

## SYNOPSIS DU PROJET

|  |   |
|--|---|
| Titre  | <b>Efficacité comparée sur l'équilibre glycémique d'un traitement non pharmacologique, l'Activité Physique Adaptée (APA) soit supervisée par un enseignant APA, soit non supervisée en autonomie, chez des personnes atteintes de Diabète de Type 2 insuffisamment contrôlé, sous régime seul ou traitement non insulinique.</b>  |
| Acronyme   | <b>ACTIDIAB</b>   |
| Responsable scientifique et Investigateur principal        | <b>Dr Sylvia Franc</b><br><b>CERITD Pôle soin</b><br>Centre d'Études et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète<br>Bioparc, Genopole, Evry-Corbeil<br>Centre Hospitalier Sud Francilien, Service d'endocrinologie, diabétologie et maladies métaboliques. 40, boulevard Serge Dassault, 91100 Corbeil-Essonnes<br>Tel : + 33 1 60 87 89 25 - Email : <a href="mailto:sylvia.franc@chsf.fr">sylvia.franc@chsf.fr</a>   |
| Co-responsable scientifique et Porteur principal du projet | <b>Dr Samir Bensaid (Ph.D.)</b><br><b>Chercheur en physiologie et biologie de l'exercice</b><br>Coordinateur en activité physique adaptée à la santé<br><b>CERITD Pôle recherche</b><br>Centre d'Études et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète<br>Bioparc Genopole Evry-Corbeil<br>Tel : +33 1 81 85 10 31 - Email: <a href="mailto:samir.bensaid@ceritd.com">samir.bensaid@ceritd.com</a>  |
| Promoteur  | <b>Dr Guillaume Charpentier</b><br><b>CERITD Pôle recherche</b><br>Centre d'Études et de Recherches pour l'Intensification du Traitement du Diabète<br>Bioparc Genopole Evry-Corbeil<br>Tél. : +33 1 64 96 86 54 - Fax : +33 1 60 88 93 59  |
| Condition médicale ou pathologie étudiée                   | Patients adultes atteints de diabète de type 2 soit nouvellement diagnostiqué, soit déjà traité par un traitement non insulinique (metformine +/- inhibiteur de la DPP4 +/- analogue du GLP1 +/- gliflozine) et ayant une glycémie à jeun au lever > 1,26 g/L mesurée à deux reprises à quelques jours d'intervalle en laboratoire de ville, et pour lesquels il est envisagé d'instaurer ou d'intensifier le traitement antidiabétique, par l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique.  |
| Méthodologie   | Étude interventionnelle, comparative et randomisée en groupes parallèles, comportant deux périodes d'intervention consécutives, après une période de référence (ou baseligne)* d'une durée de deux semaines.<br><i>*Pendant la période de référence (appelée baseligne), il sera demandé au patient de ne rien changer à son mode de vie, en particulier pour ce qui est de la pratique d'activité physique.</i><br><br><i>Randomisation :</i><br>Les patients inclus seront randomisés, via l'eCRF électronique, à l'aide d'une randomisation stratifiée selon la valeur de la glycémie à jeun et les traitements contre le diabète de type 2 à l'inclusion.<br>Les patients seront alors assignés :<br>• Soit au groupe contrôle (groupe témoin),<br>• Soit au groupe expérimental, où ils recevront un accompagnement régulier par un enseignant APA.<br>Période d'intervention<br>✚ <b>1<sup>ère</sup> période d'intervention</b> : un test d'effort physique incrémental sous maximal selon le protocole PWC <sub>170</sub> décrit en annexe 17, sera réalisé avec un enregistrement continu de la glycémie afin d'identifier une baisse éventuelle du taux de glucose à un ou à plusieurs des temps du test et jusqu'à 5 heures après la fin du test.<br>✚ <b>2<sup>ème</sup> période d'intervention</b> :<br>Après le test d'effort incrémental, les patients recevront tous une formation initiale à l'APA par le coordinateur, enseignant APA, , au cours de la visite 2 . Au cours de cette |

|                         |   |
|-------------------------|---|
|                         | <p>formation, la présentation du principe et des bénéfices à attendre des séances d'APA sera identique dans les 2 groupes. Cependant, les sujets randomisés dans le groupe contrôle auront en plus une présentation des différents exercices possibles à faire au domicile, tandis que les sujets randomisés dans le groupe expérimental auront pour consigne de suivre les propositions que leur feront les éducateurs APA.</p> <p>Il leur sera ensuite prescrit de pratiquer une séance d'APA de 30 à 60 minutes quotidiennement, à une fréquence de 3 à 5 jours par semaine, pendant les 6 mois de l'étude.</p> <p>- <i>Groupe contrôle</i> : après la formation initiale à l'APA, il sera demandé aux patients de mettre en œuvre par eux-mêmes, des séances d'APA pendant la première période de réentraînement correspondant au 3 premiers mois de l'étude. Il leur sera ensuite demandé de revenir au centre investigateur pour une visite à 3 mois (Visites 3 et 4) pour et pour une visite après 6 mois (Visites 5 et 6) pour évaluer l'effet de l'APA réalisée pendant ces 2 périodes successives de 3 mois.</p> <p>- <i>Groupe expérimental</i> : après la formation initiale à l'APA, les patients recevront un accompagnement régulier par un enseignant APA, et il leur sera demandé de réaliser 3 séances par semaine d'APA, si possible dans une maison Sport-Santé qui leur conviendra le mieux, pendant toute la durée de l'étude. Le contenu des séances supplémentaires d'APA (jusqu'à 2 séances supplémentaires par semaine) pourra être envisagé avec l'enseignant APA. Il leur sera aussi demandé de revenir au centre investigateur pour une visite à 3 mois (Visites 3 et 4) et pour une autre visite après 6 mois (Visites 5 et 6) pour évaluer l'effet de l'APA réalisée pendant ces 2 périodes successives de 3 mois.</p> <p>Un test d'effort incrémental, selon les mêmes modalités que le premier test d'effort, sera réalisé à nouveau à 3 mois (Visite 4) et à 6 mois (Visite 6).</p> |
| Objectif principal      | Évaluer l'efficacité d'un programme de réentraînement de 3 mois, en comparant les moyennes glycémiques (mesurées pendant 10 jours consécutifs à 3 mois, par un dispositif de mesure en continu du glucose (MCG) entre le groupe expérimental (APA) et le groupe contrôle.   |
| Objectifs secondaires   | <p><b>1-</b> Évaluer la relation entre l'augmentation de la dépense énergétique, mesurée quotidiennement à l'aide d'un dispositif connecté porté au poignet, et l'amélioration de la moyenne glycémique enregistrée quotidiennement pendant 10 jours à l'aide d'un dispositif de mesure en continu du glucose (MCG), au terme des 3 mois du programme de réentraînement. Cet objectif sera évalué sur l'ensemble de la population étudiée.</p> <p><b>2-</b> Évaluer les paramètres du 1<sup>er</sup> test d'effort incrémental et du 2<sup>ème</sup> test d'effort incrémental ainsi que du 3<sup>ème</sup> test d'effort incrémental (réalisés à Baseline (visite V2), à 3 mois (Visite V4) et à 6 mois (Visite V6), respectivement) et comparer leur évolution entre le groupe expérimental (APA) et le groupe contrôle.</p>  |
| Objectifs exploratoires | <p>1- Analyser dans la population des sujets atteints de diabète de type 2 inclus dans l'étude, les effets d'un programme de réentraînement à 3 mois et à 6 mois :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur les mécanismes moléculaires associés à l'insulino-résistance, notamment les marqueurs de l'inflammation (Protéine C Réactive (CRP), TNF-<math>\alpha</math>, NF-kB, interleukines IL-1<math>\beta</math> et IL-6) et du système oxydant/antioxydant (8-iso-PGF2<math>\alpha</math>, malondialdéhyde, superoxyde dismutase, catalase et produits d'oxydation), chez des individus souffrant de diabète de type 2.</li> <li>- Sur le dosage de molécules impliquées dans le fonctionnement et/ou la régulation du système vasculaire : biomarqueurs vasoactifs (N-Carboxyméthyl lysine, adrénaline et lactate), biomarqueurs endothéliaux (arginine, nitrite et ADMA) ou taux d'hémoglobine oxygénée musculaire.</li> <li>- Sur le catabolisme des acides aminés branchés (leucine, isoleucine et valine), dits « essentiels ».</li> <li>- Sur les mécanismes moléculaires impliqués dans le fonctionnement et/ou la régulation du tissu musculaire et du tissu adipeux, grâce à l'analyse de plusieurs myokines (irisine, myonectine, myostatine), adipokines (adiponectines, leptine,</li> </ul>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>RBP4) et de facteurs de transcription et d'initiation de la traduction ribosomale (EIF4, EIF6).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur une série de microARN circulants non codants ayant pour fonction d'induire l'inhibition ou la dégradation d'une ou plusieurs cibles d'acides ribonucléiques messagers (ARNm) spécifique(s) à la fois de l'insulinorésistance et de l'exercice physique.</li> <li>- Sur les gaz du sang (Sodium, Potassium, Calcium ionisé, Glucose, Hématocrite, Hémoglobine, pH, PCO<sub>2</sub>, PO<sub>2</sub>, TCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, SO<sub>2</sub> et Excès de base).</li> </ul> <p>2- Identifier l'existence de divers profils de patients « répondeurs » ou « non répondeurs » à l'exercice, en termes de contrôle glycémique, en se basant sur une signature métabolique et/ou physiologique spécifique, obtenue par l'analyse de biomarqueurs de plusieurs systèmes biologiques (biomarqueurs de l'inflammation, du système oxydant/antioxydant, microARNs circulants, système vasculaire, du tissu musculaire et du tissu adipeux).</p>   |
| Critère principal                       | <p>Le critère d'évaluation principal est la différence moyenne entre le groupe expérimental (APA) et le groupe contrôle à 3 mois sur la moyenne glycémique sur 24h (mg/dL) mesurée pendant 10 jours consécutifs suivant la période de réentraînement de 3 mois par un dispositif de mesure continue du glucose (MCG)</p>  |
| Critères secondaires et exploratoires : | <p>Les critères secondaires seront mesurés par période d'intervention :</p> <p><b>Le test d'effort incrémental sous-maximal</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Delta de la FC de réserve entre les tests d'effort incrémentaux réalisés à V2, V4 et V6.</li> <li>✚ Delta de la FC sous-maximal entre les tests d'effort incrémentaux réalisés à V2, V4 et V6.</li> <li>✚ Différence absolue entre la valeur glycémique (glycémie veineuse et taux de glucose interstitiel) : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>au repos</b> (5 minutes avant l'effort),</li> <li>- <b>au pic de l'effort</b> c'est-à-dire immédiatement après la fin du test,</li> <li>- <b>après une phase de récupération passive</b> correspondant à l'état de repos (10 min, 60 min et 120 min après l'arrêt de l'effort active).</li> </ul> </li> <li>✚ Variation glycémique au cours de la matinée jusqu'au déjeuner entre le jour du test et les 2 jours de la période de Baseline consécutifs ou pas (jours de Baseline : sans petit-déjeuner et sans activité physique).</li> <li>✚ Mesure du taux de glucose moyen de la MCG au cours de la période postprandiale (+ 1 heure) et au cours de la période post absorptive (+ 3 heures) après un petit déjeuner standardisé.</li> <li>✚ Mesure de l'oxygénation musculaire du muscle vaste externe (un des chefs du muscle quadriceps), pendant toute la durée du test d'effort</li> <li>✚ Délai de survenue du nadir du taux de glucose par rapport au début de la séance d'APA (nadir obtenu avec la Glycémie veineuse et avec le taux de glucose interstitiel)</li> <li>✚ Différence absolue entre la valeur du dosage de chaque biomarqueur : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>au repos</b> (5 minutes avant l'effort),</li> <li>- <b>au pic d'effort</b> c'est-à-dire immédiatement après la fin du test,</li> <li>- <b>après une phase de récupération passive</b> correspondant à l'état de repos (10 min, 60 min et 120 min après l'arrêt de l'effort)</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Phase de réentraînement à 3 mois et à 6mois.</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Quantification de l'activité physique effectivement réalisée via le recueil des données dans le carnet de suivi, des données enregistrées par le bracelet connecté FitBit charge 6 (dépense énergétique), par rapport à l'activité physique prescrite (en valeur absolue et relative), de semaine en semaine et sur l'ensemble des 2 périodes de 3 mois : <ul style="list-style-type: none"> <li>- le nombre total de calories dépensées,</li> <li>- le nombre de calories dépensées en activité</li> </ul> </li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- le nombre de pas</li> <li>- le temps passé &gt; 60% de FC max</li> <li>- le temps passé &lt; 3 METs (sédentarité)</li> <li>- le temps passé &gt;3 METs (activité modérée)</li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>+ Mesure du taux de glucose moyen, pourcentage de temps passé &lt; 54 mg/dL (&lt;3,0 mmol/L), pourcentage de temps passé entre 54-69 mg/dL (3,0-3,8 mmol/L), pourcentage de temps passé entre 70-180 mg/dL (3,9-10,0 mmol/L), pourcentage de temps passé entre 181-250 mg/dL (10,1-13,9 mmol/L), pourcentage de temps passé &gt; 250 mg/dL (&gt;13,9 mmol/L).</li> <li>+ Le coefficient de variation du glucose (déviation standard à la moyenne) ; au cours des jours, des nuits et des 24 heures, sur les 10 à 14 jours de MCG à 3 mois et comparaison avec la période de Baseline.</li> <li>+ Mesure du taux de glucose moyen du MCG au lever, sur 10 jours, au terme des 3 mois de réentraînement et comparaison avec la période de Baseline.</li> <li>+ Delta du taux de glucose moyen au terme de la période de réentraînement de 3 mois et la période de Baseline</li> <li>+ Delta du taux de glucose moyen au lever au terme de la période de réentraînement de 3 mois et la période de Baseline</li> <li>+ Corrélation entre delta du taux de glucose obtenu lors du premier test d'effort et celui obtenu au terme de la période de réentraînement à 3 mois.</li> <li>+ Corrélation entre le delta du taux de glucose obtenu au cours du test d'effort et la quantité de dépense énergétique au cours de la période de réentraînement à 3 mois.</li> <li>+ Variation des facteurs métaboliques (bilan lipidique, poids, données d'impédancemétrie...) après la période de réentraînement à 3 mois par rapport au bilan initial à l'entrée dans l'étude.</li> <li>+ Variation des facteurs physiques, physiologique et fonctionnels (fréquence cardiaque de repos et d'effort, puissance sous-maximale aérobie, endurance musculaire, souplesse musculaire, force, équilibre et anthropométrie) après la période de réentraînement à 3 mois, par rapport au bilan initial à l'entrée dans l'étude.</li> <li>+ Score au questionnaire SF12 (qualité de vie) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec ce même questionnaire pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Score au questionnaire ISI (qualité du sommeil) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec ce même questionnaire pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Score au questionnaire de IPAQ (activité physique) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec ce même questionnaire pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Score au questionnaire EMAPS (Echelle de motivation pour l'activité physique à des fins de santé) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec ce même questionnaire pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Score aux questionnaires de CUNGI (Echelles d'évaluation du stress) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec ces mêmes questionnaires pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Score au questionnaire EPICES (Evaluation de la Précarité et des Inégalités de santé dans les Centres d'Examens de Santé) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec ce même questionnaire pendant la période de Baseline</li> <li>+ Mesure de la sensation de faim (EVA) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec la même EVA pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Mesure de la qualité du sommeil (EVA) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec la même EVA pendant la période de Baseline</li> <li>+ Mesure de l'appétit à l'activité physique (EVA) à 3 mois et delta de ce score par rapport à celui obtenu avec la même EVA pendant la période de Baseline.</li> <li>+ Quantification de la pratique d'activité physique à 3 mois avec les données enregistrées avec le bracelet connecté FitBit Charge 6 et comparaisons avec les</li> </ul> |
|--|---|

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | <p>données de Baseline et avec les données de la période de réentraînement à 3 mois.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Delta du taux de glucose moyen obtenu avec la MCG au lever à la visite à 3 mois <i>versus</i> ce taux au cours de la semaine précédant la fin de la période de Baseline.</li> <li>✚ Taux d'HbA1c à 3 mois <i>versus</i> taux d'HbA1c initial, à l'entrée dans l'étude.</li> </ul>  |
| <p>Déroulement de l'étude</p> | <p>Les médecins généralistes, seront informés du protocole ACTIDIAB et des objectifs de l'étude. Ces médecins orienteront les patients à l'équipe investigatrice du CERITD.</p> <p><b>Visite 0</b></p> <p>Lors de la visite 0, correspondant à une visite de screening, le médecin investigateur vérifiera l'éligibilité du patient en fonction des critères de l'étude. À cette occasion, le patient recevra toutes les informations nécessaires concernant les objectifs et le déroulement de l'étude. Le médecin investigateur prendra le temps d'expliquer en détail le protocole et répondra à toutes les questions du patient. À l'issue de cette visite de screening, si le profil du patient correspond aux critères il recevra la notice d'information ainsi que deux exemplaires du formulaire de recueil du consentement libre et éclairé. Il pourra repartir avec ces documents et prendre tout le temps nécessaire pour réfléchir à sa décision. Il aura la possibilité de consulter son médecin traitant ou toute autre personne de confiance, et il pourra également contacter l'investigateur pour toute question sur l'étude ACTIDIAB.</p> <p>Si le patient choisit d'accepter de participer, il devra remplir et signer les deux exemplaires de consentement éclairé, qu'il devra apporter lors de la prochaine visite, la visite d'inclusion.</p> <p><b>Visite 1 :</b></p> <p>Le patient ayant accepté de participer à l'étude, complétera un questionnaire IPAQ (évaluation de l'activité physique globale et du niveau de sédentarité au cours des 7 derniers jours), *.</p> <p><i>*Seuls les patients pour lesquels le score IPAQ se situera dans les catégories « faible » et « modéré », seront randomisés pour participer à l'étude.</i></p> <p>Un examen des signes vitaux sera réalisé avec la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque du patient.</p> <p>Les données anthropométriques du patient seront collectées, ainsi que les données de l'examen clinique, l'histoire de la maladie et les traitements en cours.</p> <p>Le patient réalisera des exercices visant à évaluer sa capacité fonctionnelle musculaire (de force, d'endurance, de souplesse et d'équilibre).</p> <p>Un prélèvement sanguin sera réalisé pour les dosages suivants : glycémie à jeun, HbA1c, insulïnémie, CRP et bilan lipidique.</p> <p>Le patient recevra une formation :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) pour apprendre à comptabiliser son repas en termes de portions alimentaires et de quantités de glucides et pour rapporter sa sensation de faim sur l'Echelle Visuelle Analogique (EVA),</li> <li>2) pour apprendre à utiliser le bracelet connecté FitBit charge 6.</li> </ol> |

Le patient sera équipé d'un bracelet connecté FitBit charge 6 à partir de la période de Baseline et pendant les deux périodes de réentraînement de 3 mois.

Il sera équipé d'un MCG Freestyle Libre Pro iQ pour une période de Baseline d'une durée de 14 jours à domicile. Il sera demandé au patient de ne rien changer dans son mode de vie pendant cette période de Baseline, en particulier de ne pas faire d'activité physique inhabituelle.

Les questionnaires ISI (l'index de sévérité de l'insomnie, afin de prendre en compte la qualité du sommeil) et EMAPS (correspondant à une échelle de motivation pour l'activité physique à des fins de santé), seront complétés par les patients.

Le patient notera quotidiennement dans le carnet de recueil de données qui lui sera remis, ses heures de coucher, ses heures de lever et sa perception de la qualité du sommeil sur une échelle visuelle analogique (EVA) le lendemain matin de la nuit passée.

*Une enquête alimentaire* représentative du régime alimentaire habituel du patient sera réalisée pendant 2 jours en semaine et 1 jour en week-end. Le patient notera tous ses apports alimentaires quotidiens solides et liquides (repas, collation, grignotages), ainsi que sa sensation de faim (EVA) avant chaque repas dans le carnet alimentaire qui lui sera remis.

À la fin de la visite 1, les patients seront randomisés dans deux groupes distincts : le groupe contrôle et le groupe expérimental. La randomisation sera effectuée via l'eCRF en fonction de la valeur de la glycémie à jeun mesurée à partir du bilan apporté à l'inclusion et de la prise éventuelle de traitement contre le diabète de type 2.

#### 1<sup>ère</sup> période d'intervention :

##### **Visite 2 :**

Il sera demandé aux patients de rapporter les carnets complétés (le carnet de recueil de données et le carnet alimentaire). Les données du MCG seront téléchargées. Les données anthropométriques des patients seront collectées.

Il sera demandé à chaque patient de réaliser un test orthostatique\* ainsi qu'un **test d'effort physique incrémental sous-maximal (PWC<sub>170</sub>) sur ergocycle**

Ces tests seront réalisés le matin, à jeun, sans prise médicamenteuse hypoglycémiante.

Les autres médicaments pourront être pris comme d'habitude.

*\*Test orthostatique : test qui consiste à mesurer chez un patient la tension artérielle ainsi que la fréquence cardiaque et de sa variabilité lorsqu'il passe d'une position calme et allongée à une position stationnaire verticale.*

*Déroulement du test d'effort physique incrémental PWC<sub>170</sub>\* : sur un ergocycle stationnaire (TechMed Cardio 400), le patient pédale à un premier palier de 30 Watts pendant 5 minutes. Cette intensité sera augmentée de 20 watts toutes les 2 minutes. Avant chaque changement de palier, la FC est relevée par cardiofréquence-mètre (V800 Polar) et la perception d'effort sera évaluée par le sujet au moyen de l'échelle de Borg CR10 lors des 15 dernières secondes de chaque palier. Le test se termine lorsque le sujet dépasse le seuil de 170-175 battement par minute (bpm) ou lorsque des symptômes cliniques et cardiorespiratoires spécifiques empêchent la poursuite de l'exercice.*

*A partir de la relation entre « puissance » et « FC », une courbe sera tracée. A l'aide de l'équation de la droite de tendance, nous déterminons alors la puissance sous-maximale d'exercice pour une fréquence cardiaque cible de 170 bpm (PWC<sub>170</sub>).*

*Lors de ce test, un prélèvement sur sang veineux sera réalisé via un cathéter avec obturateur, 1) au repos, 2) au pic d'effort, c'est-à-dire immédiatement après l'arrêt de l'effort, 3) après une phase de récupération passive correspondant à l'état de repos (10 min 60 minutes et 120 minutes après l'arrêt de l'effort). Un prélèvement de sang veineux sera analysé à l'aide d'un dispositif portable i-STAT en parallèle à chaque temps cité.*

*\*Le test PWC<sub>170</sub> est un exercice sous-maximal d'estimation de la puissance maximale aérobie, sur ergocycle stationnaire, dont la puissance augmente toutes les 2 minutes. Le test s'arrêtera dès que la fréquence cardiaque dépassera 170-175 battements par minute (bpm) [2, 3].*

Il sera prescrit au patient de pratiquer une activité physique modérée selon une fourchette de FC cible, calculée en utilisant la formule de Karvonen, à partir des données de FC recueillies lors du test d'EP incrémental précédent.

Pour chaque patient la fourchette de FC cible sera déterminée comme suit :

FC réserve = FC max – FC repos ; on considérera alors 50% et 70% de la FC de réserve, à laquelle il faudra ajouter la FC de repos ; (ex : FC max = 160 bpm, FC repos=60 bpm, FC de réserve=160-60 = 100 bpm). (50+60 = **110 bpm** et 70+60 bpm =**130 bpm**)

Dans cet exemple, La fréquence cardiaque cible pendant la séance d'entraînement devra donc correspondre à la fourchette entre 110 et 130 bpm.

Pendant une période d'une durée de 3 mois, le patient pratiquera des séances d'activité physique adaptée (APA) à une fréquence de 3 à 5 fois par semaine. Les séances d'APA seront d'intensité modérée (5 à 7 sur l'Echelle de Borg) avec une prescription programmée (FC cible et dépense énergétique cible) contrôlable sur le bracelet FitBit charge 6. Le patient collectera également quotidiennement la durée et l'intensité des activités physiques réalisées dans un carnet de recueil de données.

L'ensemble des patients recevront une formation initiale à l'APA à la visite 2 et repartiront avec un programme d'entraînement d'APA.

Les patients randomisés dans le groupe « contrôle » (sans accompagnement par un enseignant APA), réaliserons en autonomie le programme de réentraînement. Ce programme sera ré-évalué à 3 mois.

Les patients randomisés dans le groupe avec accompagnement par un enseignant APA, seront adressés à un enseignant APA partenaire de l'étude et proche du lieu qui leur conviendra le mieux, pour un suivi à une fréquence de 3 fois par semaine. L'APA local échangera de façon hebdomadaire avec l'APA coordinateur en charge du suivi de la dépense énergétique du patient.

Les patients complèteront les questionnaires SF12 (soit la mesure de la qualité de vie), EPICE (évaluation de la précarité), ainsi que les questionnaires CUNGI (l'échelle d'évaluation du stress).

### 2<sup>ème</sup> période d'intervention : période d'évaluation de 14 jours à 3 mois

#### **Visite 3 :**

Après 10 semaines d'entraînement, le patient revient au centre investigateur. Un bilan du prélèvement sanguin sera réalisé pour le dosage de la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'insulinémie, la CRP et un bilan lipidique. Il sera équipé d'un capteur de MCG Freestyle Libre Pro iQ pour une période d'une durée de 14 jours à domicile. Un carnet de recueil de données et un carnet alimentaire lui seront remis et son anthropométrie sera de nouveau mesurée.

Un examen des signes vitaux sera réalisé avec la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque du patient.

Le patient réalisera de nouveau les tests fonctionnels identiques à la V1 (de force, d'endurance, de souplesse et d'équilibre).

Le patient notera quotidiennement dans le carnet de recueil de données ses heures de coucher, ses heures de lever et sa perception de la qualité du sommeil sur une échelle visuelle analogique (EVA).

*Une enquête alimentaire* représentative du régime alimentaire habituel du patient sera réalisée pendant 2 jours en semaine et 1 jour en week-end. Le patient notera tous ses apports alimentaires quotidiens solides et liquides (repas, collation, grignotages), ainsi que ses sensations de faim (EVA) avant chaque repas dans le carnet alimentaire.

Les patients complèteront de nouveaux les questionnaires IPAQ (sur le niveau d'activité physique), ISI (soit l'index de sévérité de l'insomnie, afin de prendre en compte la qualité du sommeil), et le EMAPS (correspondant à une échelle de motivation pour l'activité physique à des fins de santé).

Les patients repartiront avec leur carnet d'activité physique et poursuivront les deux dernières semaines de leur suivi en APA, ils reviendront 14 jours après.

#### **Visite 4 :**

Au terme de la période d'évaluation de 14 jours, et des 12 semaines d'entraînement, il sera demandé aux patients d'apporter les carnets complétés (le carnet de recueil de données du sommeil et le carnet alimentaire ainsi que d'activité physique). Les données du capteur de MCG seront téléchargées.

Il sera demandé au patient de réaliser un second **test orthostatique ainsi qu'un test d'effort incrémental sous-maximal sur ergocycle** selon le même déroulé que les premiers tests décrit à la V2.

Les patients complèteront les questionnaires sur la qualité de vie (SF-12), du stress (CUNGI) et la précarité (EPICE).

La période d'intervention prend fin à la visite 4, une période d'extension facultative sera proposée à l'ensemble des patients participants.

A la visite 4, l'ensemble des patients repartiront pour 3 mois d'entraînement. Pour le groupe expérimental, ils repartiront afin de poursuivre leur pratique APA en autonomie tandis que le groupe contrôle se verra proposé des séances d'activité physique adaptée en maison sport santé.

#### **Visite 5 :**

Après 10 semaines d'entraînement, il sera demandé aux patients de venir à jeun et d'apporter le carnet de suivi de l'activité physique complété.

Un bilan du prélèvement sanguin sera réalisé pour le dosage de la glycémie à jeun, l'HbA1c, l'insulinémie, la CRP et un bilan lipidique.

Son anthropométrie sera de nouveau mesurée. Un examen des signes vitaux sera réalisé avec la mesure de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque du patient.

Il lui sera remis un questionnaire IPAQ (sur le niveau d'activité physique), ISI (soit l'index de sévérité de l'insomnie) et EMAPS (soit l'échelle de motivation pour l'activité physique à des fins de santé)

Les patients réaliseront les mêmes tests fonctionnels de la V1 et V3 (de force, d'endurance, de souplesse et d'équilibre)

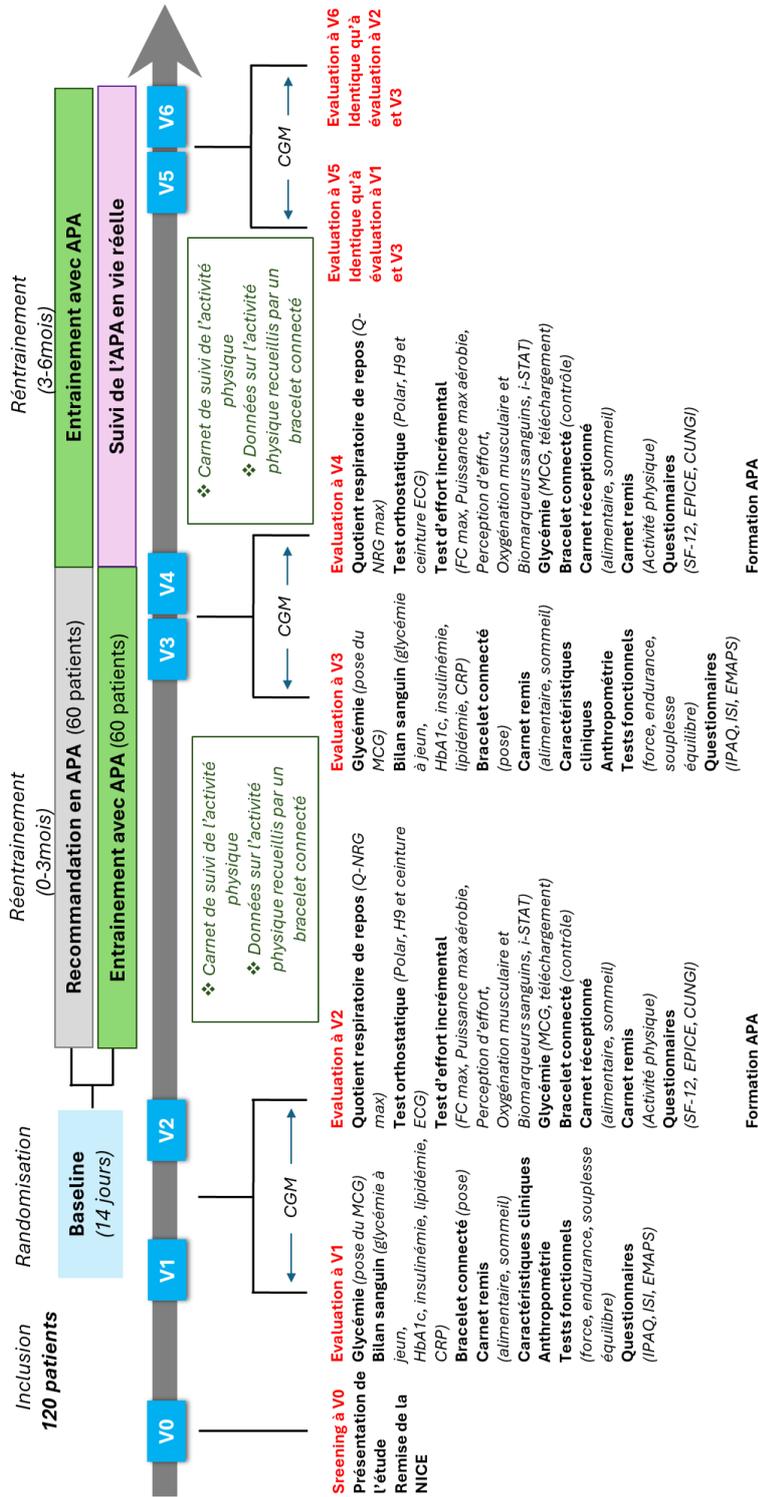
Le patient notera quotidiennement dans le carnet de recueil de données ses heures de coucher, ses heures de lever et sa perception de la qualité du sommeil sur une échelle visuelle analogique (EVA).

*Une enquête alimentaire* représentative du régime alimentaire habituel du patient sera réalisée pendant 2 jours en semaine et 1 jour en week-end. Le patient notera tous ses apports alimentaires quotidiens solides et liquides (repas, collation, grignotages), ainsi que ses sensations de faim (EVA) avant chaque repas dans le carnet alimentaire.

|                           |  |
|---------------------------|--|
|                           | <p>Les patients poursuivront les deux dernières semaines de leur suivi en APA et reviendront 14 jours après. Ils repartiront avec leur carnet d'activité physique afin d'y compléter les deux dernières semaines.</p> <p><b>Visite 6</b></p> <p>Au terme de la période d'évaluation de 14 jours et des 12 semaines d'entraînement, il sera demandé aux patients d'apporter les carnets complétés (le livret de recueil de données du sommeil et le livret alimentaire et d'activité physique). Les données du MCG seront téléchargées.</p> <p>Il sera demandé aux patients de réaliser un troisième test orthostatique ainsi qu'un test d'effort incrémental sous-maximal sur ergocycle selon le même déroulé que les premiers tests décrits à la V2 et V4.</p> <p>Les patients complèteront de nouveau les questionnaires SF12 (sur la qualité de vie), EPICE (sur la précarité) ainsi que les questionnaires de CUNGI (échelle d'évaluation des stressseurs et du stress)</p> <p>Cette visite marquera la fin d'étude des patients.</p>  |
| Critères d'inclusion      | <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Patient(e) ayant donné son accord pour participer à l'étude et ayant signé un consentement éclairé</li> <li>✚ Patient(e) âgé de 18 ans à 67 ans</li> <li>✚ Patient(e) atteint de diabète de type 2</li> <li>✚ Patient(e) nouvellement diagnostiqué ou ayant un traitement non insulinaire (metformine +/- inhibiteur de la DPP4, +/- analogue du GLP1 +/- gliflozine) et pour lesquels il est envisagé d'instaurer ou d'intensifier le traitement antidiabétique par l'introduction d'une nouvelle classe thérapeutique.</li> <li>✚ Patient ayant une glycémie à jeun &gt; 1,26 g/L, mesurée en laboratoire à deux reprises à quelques jours d'intervalle en laboratoire de ville</li> <li>✚ Patient(e) ayant un bon abord veineux</li> <li>✚ Patient(e) capable de pratiquer une activité physique de façon régulière</li> <li>✚ Patient(e) d'accord pour porter un bracelet FitBit Charge 6 pendant toute la durée de l'étude y compris la période de run-in, et d'accord pour la recharger et donner l'accès à l'équipe investigatrice au téléchargement de ses données</li> </ul>   |
| Critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Patient(e) atteint un diabète de type 1</li> <li>✚ Patient(e) traité avec des sulfamides</li> <li>✚ Patient(e) ayant un antécédent de pathologies cardiovasculaires sévères (infarctus du myocarde, ou syndrome coronarien aigu, ou accident vasculaire cérébral au cours de l'année écoulée)</li> <li>✚ Patient(e) présentant une contre-indication médicale à la réalisation d'une séance d'activité physique (HTA de base au repos non contrôlée c'est-à-dire TAS &gt; 160 mmHg et/ou TAD &gt; 100 mmHg, coronaropathie non stabilisée, insuffisance cardiaque, rétinopathie sévère proliférative ou non proliférative évolutive (non stabilisée), ou ayant subi un traitement récent au laser chirurgical de l'oeil, mal perforant plantaire, arthrose des membres inférieurs invalidante, insuffisance respiratoire, atteinte rénale sévère, insuffisance hépatique, une dysautonomie sévère c'est-à-dire risque d'insuffisance chronotrope à l'exercice, neuropathie périphérique))</li> <li>✚ Patient(e) avec des antécédents d'hypoglycémie sévère dans les 6 mois précédant l'entrée dans l'étude et/ou ne ressentant pas du tout ses hypoglycémies.</li> <li>✚ Patient(e) avec un score de IPAQ se situant dans la catégorie élevée</li> <li>✚ Patient(e) présentant une allergie connue au latex</li> <li>✚ Patient(e) ayant une obésité morbide (IMC &gt; 40 kg/m<sup>2</sup>)</li> </ul> |

|                               |  |
|-------------------------------|--|
|                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Autres pathologies susceptibles d'interférer avec la variation glycémique : en particulier la prise de corticoïdes au cours de l'étude</li> <li>✚ Patient(e) traité(e) par beta-bloquants, ou calcium-bloquants à action chronotrope négatif (comme l'isoptine)</li> <li>✚ Les mineurs non émancipés, les majeurs protégés, ou les majeurs incapables d'exprimer leur consentement, même s'ils ne sont pas sous une mesure de protection juridique, selon l'article L. 1122-2 du Code de la Santé.</li> <li>✚ Femme allaitante</li> <li>✚ Femme enceinte* ou ayant un désir de grossesse</li> </ul> <p><i>* Pour les femmes en âge de procréer, la réalisation d'un test de grossesse doit être réalisé avant l'inclusion. En effet, le seul interrogatoire ne suffit pas. Ceci doit être confirmé par un test de grossesse.</i></p>  |
| Critères de sortie de l'étude | <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Retrait du consentement du patient</li> <li>✚ Décision par l'investigateur que l'arrêt est dans l'intérêt du patient</li> <li>✚ Modification du traitement pharmacologique hypoglycémiant pendant la durée de l'étude</li> <li>✚ Patient (e) perdu de vue</li> </ul>  |
| Critères de sécurité          | <ul style="list-style-type: none"> <li>✚ Recueil clinique des événements indésirables, en particulier hypoglycémies sévères avec resucrage par un tiers et hyperglycémie sévère &gt; 300 mg/dl, mesurés par FSL avec cétonémie &gt; 1,5 mmol/l.</li> <li>✚ Evènements attendus : <ul style="list-style-type: none"> <li>- En dehors des situations d'hypoglycémie et d'hyperglycémie sévères, des événements hypoglycémiques et hyperglycémiques peuvent survenir pendant la période de l'étude qui pourront nécessiter des resucrages (en cas d'hypoglycémies) ou des ajustements diététiques ou thérapeutiques en cas d'hyperglycémie.</li> <li>- Chez cette population de patients peu habituée à pratiquer une activité physique, des douleurs articulaires ou musculaires peuvent survenir. Il sera alors proposé d'ajuster l'exercice physique lors des séances d'entraînement physique au domicile, afin d'éviter transitoirement de mobiliser certaines articulations ou muscles éventuellement douloureux.</li> </ul> </li> </ul> |
| Nombre de sujets étudiés      | <p>Un échantillon de 51 patients évaluables par groupe à 3 mois permet d'obtenir une puissance de 80 % pour rejeter l'hypothèse nulle d'égalité des moyennes en supposant que la glycémie moyenne/24h à M3 sera de 156.5 mg/dL dans le groupe expérimental (APA) et 177.7 mg/dL dans le groupe contrôle, avec un écart-type pour les deux groupes de 39.9 mg/dL, une corrélation entre les données répétées de 0.70 et un niveau de signification (alpha) de 0,05 en utilisant le test de Wald du modèle mixte pour mesures répétées avec la méthode de Kenward-Roger pour estimer les degrés de liberté et une matrice de variance-covariance de type non-structuré. Le facteur inter-sujets du modèle est le groupe de traitement, avec deux niveaux (groupe APA et groupe contrôle). Le facteur intra-sujet est le temps, avec dix mesures MCG sur 24h à 3 mois. Anticipant un taux d'attrition de 15%, un total de 120 patients (=2 x 51/(1-0.15)) devrait être randomisé (c'est-à-dire 60 patients dans chaque groupe).</p>           |
| Plan d'analyse statistique    | <p>Les populations d'analyse suivantes seront étudiées :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Population sélectionnée : tous les patients soumis à un screening pour l'étude et ayant signé un formulaire de consentement éclairé.</li> <li>• Population ITT : tous les patients randomisés, indépendamment du fait qu'une activité physique soit pratiquée ou non lors des 3 mois de suivi. L'ITT sera la population principale pour les analyses d'efficacité.</li> <li>• Population Per Protocole (PP) : tous les patients randomisés et n'ayant aucune déviation majeure selon le protocole. La population PP sera utilisée pour des analyses de sensibilité.</li> </ul> <p>Analyse du critère principal : un modèle de régression à effets mixtes pour mesures répétées sera utilisé, avec un effet aléatoire patient. Les effets de groupe (APA versus contrôle), période (J1, J2, etc., J10) et l'interaction groupe*periode seront ajoutés en tant qu'effets fixes. Une</p>  |

|   |   |
|---|---|
|   | <p>matrice de variance-covariance de type non-structuré sera utilisée. La valeur de glycémie moyenne sur 24h à l'inclusion sera ajoutée dans le modèle en tant que covariable d'ajustement. L'analyse du critère principal sera effectuée dans la population ITT. La même analyse sera effectuée dans le PP en tant qu'analyse de sensibilité.</p> <p>Une analyse exploratoire sera effectuée en utilisant le modèle mixte décrit ci-dessus pour estimer la glycémie moyenne/24h à chacun des 10 jours de mesures à 3 mois, dans le groupe expérimental (APA), dans le groupe contrôle et la différence entre les 2 groupes.</p> <p>Analyse des critères secondaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour l'évaluation de la relation entre la glycémie moyenne et la dépense énergétique total, une analyse de corrélation sera effectuée à l'aide du coefficient de corrélation de Pearson ou de Spearman (en fonction de la distribution). Si cela est pertinent, d'autres type de relations seront étudiés. L'évaluation du lien entre la dépense énergétique mesurée quotidiennement, et la glycémie sur 24h à 6 mois du programme de réentraînement sera évalué avec un modèle de régression à effets mixtes pour mesures répétées, avec un effet aléatoire patient. La variable à expliquer (Y) est la glycémie moyenne/24h. La dépense énergétique/24h sera ajoutée dans le modèle comme variable explicative. Les effets de groupe (APA versus contrôle), période (J1, J2, etc., J10) et l'interaction groupe-période seront ajoutés en tant qu'effets fixes. La glycémie moyenne/24h à baseline et la dépense énergétique/24h à baseline seront ajoutées en co-variables d'ajustement. Ce modèle sera également utilisé pour déterminer s'il existe des facteurs associés à la variation de la glycémie (par exemple : âge, sexe, etc.).</li> <li>• Analyse des paramètres des <del>2</del> 3 tests d'effort : une analyse descriptive de chaque paramètre et de la différence absolue par rapport à la Baseline à chaque temps de mesure sera réalisée. Une comparaison des différences entre les deux groupes (APA versus contrôle) sera effectuée à chaque temps en utilisant un test de khi deux ou Fisher exact, pour les variables qualitatives, et un test t de Student ou Mann Whitney selon la normalité des paramètres, pour les variables quantitatives. Une comparaison au sein de chaque groupe entre la valeur Baseline et chaque temps sera effectuée en utilisant un test de test de McNemar , pour les variables qualitatives, et un test t de Student pour données appariées ou un test de rang signé de Wilcoxon selon la normalité des paramètres, pour les variables quantitatives.<br/>Le délai de survenue du nadir du taux de glucose par rapport au début de la séance d'activité physique (Glycémie veineuse et taux de glucose interstitiel) sera analysé avec un modèle de Kaplan-Meier. Les temps de survenue du nadir médian et aux Q1, Q3 seront calculés.</li> <li>• Phase de réentraînement à 3 mois et à 6 mois : La même analyse descriptive que pour l'analyse des paramètres des 3 tests d'effort sera effectuée.</li> <li>• L'objectif de l'analyse exploratoire est de modéliser, au moyen des méthodes de Machine Learning (ML) (classification non supervisée, et modèles prédictifs) la réponse en termes de contrôle glycémique à l'exercice physique.</li> </ul> |
| Nombre de centres                             | 1 centre  |
| Durée d'inclusion                             | 24 mois (104 semaines)  |
| Durée de la recherche                         | 130 semaines  |
| Durée maximale de la participation des sujets | 26 semaines   |
| Source de financent                           | CERITD  |



## Design de l'étude