe V

K Stepto, J A Hawley, and others, 'Effects of Different Interval-Training Programs on Cycling Time-Trial Performance', Medicine and science in sports and exercise, 31 (1999), 736-741.



Pourcentage de variation de la vitesse au contre la montre de 40 km en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice.

Pourcentage de variation de la puissance maximale en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice.

Pourcentage de variation de la puissance du sprint en fonction de la durée et de l'intensité de l'exercice.

Annexe VI

Paramètres anthropométriques et mesures faites

	Age (années)	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC (kg/m ²)	Sang	Calorimétrie
Sujet 1	17	83	193	22.3	X	X
Sujet 2	16	42	149	18.9	X	X
Sujet 3	15	58	178	18.3	X	X
Sujet 4	17	65	175	21.2	X	X
Sujet 5	16	68	175	22.2	O	X
Sujet 6	19	73	185	21.3	X	X
Sujet 7	17	77	181	18.3	X	X
Moyenne	16.7	66.5	176,6	20.35	-	-
SD	1,25356634	13,5506106	13,7095726	1,79615993	-	-
SEM	0,47380354	5,12164939	5,18173138	0,67888464	-	-

X = mesure recueillie, O = pas de mesure

Nom : PONS

Prénom : Marion

Influence de deux types d'exercice physique sur l'insulino-sensibilité après 18 heures de récupération

A Toulouse le 20 décembre 2013

Le SIT (*Sprint Interval Training*) a des effets bénéfiques sur la sensibilité à l'insuline (SI) après des entraînements allant de 2 semaines à 6 mois. Quels sont les effets d'une session isolée de SIT sur la SI.

Sept sujets ont réalisé dans un ordre aléatoire, soit un SIT (7 répétitions de 30 secondes et 4 minutes 30 secondes de récupération passive), soit une session d'endurance (45 minutes à 60 % de la VO₂max), soit une journée sans activité sportive. Après 18 heures de récupération, les sujets ont subi une hyperglycémie provoquée par 0,75 g/kg de saccharose. La sensibilité à l'insuline est améliorée après l'endurance par rapport au repos, mais altérée suite à une session isolée de SIT. Cependant, on constate, après le SIT, une concentration plasmatique en acides gras plus élevée par rapport au repos ($p < 0,05$) avec une plus grande utilisation des lipides par rapport aux glucides.

Ces résultats semblent montrer un mécanisme aigu (inflammation transitoire) entraînant une diminution de la sensibilité à l'insuline qui disparaîtrait avec l'entraînement.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Mots-Clés : Insulino-sensibilité - insulino-résistance - SIT - endurance - exercice physique - utilisation des substrats

Faculté de Médecine de Rangueil – 133 route de Narbonne – 31062 TOULOUSE Cedex 04 – France

Directeur de thèse : Dr IZARD Philippe