



**HAL**  
open science

# Mesure objective de l'activité physique en conditions de vie libre et relations avec l'adiponectine

Clément Villars

► **To cite this version:**

Clément Villars. Mesure objective de l'activité physique en conditions de vie libre et relations avec l'adiponectine. Médecine humaine et pathologie. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10301 . tel-00820170

**HAL Id: tel-00820170**

**<https://theses.hal.science/tel-00820170>**

Submitted on 3 May 2013

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

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

N° d'ordre : 301 - 2011

Année 2011

**THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON**

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

L'ECOLE DOCTORALE INTERDISCIPLINAIRE SCIENCES-SANTE

pour l'obtention du

**DIPLOME DE DOCTORAT**

(arrêté du 7 août 2006)

Discipline : Physiologie

Domaine : Biologie, médecine, santé

Soutenue publiquement le 16 décembre 2011

par

**Clément Villars**

**Mesure objective de l'activité physique en conditions de vie libre et relations avec l'adiponectine**

Directeurs de thèse : **Pr Emmanuelle Canet-Soulas**  
**Pr Chantal Simon**

<b>Jury :</b>	- <b>Pr Martine Laville</b> , Université de Lyon	Présidente
	- <b>Dr Nicole Fellmann</b> , Université d'Auvergne	Rapporteur
	- <b>Dr Bogdan Galusca</b> , Université de Saint-Etienne	Rapporteur
	- <b>Pr Jean-Louis Gendrault</b> , Université de Strasbourg	Rapporteur
	- <b>Pr Emmanuelle Canet-Soulas</b> , Université de Lyon	Directeur de thèse
	- <b>Pr Chantal Simon</b> , Université de Lyon	Directeur de thèse



## Résumé :

La sédentarité a une incidence majeure sur la prévalence des maladies chroniques cardiovasculaires et métaboliques. Une mesure précise de l'activité physique en conditions de vie libre est nécessaire pour une meilleure compréhension des relations entre l'état de santé des individus et les différentes caractéristiques de l'activité physique (notamment la dépense énergétique, DEAP, qui lui est associée). Ces mesures sont également essentielles pour approfondir les mécanismes moléculaires sous-tendant ces relations.

Combinée avec la mesure en calorimétrie indirecte de la dépense énergétique de repos, la méthode de l'eau doublement marquée (EDM) fournit une mesure précise et fiable de la DEAP en conditions de vie libre. Considérée comme la mesure de référence, l'EDM nécessite toutefois une expertise spécifique ; elle est, de plus, peu utilisable à très large échelle. L'accélérométrie est une approche plus pragmatique, mais les revues récentes montrent une concordance relativement faible avec la mesure de référence de la DEAP. À l'inverse, l'estimation de la DEAP à partir de l'enregistrement de la fréquence cardiaque en continu présente un biais fixe et proportionnel et une faible précision pour les activités de faible intensité. Il a été suggéré que la combinaison de l'accélérométrie et de la fréquence cardiaque associée à l'utilisation de modèles branchés (avec plus ou moins de poids pour chacune des estimations de DEAP selon l'intensité de l'activité physique) donne une estimation plus fiable et plus précise de la DEAP. Cette approche, mise en œuvre par l'Actiheart, n'a cependant pas été validée en conditions de vie libre. Le premier objectif de ce travail de thèse a donc été de valider l'Actiheart par rapport à l'EDM chez 35 sujets de poids et de niveaux d'activité physique variés ayant participé à l'étude LIPOX 1/ en conditions initiales, 2/ après une intervention sur l'activité physique (un mois de désentraînement chez les actifs, huit semaines d'entraînement chez les sédentaires).

Nous montrons que l'estimation de la DEAP par l'Actiheart avec les équations de groupe proposées par le constructeur est meilleure que celles obtenues à partir de l'accélérométrie ou de la fréquence cardiaque utilisées seules. L'agrément des estimations avec la mesure en EDM est bon (coefficient de corrélation intra-classe, ICC, de 0,60 versus 0,24 pour la fréquence cardiaque, 0,45 pour l'accélérométrie), sans biais fixe ou proportionnel significatif. Ces estimations expliquent 38 % de la variance de la DEAP avec toutefois des limites d'agrément élevées. L'individualisation par un test d'effort de la relation entre la fréquence cardiaque et la DEAP améliore sensiblement la précision des estimations (ICC à 0,84 ; 72 % de la variance de la DEAP expliquée), avec une réduction de moitié du biais et des limites d'agrément. Contrastant avec la faible précision des estimations utilisant les équations de groupe, les estimations reposant sur une individualisation de la relation entre la fréquence cardiaque et la DEAP permettent une estimation raisonnablement précise des changements de DEAP induits par l'intervention avec un ICC de 0,62. D'une façon générale, l'estimation de la DEAP par l'Actiheart est meilleure pour les sujets sédentaires que pour les sujets actifs aussi bien en basal qu'au

cours de l'intervention. Un deuxième protocole reposant sur des activités standardisées réalisées en conditions de laboratoire (protocole SVELTE) nous a permis de montrer que ceci est expliqué par une estimation moins précise et moins fiable de la DEAP liée aux activités de forte intensité et des activités non ambulatoires (vélo, port de charge).

L'adiponectine est une hormone du tissu adipeux dont les effets anti-inflammatoires, anti-athérogéniques et régulateurs de l'homéostasie glucidique ont été suggérés. Il existe différentes formes d'adiponectine, la forme de haut poids moléculaire (HMW) étant admise comme la forme métaboliquement active. La sécrétion de l'adiponectine est diminuée dans l'obésité et dans différentes situations d'insulino-résistance. Les effets de l'activité physique sont en revanche discutés, avec des résultats contradictoires dans la littérature. Nous avons fait l'hypothèse que ceci était lié à une mauvaise prise en compte des variations de poids et de masse grasse dans les protocoles d'intervention. Une autre question a trait à la non prise en compte des différentes formes circulantes. Le second objectif de ce travail de thèse a donc été d'évaluer l'effet d'une activité physique bien caractérisée et d'une intervention avec contrôle du poids (protocole LIPOX) sur les taux plasmatiques d'adiponectine et ses différentes formes circulantes. L'expression des ARNm de l'adiponectine et de ses récepteurs a été mesurée à partir de micro-biopsies de tissus musculaire et adipeux. A l'état basal, des valeurs plus basses ont été mesurées chez les sujets actifs de poids normal par rapport aux sujets sédentaires de poids normal ( $p < 0,03$ ). Pour les sujets en surpoids, comme attendu, les taux d'adiponectine totale et HMW étaient plus bas à l'état initial que chez les sujets de poids normal et de même niveau d'activité physique. Les concentrations plasmatiques d'adiponectine totale et HMW sont significativement diminuées après un entraînement chez des sujets sédentaires ( $p = 0,05$  pour les sujets de poids normal et  $p = 0,02$  pour les sujets en surpoids) et augmentées après un désentraînement pour les sujets actifs ( $p = 0,05$ ). Nous montrons qu'indépendamment des effets de l'activité physique sur l'indice de masse corporelle, les taux circulants d'adiponectine HMW sont associés négativement avec la DEAP ( $p < 0,04$ ) et avec la capacité maximale aérobie ( $p < 0,001$ ). Ces variations ne sont pas expliquées par des variations significatives de l'expression des gènes de l'adiponectine dans le tissu adipeux ou dans le muscle, ni de celles de ses récepteurs musculaires.

Notre travail montre un bon niveau de concordance entre la DEAP estimée par l'Actiheart et l'EDM chez des sujets de poids et de niveau d'activité physique variables. Une individualisation de la relation entre la fréquence cardiaque et la DEAP est nécessaire pour une estimation fiable de la DEAP au niveau individuel et pour évaluer des changements de DEAP tels qu'induits par une intervention. A la lueur de nos données de laboratoire, il apparaît qu'une amélioration de la précision de la mesure de la DEAP en conditions de vie libre passe par une individualisation des équations selon le type d'activité. La reconnaissance des activités devrait être possible grâce à l'utilisation de nouveaux capteurs associant accéléromètres, magnétomètres et gyroscopes et de nouveaux modèles mathématiques. Notre travail confirme par ailleurs que la non prise en compte des variations pondérales en

rapport avec l'activité physique explique en partie les résultats contradictoires de la littérature. Nous montrons que l'adiponectine HMW est associée négativement à la variation du niveau d'activité physique. D'autres travaux sont cependant nécessaires pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette modulation de l'adiponectine plasmatique qui ne semble pas liée à des variations de synthèse dans le tissu adipeux ou musculaire.

**Mots clés :**

Activité physique, Inactivité physique, Mesure de l'activité physique, Actiheart, Eau doublement marquée, Accélérométrie, Fréquence cardiaque, Calorimétrie indirecte, Adiponectine, Adiponectine de haut poids moléculaire

## Remerciements :

Ce travail de thèse n'aurait pas pu voir le jour sans la contribution de plusieurs personnes que je tiens à remercier :

Madame le Professeur Chantal Simon et Madame le Professeur Emmanuelle Canet-Soulas pour votre encadrement, votre présence, pour m'avoir permis d'aller au bout de ce travail et pour avoir assuré mon financement tout au long de ces 3 ans ;

Madame le Professeur Martine Laville pour avoir accepté d'être la présidente de mon jury de thèse et pour m'avoir permis de fréquenter le CRNH pour mener à bien le recrutement des sujets de l'étude SVELTE ;

Madame le Docteur Nicole Fellmann pour avoir accepté d'évaluer ma thèse que ce soit à mi parcours et à son terme ;

Monsieur le Professeur Jean-Louis Gendrault et Monsieur le Docteur Bogdan Galusca, pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse ;

Monsieur le Docteur Hubert Vidal pour votre accueil au sein du laboratoire CarMen et pour votre attitude positive qui permet de garder le cap ;

Julien Dugas et Romain Casey pour votre aide précieuse, à chaque fois que j'en ai eu besoin, en statistiques et en programmation sur le logiciel SAS ;

Stéphane Blanc, François Criscuolo, Iman Momken, Nane Copin et Edwina Antoun pour m'avoir accueilli, encadré et aidé dans mes expérimentations menées à Strasbourg ;

Pierre Jallon et Florence Gris pour votre travail sur la reconnaissance des activités à partir de l'Actiheart et du MotionPOD ;

Christophe Hautier pour m'avoir proposé cette collaboration avec Emmanuelle Canet-Soulas et permis d'effectuer une thèse dans la thématique activité physique/santé ;

Vincent Pialoux pour m'avoir aidé à comprendre le stress oxydatif et pour l'évaluation de mon travail lors de mon comité de suivi de thèse ;

Etienne Lefai et Vanessa Euthine pour votre aide dans ma rédaction et pour les dosages d'expression génique ;

Jocelyne Draï pour avoir effectué les différents dosages d'adiponectine ;

Muriel Bourdin, Sylvie Normand et Colin Fantin, avec qui j'ai eu la chance d'effectuer les expérimentations de l'étude SVELTE, merci pour votre soutien à tous les trois ;

Toute l'équipe de la Fondation Rhône-Alpes Futur pour votre gentillesse et pour les bons rapports que nous avons eus ;

Toute l'équipe du CRNH pour votre disponibilité, pour votre aide dans mes manips et pour avoir subi sans vous plaindre les aléas du recrutement de l'étude SVELTE ;

Tous les membres du laboratoire CarMeN basés à Lyon Sud auprès de qui j'ai pu réaliser cette thèse ;

Les colocataires officiels de mon bureau dont j'ai pu profiter de l'expérience dans des domaines très différents allant de la biochimie à la confection de la mayonnaise : Kevin, Joffrey et Alexis, auxquels j'ajoute les officieux Julien, Nadir, Fanny, Roméo, Pierre et Colin ;

Alexis, Audrey, Colin, Etienne, Kevin, Joffrey, Julien, Luciano, Marie-Agnès, Maud et Romain pour avoir accepté de participer à l'étude ou aux premiers tests de l'étude SVELTE et de nous avoir permis d'atteindre le nombre de sujets requis ;

Tous mes amis, mes partenaires de tennis et mes coéquipiers de basket qui m'ont permis de me changer les idées ;

Mes parents et mes frères, pour votre soutien tout au long de ma thèse ;

Arthur, pour m'avoir permis sans le vouloir de prendre du recul par rapport à ma thèse et m'avoir détendu à un moment qui aurait dû être anxiogène ;

Et enfin Astrid, pour tout ce que tu m'apportes chaque jour, pour ta présence, ton soutien et ton investissement pour m'aider à terminer cette thèse avant et après la naissance d'Arthur.

Ce travail de thèse a fait l'objet de plusieurs articles :

Clément Villars, Julien Dugas, Edwina Antoun, Iman Momken, Dale A. Schoeller, Hubert Roth, Anne-Clémence Maingon, Stéphane Blanc et Chantal Simon, Validity of Actiheart to measure free-living physical activity energy expenditure in young adults. Article soumis au American Journal of Clinical Nutrition.

Pierre Jallon, Florence Gris, Abbas Ataya, Clément Villars, et Chantal Simon, Graph based method for physical activity estimation with inertial sensor signals. Article soumis le 29 juillet 2011 au journal IEEE Transactions on Biomedical Engineering.

Clément Villars *et al.*, Under body weight clamp, serum adiponectin is inversely associated with physical activity. Article en préparation.

Edwina Antoun, Iman Momken, Audrey Bergouignan, Clément Villars, Carine Platat, Dale A. Schoeller, Stéphane Blanc, et Chantal Simon, The [1-13C]acetate recovery factor to correct tracer-derived dietary fat oxidation is lower in overweight insulin-resistant subjects. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2010. 5: p. e173-e179.

## Liste des abréviations :

8-OHdG	8-hydroxy-2'-déoxyguanosine
ACC	Acétyl-CoA carboxylase
ACC 2	Acétyl-CoA carboxylase 2
ACRP30	Adipocyte complement-related protein of 30 kDa
adiponectineE	Adiponectine entière
adiponectineG	Adiponectine globulaire
AdipoR	Récepteurs à l'adiponectine
AdipoR1	Récepteur 1 à l'adiponectine
AdipoR2	Récepteur 2 à l'adiponectine
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADNc	ADN complémentaire
ADP	Adénosine diphosphate
AMP	Adénosine monophosphate
AMPK	5'AMP-activated kinase
AP	Activité physique
APPL1	Adaptor protein containing Pleckstrin homology domain, Phosphotyrosine domain and Leucine Zipper motif 1
APPL2	Adaptor protein containing Pleckstrin homology domain, Phosphotyrosine domain and Leucine Zipper motif 2
ARN	Acide ribonucléique
ARNi	ARN interférent
ARNm	ARN messenger
ATP	Adénosine triphosphate
bHLH	Basic helix loop helix
bHLHB2	bHLH de classe B2
bHLHB3	bHLH de classe B3
CaMKK $\beta$	Protéine kinase kinase calmoduline-dépendante $\beta$
CoA	Coenzyme A
Cpm	Coups par minute (unité de l'accéléromètre)
CPT1	Carnitine palmitotransférase 1
CREB	cAMP response binding protein
CRNH	Centre de recherche en nutrition humaine
CRP	Protéine C-réactive
CSTS	Cross-sectional time series
CV	Coefficient de variation
DEAP	Dépense énergétique liée à l'activité physique
DER	Dépense énergétique de repos
DET	Dépense énergétique totale
DNPH	2,4-dinitrophénylhydrazine

DsBA-L	Disulfide bond A oxidoreductase-like protein
ECG	Electrocardiogramme
EDM	Eau doublement marquée
ELISA	Enzyme-linked immuno-sorbent assay
Ero1-L $\alpha$	Endoplasmic reticulum membrane-associated oxido-reductase-L $\alpha$
ERp44	Endoplasmic reticulum p44
FC	Fréquence cardiaque
FCaS	FC au dessus du sommeil
FC max	FC maximale
FCS	FC de sommeil
FOXO1	Forkhead box factor 1
FOXO3a	Forkhead box factor 3a
G_Brage1	Modèle d'estimation de groupe de la DEAP de l'Actiheart (Brage <i>et al.</i> 2005)
G_Brage2	Modèle d'estimation de groupe de la DEAP de l'Actiheart (Crouter <i>et al.</i> 2008)
G_JAP07	Modèle d'estimation de groupe de la DEAP de l'Actiheart (Brage <i>et al.</i> 2007)
HMW	Haut poids moléculaire
HPRT	Hypoxanthine-guanine phospho ribosyl transferase
I_Quad	Modèle d'estimation de la DEAP de l'Actiheart individualisé par régression quadratique sur un test d'effort
I_Step	Modèle d'estimation de la DEAP de l'Actiheart individualisé par steptest
IBI	Intervalle entre deux battements cardiaques
ICC	Coefficient de corrélation intra-classe
IGF	Insulin growth factor
IGFBP-3	IGF-1 binding protein 3
IL-18	Interleukine 18
IL-1 $\beta$	Interleukine 1 $\beta$
IL-6	Interleukine 6
IMC	Indice de masse corporelle
kNN	Méthode de classification des activités par le plus proche voisin de k
LBMH	Laboratoire de biomécanique et mécanique humaine
LMW	Faible poids moléculaire
MAPE	Mean absolute percentage error
MARS	Multivariate adaptive regression splines
MCP-1	Monocyte chemotactic protein-1
MDA	Malondialdéhyde
METs	Equivalents métaboliques
MMW	Poids moléculaire moyen
MO25	Mouse protein 25
MOSPA	MONICA Optional Study of Physical Activity
MYOD1	Myogenic differentiation 1
MYOG	Myogénine

NAP	Niveau d'activité physique
NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
NF- $\kappa$ B	TNF $\alpha$ -induced nuclear factor $\kappa$ B
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
OPD	O-phénylènediamine
p38MAPK	p38 protéine kinase mitogène activée
PBS	Tampon phosphate salin
PGC-1 $\alpha$	PPAR $\gamma$ coactivateur 1 $\alpha$
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor
PPAR $\alpha$	Peroxisome proliferator-activated receptor $\alpha$
PPAR $\beta$	Peroxisome proliferator-activated receptor $\beta$
PPAR $\gamma$	Peroxisome proliferator-activated receptor $\gamma$
PPRE	Elément de réponse au PPAR
Q <sub>r</sub>	Quotient respiratoire
RE	Réticulum endoplasmique
RIA	Test radio-immunologique
RMSE	Root mean square error
ROMs	Métabolites réactifs de l'oxygène
RT qPCR	Reverse transcription quantitative polymerase chain reaction
RXR	Récepteur rétinoïde X
S1P	Sphingosine 1 phosphate
SIRT1	Situin 1
SPTLC	Serine palmitoyltransferase, long chain
SPTLC1	SPTLC base subunit 1
SPTLC2	SPTLC base subunit 2
SREBP1c	Sterol regulatory element binding protein 1c
TBA	Acide thiobarbiturique
TBARS	TBA reactive substances
TBP	TATA box binding protein
TMB	3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor $\alpha$
UCP3	Uncoupling protein 3
VCO <sub>2</sub>	Production de dioxyde de carbone
VO <sub>2</sub>	Consommation d'oxygène
VO <sub>2</sub> max	VO <sub>2</sub> maximale



## Table des matières :

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre 1 : les méthodes de mesure de l'activité physique .....</b>	<b>5</b>
1. Caractéristiques de la mesure objective de l'activité physique en conditions de vie libre .....	8
1.1. Définition de l'activité physique et de ses composantes.....	8
1.2. La mesure de référence de la dépense énergétique liée à l'Activité physique .....	9
1.2.1. Quelques définitions et rappels .....	9
1.2.2. Principes de la calorimétrie indirecte .....	10
1.2.3. Les systèmes de calorimétrie indirecte à circuits ouverts ventilés.....	11
1.2.3.1. La chambre calorimétrique .....	11
1.2.3.2. Les calorimètres indirects connectés à un canopy .....	12
1.2.4. Les systèmes de calorimétrie indirecte à circuits ouverts non ventilés .....	12
1.2.5. Les systèmes de calorimétrie indirecte cycle à cycle.....	13
1.2.6. La technique de l'eau doublement marquée.....	14
1.2.7. Conclusion .....	16
1.3. Caractéristiques d'un outil de mesure idéal de l'activité physique .....	16
1.4. Validation générale des outils de mesure de l'activité physique.....	17
1.4.1. Les variables mesurées.....	17
1.4.2. La validation en laboratoire .....	18
1.4.2.1. Avantages et inconvénients de la validation en laboratoire .....	18
1.4.2.2. Les différentes activités à prendre en compte .....	18
1.4.2.3. Précautions d'utilisation de la calorimétrie indirecte.....	20
1.4.3. La validation en conditions de vie libre.....	20
1.4.4. Les paramètres de la validation .....	20
2. Les outils de mesure objective de l'activité physique en conditions de vie libre.....	22
2.1. Les mesures physiologiques .....	22
2.1.1. Principe de la mesure de fréquence cardiaque .....	22
2.1.2. Estimation de la dépense énergétique à partir de la fréquence cardiaque ..	23
2.1.2.1. La méthode du « Flex point ».....	24
2.1.2.2. L'utilisation de l'individualisation des calculs de la dépense énergétique par la mesure de la VO <sub>2</sub> est-elle nécessaire ?.....	25
2.1.2.3. Les facteurs limitant l'utilisation de la fréquence cardiaque pour mesurer la dépense énergétique .....	26
2.2. Les compteurs de mouvements .....	26
2.2.1. Le podomètre .....	26

2.2.1.1.	Principe général.....	26
2.2.1.2.	Les différentes technologies .....	27
2.2.1.3.	Validation du podomètre .....	27
2.2.1.4.	Intérêts du podomètre.....	28
2.2.2.	L'accéléromètre.....	28
2.2.2.1.	Principe général.....	29
2.2.2.2.	Principe du capteur piézoélectrique .....	29
2.2.2.3.	Les différentes technologies d'accélérométrie.....	30
2.2.2.4.	Le « coup » ou « count » .....	31
2.2.2.5.	Les calculs de dépense énergétique .....	31
3.	Les nouvelles pistes de mesure de l'activité physique .....	34
3.1.	Combinaison des mesures physiologiques avec les compteurs de mouvements 34	
3.1.1.	Combinaison de la fréquence cardiaque et de l'accélérométrie : l'Actiheart34	
3.1.2.	Combinaison de l'accéléromètre avec la température et la résistance cutanée : l'Armband .....	36
3.1.3.	Conclusion .....	37
3.2.	Utiliser les outils existants avec des modèles plus complexes .....	37
3.3.	Développement de nouveaux accéléromètres et reconnaissance des activités physiques.....	38
3.3.1.	Les accéléromètres piézo-résistifs et capacitifs.....	38
3.3.2.	La reconnaissance des activités physiques .....	39
3.3.2.1.	Le découpage du signal en fenêtres.....	40
3.3.2.2.	Choix des caractéristiques recherchées dans le signal .....	40
3.3.2.3.	Les algorithmes de classification.....	41
3.3.2.4.	Conclusion .....	43
4.	Conclusion sur la mesure de l'activité physique .....	45
<b>Chapitre 2 : Adiponectine et Activité Physique .....</b>		<b>47</b>
1.	L'adiponectine.....	50
1.1.	Structure de l'adiponectine .....	50
1.2.	Synthèse, sécrétion et régulation de l'adiponectine .....	51
1.2.1.	Expression et régulation du gène de l'adiponectine.....	52
1.2.1.1.	Le promoteur du gène de l'adiponectine .....	52
1.2.1.2.	Augmentation de l'expression par les facteurs de transcription.....	52
1.2.1.3.	Inhibition de l'expression par les facteurs de transcription .....	53
1.2.1.4.	Inhibition de l'expression par les cytokines pro-inflammatoires .....	53
1.2.2.	Régulation post-transcriptionnelle de l'adiponectine .....	54
1.2.3.	Régulation de l'adiponectine circulante .....	55

1.3.	Les récepteurs de l'adiponectine .....	55
1.4.	Les voies de signalisation de l'adiponectine .....	57
1.4.1.	L'AMPK .....	57
1.4.1.1.	Activation de l'AMPK.....	58
1.4.1.2.	Les cibles de l'AMPK.....	58
1.4.1.3.	Action de l'adiponectine sur l'AMPK.....	59
1.4.1.4.	La cascade de signalisation de l'AMPK.....	60
1.4.2.	Les PPARs.....	60
1.4.2.1.	Activation des PPARs.....	61
1.4.2.2.	Actions des PPARs .....	61
1.4.2.3.	Action de l'adiponectine sur PPAR $\alpha$ .....	62
1.4.3.	Les céramides .....	62
1.4.4.	NF- $\kappa$ B .....	63
1.5.	Activité biologique de l'adiponectine.....	63
1.5.1.	Actions de l'adiponectine .....	63
1.5.2.	La sensibilité à l'adiponectine .....	66
1.6.	Méthodes d'exploration de l'adiponectine.....	67
1.6.1.	Mesure de l'adiponectine plasmatique .....	67
1.6.2.	Mesure tissulaire de l'adiponectine et de ses récepteurs .....	68
2.	Relations entre l'activité physique et l'adiponectine .....	69
2.1.	Les protocoles utilisés .....	69
2.2.	Effets de l'entraînement sur l'adiponectine plasmatique .....	72
2.3.	Effets de l'entraînement sur l'adiponectine tissulaire .....	74
2.4.	Effets de l'entraînement sur les récepteurs de l'adiponectine.....	74
2.5.	Synthèse et hypothèses .....	75
3.	Conclusion sur les liens entre l'activité physique et l'adiponectine .....	77
<b>Chapitre 3 : Protocoles expérimentaux et Méthodes d'analyse .....</b>		<b>79</b>
1.	Présentation des hypothèses de travail et introduction des deux populations d'étude .....	81
1.1.	Hypothèses de travail.....	81
1.1.1.	Mesure de l'activité physique : validation de l'Actiheart .....	81
1.1.2.	Mesure d'un paramètre biologique : l'adiponectine .....	82
1.2.	Populations d'étude .....	82
2.	Etude LIPOX.....	83
2.1.	Population d'étude et protocole expérimental .....	83

2.1.1.	Population d'étude.....	83
2.1.2.	La phase de pré-inclusion.....	83
2.1.3.	Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	84
2.1.4.	Le protocole expérimental .....	84
2.1.4.1.	L'intervention .....	84
2.1.4.2.	Le maintien du poids.....	85
2.1.4.3.	Prélèvements et tests biologiques.....	85
2.2.	Données anthropométriques et composition corporelle .....	86
2.3.	Evaluation de la capacité physique .....	86
2.4.	Evaluation du bilan énergétique .....	87
2.4.1.	La dépense énergétique totale .....	87
2.4.2.	La dépense énergétique de repos.....	87
2.4.3.	La dépense énergétique liée à l'activité physique .....	88
2.5.	Estimation de la DEAP avec l'Actiheart et le RT3 .....	88
2.5.1.	Les données enregistrées.....	88
2.5.2.	Utilisation des carnets d'activité .....	89
2.5.3.	Traitement des données .....	89
2.5.4.	Equations de dépense énergétique utilisées .....	89
2.6.	Paramètres métaboliques plasmatiques et tissulaires .....	90
2.6.1.	Paramètres métaboliques d'intérêt.....	90
2.6.2.	Adiponectine plasmatique .....	90
2.6.3.	Adiponectine tissulaire.....	91
2.6.4.	Les marqueurs plasmatiques de l'Inflammation.....	91
2.6.4.1.	Le sTNF RI .....	91
2.6.4.2.	L'IL-1 $\beta$ .....	92
2.6.4.3.	L'IL-6 .....	92
2.6.4.4.	La visfatine.....	93
2.6.4.5.	La lipocaline.....	93
2.6.5.	Les marqueurs plasmatiques et tissulaires du stress oxydatif.....	93
2.6.6.	L'expression des gènes tissulaires.....	94
3.	Etude SVELTE.....	96
3.1.	Population d'étude et protocole expérimental .....	96
3.1.1.	Population de l'étude .....	96
3.1.2.	Les critères d'inclusion et d'exclusion.....	97
3.1.3.	Le protocole expérimental .....	97
3.1.3.1.	La visite d'inclusion .....	98
3.1.3.2.	Enregistrement de la fréquence cardiaque nocturne.....	100
3.1.3.3.	La demi-journée comprenant les activités physiques .....	100
3.2.	Evaluation de la DEAP par la calorimétrie indirecte .....	101

3.2.1.	La chaîne de mesure de calorimétrie indirecte .....	101
3.2.2.	Les mesures effectuées .....	102
3.2.3.	L'azoturie .....	102
3.2.4.	Calculs de dépense énergétique .....	102
3.3.	Evaluation de la dépense énergétique à l'aide de l'Actiheart .....	103
3.3.1.	Traitement des données .....	103
3.3.1.1.	Evaluation de la fréquence cardiaque de sommeil.....	103
3.3.1.2.	Validation des données du steptest.....	103
3.3.1.3.	Exportation des données de l'Actiheart.....	103
3.3.1.4.	Traitement des données avec le logiciel SAS .....	104
3.3.2.	Calculs de la dépense énergétique de chaque activité.....	104
4.	Evaluation de l'activité physique à l'aide de l'Actiheart .....	105
4.1.	Descriptif de l'appareil .....	105
4.1.1.	Capteur accélérométrique de l'Actiheart .....	105
4.1.2.	Capteur électrocardiographique de l'Actiheart .....	106
4.2.	Procédures et modalités d'enregistrement des données.....	106
4.2.1.	Test de signal.....	106
4.2.2.	Enregistrements « Short term » et « Long term » .....	106
4.2.3.	Steptest .....	107
4.2.4.	Exportation des données .....	108
4.3.	Prétraitement, vérification et validation des données en vue de leur analyse ..	108
4.3.1.	Nettoyage des données .....	108
4.3.2.	Estimation de la fréquence cardiaque de sommeil .....	109
4.4.	Estimation de la dépense énergétique liée à l'activité physique.....	109
4.4.1.	Le modèle branché de Brage.....	109
4.4.2.	Utilisation du modèle branché avec différents modèles d'ajustement .....	112
4.4.2.1.	Equations de groupe .....	112
4.4.2.2.	Equations individualisées .....	114
5.	La mesure de l'adiponectine .....	115
5.1.	Mesure de l'adiponectine plasmatique et de ses différentes fractions .....	115
5.1.1.	Dosage de l'adiponectine HMW par le kit Millipore .....	115
5.1.2.	Mesure de l'adiponectine totale par le kit R&D .....	116
5.1.3.	Mesure de l'adiponectine totale et de ses isoformes par le kit Bühlmann .	117
5.2.	Mesure de l'adiponectine tissulaire et de ses récepteurs .....	119
5.2.1.	Extraction des ARN .....	119
5.2.2.	Transcription des ARN en ADNc (Reverse Transcription) .....	120
5.2.3.	Dosage de l'adiponectine par qPCR .....	121

6.	Les marqueurs plasmatiques de l'Inflammation (étude LIPOX) .....	122
6.1.	Mesure du sTNF RI.....	122
6.2.	Mesure de l'IL-1 $\beta$ .....	123
6.3.	Mesure de l'IL-6.....	124
6.4.	Mesure de la visfatine .....	125
6.5.	Mesure de la lipocaline .....	125
7.	Les marqueurs plasmatiques et tissulaires du stress oxydatif (étude LIPOX) .....	127
7.1.	Mesures plasmatiques .....	127
7.1.1.	Mesure de l'efficacité de la barrière antioxydante.....	127
7.1.2.	Mesure des métabolites réactifs de l'oxygène .....	128
7.1.3.	Mesure de la 8-OHdG.....	129
7.2.	Mesures tissulaires.....	130
7.2.1.	Les MDA-TBARS.....	130
7.2.2.	Les protéines carbonylées.....	130
8.	Méthodes d'analyse des résultats et statistiques .....	132
8.1.	Validation des données d'estimation de la DEAP par l'Actiheart .....	132
8.1.1.	Comparaison de l'Actiheart avec l'eau doublement marquée en conditions de vie libre sur 10 jours (étude LIPOX).....	132
8.1.1.1.	Description de la population étudiée.....	132
8.1.1.2.	Les modèles de calcul utilisés .....	132
8.1.1.3.	Les analyses statistiques effectuées .....	133
8.1.2.	Validation des données d'estimation de la DEAP par Actiheart en comparaison avec la calorimétrie indirecte pour une série d'épreuve (étude SVELTE).....	135
8.1.2.1.	Description de la population étudiée.....	135
8.1.2.2.	Les variables utilisées .....	135
8.1.2.3.	Les modèles de calcul utilisés .....	135
8.1.2.4.	Les analyses statistiques effectuées .....	135
8.2.	Analyses statistiques des données biologiques de l'étude de l'adiponectine ....	136
8.2.1.	Description de la population étudiée.....	136
8.2.2.	Adiponectine plasmatique et tissulaire .....	136
8.2.2.1.	Analyse des données basales.....	136
8.2.2.2.	Analyse des données avant et après intervention.....	137
8.2.3.	Corrélations entre l'adiponectine et l'activité physique.....	137
8.2.4.	Corrélations entre l'adiponectine et les paramètres sanguins ou tissulaires dosés.....	137
9.	Résumé des deux protocoles de recherche.....	138

<b>Chapitre 4 : Résultats</b> .....	<b>139</b>
1. Mesure de l'activité physique avec l'Actiheart.....	141
1.1. Validation des données d'estimation de la dépense énergétique par l'Actiheart en comparaison avec l'eau doublement marquée sur 10 jours (étude LIPOX) ..	141
1.1.1. Descriptif des sujets .....	141
1.1.2. Données enregistrées par l'Actiheart et le RT3 .....	142
1.1.3. DEAP estimée par l'Actiheart en basal chez tous les sujets.....	142
1.1.3.1. Choix du modèle de groupe de référence .....	143
1.1.3.2. Intérêt de la combinaison de la fréquence cardiaque et de l'accélérométrie par rapport à l'utilisation de ces techniques seules dans les modèles de groupe .....	143
1.1.3.3. Intérêt de la prise en compte du stress dans les modèles de groupe combinés .....	145
1.1.3.4. Intérêt de l'individualisation pour le calcul de la DEAP .....	146
1.1.4. Effets de l'intervention.....	150
1.1.4.1. Effet de l'intervention sur la DEAP de tous les sujets.....	150
1.1.4.2. Effet de l'intervention sur la DEAP des sujets actifs ou sédentaires ....	152
1.1.5. Discussion.....	152
1.2. Validation des données d'estimation de la DEAP par l'Actiheart en comparaison avec la calorimétrie indirecte en circuit ouvert pour une série d'épreuve (étude SVELTE) .....	157
1.2.1. Descriptif des sujets .....	157
1.2.2. Comparaison des modèles de l'Actiheart et du RT3 avec la calorimétrie indirecte .....	157
1.2.2.1. Intérêt de l'Actiheart par rapport à l'accélérométrie .....	158
1.2.2.2. Intérêt de l'individualisation par steptest.....	159
1.2.2.3. Quels sont les activités dont la dépense énergétique est mal évaluée par l'Actiheart ? .....	161
1.2.3. Discussion.....	162
2. L'adiponectine.....	164
2.1. Effets du niveau d'activité physique sur l'adiponectine .....	164
2.1.1. Caractéristiques des sujets.....	164
2.1.2. Valeurs basales d'adiponectine.....	165
2.1.3. Corrélations avec le niveau d'activité physique et la VO <sub>2</sub> max.....	165
2.1.4. Corrélations avec les paramètres métaboliques, l'insuline, le stress oxydatif et l'inflammation. ....	167
2.2. Effets de l'intervention sur l'adiponectine .....	168
2.2.1. Variation des valeurs de l'adiponectine avec l'intervention .....	169

2.2.2.	Corrélations avec les variations du niveau d'activité physique et de la VO <sub>2</sub> max.....	170
2.2.3.	Corrélations avec les variations des paramètres métaboliques et de l'insuline .....	171
2.2.4.	Corrélations avec les variations d'inflammation et de stress oxydatif .....	172
2.3.	Discussion .....	173
<b>Chapitre 5 : Discussion générale.....</b>		<b>179</b>
1.	La mesure de l'activité physique : l'Actiheart.....	182
1.1.	Est-il possible d'améliorer l'Actiheart ? .....	182
1.1.1.	Par une modification du dispositif .....	183
1.1.2.	Par l'application de nouveaux modèles pour estimer la DEAP .....	184
1.1.2.1.	Les modèles utilisés dans la littérature .....	184
1.1.2.2.	Utilisation de nos données d'étude pour améliorer les modèles.....	185
1.2.	Où est l'Actiheart par rapport à ses concurrents ? .....	189
1.3.	Quel est l'avenir de la mesure de l'activité physique ?.....	190
1.3.1.	Objectifs et résumé de l'article de classification à partir des données accélérométriques du MotionPOD .....	191
1.3.2.	Contribution de cet article à la classification des activités par l'accélérométrie .....	192
2.	L'activité physique et la santé.....	195
2.1.	Caractéristiques de l'activité physique et de l'adiponectine .....	195
2.2.	Effets de l'activité physique sur l'adiponectine .....	197
2.2.1.	Effets de l'activité physique sur les niveaux d'adiponectine plasmatique ..	197
2.2.2.	Effets de l'activité physique sur la production d'adiponectine .....	197
2.2.3.	Effets de l'activité physique sur l'utilisation de l'adiponectine .....	199
3.	Conclusion .....	202
<b>Bibliographie .....</b>		<b>205</b>
<b>Annexes.....</b>		<b>223</b>
1.	Article : Validity of Actiheart to measure free-living physical activity energy expenditure in young adults. ....	225
2.	Article : Graph based method for physical activity estimation with inertial sensor signals.....	251
3.	Article : The [1-13C]acetate recovery factor to correct tracer-derived dietary fat oxidation is lower in overweight insulin-resistant subjects.....	263

# INTRODUCTION



Il est aujourd'hui estimé que dans le monde, 6 décès sur 10 sont liés à des maladies non transmissibles à savoir les maladies cardio-vasculaires, le diabète et le cancer. Ces maladies ont pour principaux facteurs de risque l'hypertension, une glycémie élevée et une surcharge pondérale. La sédentarité progresse dans bon nombre de pays à cause de la mondialisation et de l'urbanisation. La sédentarité a une incidence majeure sur la prévalence de ces maladies non transmissibles à travers leurs facteurs de risque et la santé générale des populations [1]. Elle est considérée comme le quatrième facteur de risque de mortalité (6 % des décès) à l'échelle mondiale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Il est donc primordial de lutter contre la sédentarité et de promouvoir la pratique d'activités physiques.

Ce constat n'est pas une préoccupation récente. Des « Anciens » comme Hippocrate (V<sup>e</sup> siècle avant Jésus Christ) et Galien (II<sup>e</sup> siècle après Jésus Christ) ont relaté que l'inactivité physique était néfaste pour la santé. Toutefois, le début de la recherche moderne sur les liens entre l'activité physique (AP) et la santé de l'individu peut être attribué aux travaux de l'équipe du Professeur Morris dès 1949 sur les liens entre l'AP et les pathologies cardio-vasculaires [2]. Morris *et al.* écrivirent alors que ces pathologies étaient moins développées chez des personnes ayant une activité professionnelle physiquement active par rapport à des personnes ayant une profession sédentaire [3]. A partir de ce constat, l'AP s'est retrouvée au cœur des enjeux de lutte contre diverses pathologies et son intérêt est aujourd'hui majeur au sein des études de santé publique.

Les avancées de la recherche ont permis à l'OMS d'effectuer puis de préciser des recommandations d'AP pour la santé. En 2010, l'OMS propose deux niveaux de recommandations. Le premier est le minimum à faire pour améliorer l'endurance cardio-respiratoire, la force musculaire et l'état osseux pour réduire le risque d'apparition de maladies non transmissibles. Il est conseillé de pratiquer dans la semaine 150 min d'activités d'intensité modérée ou 75 min d'activités d'intensité soutenue. Le second niveau permet de retirer des bénéfices supplémentaires sur la santé. Il correspond au double du premier niveau. Ces recommandations restent très générales. Elles dérivent d'une utilisation massive des questionnaires dans les études épidémiologiques. Afin de préciser cette relation dans le but de lutter contre l'obésité et la sédentarité, il est nécessaire de disposer d'outils de mesure précis de l'AP.

Parallèlement à la mesure de l'AP, la santé peut également être évaluée de manière globale ou à travers des marqueurs biologiques dont les valeurs hors norme peuvent être des témoins de pathologies. L'adiponectine est une hormone du tissu adipeux découverte récemment. Elle a la particularité d'être diminuée chez les sujets obèses. Cette hormone a des effets anti-inflammatoires et anti-athérogéniques, elle favorise la sensibilité à l'insuline et a un rôle important dans l'homéostasie énergétique. Contrairement à l'hypothèse formulée initialement dans la littérature, les effets du niveau d'AP sur les concentrations plasmatiques d'adiponectine restent controversés. Dans les différentes études, les effets propres à une modification de l'AP lors d'une intervention (sans modification de poids) n'ont

pas été clarifiés et l'AP a été définie de façon globale. La compréhension de ce lien peut se faire à partir d'une mesure précise de l'adiponectine d'une part (de ses différentes formes au niveau du plasma ou de l'expression de ses gènes), de celle de l'AP d'autre part et d'un protocole d'intervention où l'AP varie avec un poids stable.

Les objectifs de ce travail de thèse ont été dans un premier temps de valider un outil de mesure de l'AP, l'Actiheart, et dans un second temps de montrer les effets de l'AP sur un paramètre biologique, l'adiponectine. Ils ont été réalisés à partir d'un protocole clinique chez l'homme présentant une intervention sur l'AP. Un deuxième projet de recherche chez l'homme a été utilisé pour compléter la validation de l'Actiheart.

Cette thèse est composée de 5 chapitres. Le premier est consacré à la mesure de l'AP. Les différentes techniques de mesure et de validation y sont présentées. Le deuxième chapitre est focalisé sur l'adiponectine et ses variations controversées avec l'AP. Les matériels et méthodes utilisés dans ce travail font l'objet du Chapitre 3. Les différentes études ou expérimentations ainsi que le traitement des données y sont détaillés. Le Chapitre 4 rassemble les résultats séparés en deux parties. La première concerne la validation de l'Actiheart alors que la seconde cible les variations de l'adiponectine avec l'AP. Enfin, le dernier chapitre est le chapitre de discussion générale.

# CHAPITRE 1 :

## LES METHODES DE MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE



La relation entre l'AP et la santé est aujourd'hui bien documentée dans la littérature. En effet, il a été montré que la pratique régulière d'une AP était notamment associée avec une diminution des risques de mortalité cardiovasculaire, d'obésité, de diabète et d'hypertension. Il reste cependant des incertitudes très fortes sur l'allure de la dose réponse.

En effet, l'AP a le plus souvent été évaluée dans les études épidémiologiques à partir de questionnaires. Ceux-ci permettent de déceler si un individu est potentiellement actif ou inactif que ce soit au travail, dans ses déplacements ou dans ses loisirs et de quantifier les activités effectuées. Les questionnaires ont ainsi permis aux études épidémiologiques de montrer qu'un comportement inactif était néfaste pour la santé. L'inconvénient des questionnaires est qu'ils sont des méthodes de mesure subjective de l'AP. En effet, l'évaluation des AP effectuées par le sujet est imprécise et les AP d'intensité modérée à faible sont difficiles à estimer. Ainsi, la dépense énergétique calculée à partir des questionnaires est très imprécise. Ils ne permettent donc pas d'évaluer les paramètres de l'effet dose réponse de l'AP sur la santé.

Pour aller plus loin dans la compréhension de la dose réponse entre l'AP et la santé, le premier paramètre à prendre en compte est la dépense énergétique totale. Cette dépense énergétique est un indicateur global de la quantité d'AP faite par un individu sur une période donnée. La dépense énergétique doit être complétée par des informations sur la nature des AP effectuées et sur leur répartition dans la journée. En effet, une dépense énergétique donnée peut être issue de profils d'AP très différents. Pour une même dépense énergétique journalière, travailler sur un chantier toute la journée et regarder la télévision le soir n'a peut-être pas la même incidence sur la santé qu'être assis derrière un bureau la journée et jouer une heure au squash le soir.

Il est ainsi nécessaire de disposer d'outils d'évaluation objectifs et précis de l'AP en conditions de vie libre sur une période suffisamment longue pour refléter l'activité de sujets en bonne santé ou malades. De tels outils permettraient également de tester l'efficacité d'une intervention lors de protocoles cliniques [4] et d'évaluer l'AP chez des patients pour mieux gérer leur prise en charge.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons aux caractéristiques que devrait idéalement présenter un outil de mesure objective de l'AP. L'accent sera mis plus spécifiquement sur un outil permettant de mesurer de façon précise cette AP en conditions de vie libre, conditions nécessaires pour établir le niveau et les caractéristiques de l'AP d'un individu. Nous décrirons ensuite les types d'outils commercialisés à ce jour en précisant leurs limites, leurs intérêts et les études de validation lorsqu'elles existent, en séparant les outils reposant sur des marqueurs physiologiques d'une part et les compteurs de mouvements d'autre part. Enfin, dans une troisième partie, nous aborderons les différentes voies explorées à l'heure actuelle pour améliorer la précision et la validité des outils de mesure objective de l'AP ou en développer de nouveaux.

# 1. CARACTERISTIQUES DE LA MESURE OBJECTIVE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE EN CONDITIONS DE VIE LIBRE

---

## 1.1. DEFINITION DE L'ACTIVITE PHYSIQUE ET DE SES COMPOSANTES

L'AP est définie comme « tout mouvement corporel produit par la contraction des muscles squelettiques et augmentant la dépense énergétique au-dessus de la dépense de repos » [5]. Dans cette définition, deux caractéristiques de l'AP sont importantes à noter.

La première est la notion de dépense : une contraction musculaire effectuée pour produire un mouvement nécessite de l'énergie proportionnellement à la force développée. Cette dépense énergétique est ainsi le paramètre de l'AP à évaluer en priorité si on veut préciser la relation entre l'AP et la santé. Néanmoins cette dépense énergétique est la résultante des différentes composantes de l'AP à savoir la fréquence, l'intensité, la durée et le type. Ces composantes doivent également être évaluées. En aigu, l'AP a un type, une intensité et une durée. La répétition de cette activité dans la journée ou dans la semaine donne sa fréquence. Le volume de l'AP comprend l'intensité, la durée, la fréquence de l'AP auxquelles s'ajoute la longueur du programme ou de l'intervention.

Le type est le mode de participation à l'AP. Le type peut être une information précise (marcher, jouer au tennis, tondre la pelouse...) ou une catégorie (activités sédentaires, de loisir, de déplacement, tâches ménagères, sports...). La reconnaissance du type d'activité effectuée à partir des outils de mesure objectifs de l'AP est une évolution actuelle et une piste d'avenir pour la mesure de l'AP.

L'intensité est l'importance de l'effort nécessaire pour pratiquer une AP. Elle est usuellement définie comme la quantité d'énergie dépensée par minute (en kilojoules par minute). Plusieurs moyens ont été développés pour évaluer l'intensité de l'AP.

- Le plus simple est la vitesse pour la marche, la course ou la nage. La vitesse étant limitée à une minorité d'activité, d'autres indicateurs sont nécessaires. La puissance permet de compléter la vitesse pour des activités comme le cyclisme ou celles pratiquées sur des ergomètres (bicyclette, rameur...). La puissance est égale à la force développée multipliée par la vitesse. Elle est exprimée en Watts. En utilisant le Watt comme unité, elle peut être exprimée en valeur brute ou en pourcentage d'un maximum mesuré à partir d'un test d'effort. Le Watt est facilement convertible en dépense énergétique. En effet, un Watt correspond à un joule par seconde ou à 0,24 cal/s (1 cal = 4,18 J).
- A partir de la dépense énergétique, l'intensité de l'AP peut être catégorisée par des adjectifs tels que « faible », « modérée » ou « soutenue ». Ces catégories reposent sur les valeurs des équivalents métaboliques (METs) correspondants au rapport entre le coût total d'une activité et la dépense énergétique de repos (DER). Les AP d'intensité

modérée correspondent à une dépense énergétique 3 à 5,9 fois plus importante que la DER. Les AP d'intensité faible correspondent à une dépense énergétique inférieure à ces bornes tandis que celle des activités soutenues est supérieure.

- L'intensité de l'AP peut également s'exprimer comme un pourcentage de la fréquence cardiaque maximale (FC max). La FC de réserve est la différence entre la FC max et la FC de repos. Elle est propre au sujet et constitue l'écart maximal obtenu entre la FC mesurée et la FC de repos. L'expression de l'intensité comme un pourcentage de la FC de réserve plutôt que de la FC max permet de s'affranchir de la FC de repos et fournit une meilleure estimation de l'intensité par rapport aux capacités de l'individu.

La durée est la période temporelle pendant laquelle une AP est pratiquée. La fréquence est le nombre de fois que cette AP est pratiquée.

La seconde caractéristique à noter dans la définition de l'AP est que celle-ci ne désigne pas uniquement des activités sportives et encore moins les seules activités dont l'intensité est élevée. On s'intéresse donc bien à toutes les activités et on veillera à ce que l'outil soit capable de mesurer correctement non seulement les activités intenses ou importantes mais aussi les activités de faible intensité. En santé publique, il est obligatoire de quantifier les AP de faible intensité qui sont les plus pratiquées dans la journée.

En conclusion, l'AP est d'abord une dépense énergétique. Même si d'autres caractéristiques sont importantes, les outils doivent en priorité être capables de la mesurer et ce dans tous les domaines.

## **1.2. LA MESURE DE REFERENCE DE LA DEPENSE ENERGETIQUE LIEE A L'ACTIVITE PHYSIQUE**

### **1.2.1. Quelques définitions et rappels**

La dépense énergétique totale (DET) est composée de la DER, de la dépense énergétique liée à la thermogénèse alimentaire et de la dépense énergétique liée à l'activité physique (DEAP).

La DER témoigne des échanges métaboliques énergétiques associés au métabolisme de base. Elle comprend majoritairement la dépense énergétique générée par l'activité du cerveau, du cœur, du foie et des reins. La DER augmente avec la masse corporelle. Elle est d'environ trente kilocalories (125 kJ) par kilogramme de masse maigre et par jour pour un individu standard.

L'énergie dépensée par la thermogénèse alimentaire comprend l'énergie utilisée par les muscles responsables de l'ingestion d'aliments et l'énergie utilisée pour la digestion et le stockage des nutriments. Elle est en général estimée à 10 % de la DET.

L'organisme nécessite de l'énergie pour accomplir les fonctions nécessaires à la vie. Selon la première loi de la thermodynamique, l'énergie se conserve : elle ne peut ni être créée, ni détruite. L'énergie produite par le corps humain est ainsi égale à l'énergie dépensée. L'énergie nécessaire à la vie provient de l'oxydation des aliments qui permet de produire de l'adénosine triphosphate (ATP), un composé riche en énergie. L'énergie de l'ATP est libérée lors de son hydrolyse en adénosine diphosphate (ADP) sous l'action d'une enzyme, l'adénosine triphosphatase (ATPase). La conséquence de ces réactions d'oxydation et de réduction est double : libération de chaleur d'une part et production et consommation de produits chimiques dérivés du métabolisme énergétique qui a produit cette chaleur d'autre part.

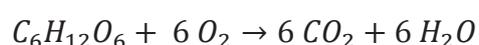
La calorimétrie permet de mesurer des quantités de chaleur. Dans le cadre du métabolisme énergétique, la calorimétrie indirecte consiste à mesurer les produits chimiques de ce métabolisme, les débits de dioxygène ( $O_2$ ) et de dioxyde de carbone ( $CO_2$ ). En pratique, la calorimétrie indirecte constitue la méthode de référence pour la mesure de la dépense énergétique.

### 1.2.2. Principes de la calorimétrie indirecte

L'oxygène est le matériau de toute combustion organique. La libération d'énergie dans l'organisme se fait à partir de substrats contenant la liaison Carbone-Hydrogène (C-H), c'est-à-dire les protéines, les lipides et les hydrates de carbone. L'énergie de cette liaison est libérée par oxydation et conduit à la formation de  $CO_2$  et d'eau ( $H_2O$ ). La calorimétrie indirecte mesure le produit final d'un ensemble de réactions chimiques qui ont consommé de l' $O_2$  et produit du  $CO_2$ . Par exemple, l'oxydation d'une molécule de glucose pour produire de l'ATP nécessite six molécules d' $O_2$  et produit six molécules de  $CO_2$ .

La seule mesure de la consommation d' $O_2$  ( $VO_2$ ) par l'organisme ne permet toutefois pas d'obtenir la dépense énergétique d'un individu de façon précise. En effet, selon le substrat utilisé pour produire de l'énergie, un volume d' $O_2$  différent est nécessaire. A partir du glucose, 1 L d' $O_2$  permet de produire 0,27 mol d'ATP. A partir d'un lipide comme le palmitate, 1 L d' $O_2$  permet de produire 0,25 mol d'ATP. A partir des protéines, enfin, 1 L d' $O_2$  permet de produire 0,2 mol d'ATP. Il est donc nécessaire de connaître la part de chaque nutriment utilisé pour produire de l'énergie.

La réaction d'oxydation du glucose et des lipides n'a pas le même ratio entre le  $CO_2$  produit et l' $O_2$  utilisé. Ce ratio est appelé quotient respiratoire (Qr). La réaction d'oxydation du glucose ( $C_6H_{12}O_6$ ) est la suivante :



Le Qr est alors de 6 mol de  $CO_2$  pour 6 mol d' $O_2$ , c'est-à-dire égal à 1. Pour les lipides, et notamment pour le palmitate ( $CH_3(CH_2)_{14}COOH$ ), la réaction d'oxydation est la suivante :



Le Qr est alors de 16/23, c'est-à-dire environ 0,70. La valeur du Qr permet alors de calculer la part des glucides et celle des lipides utilisées pour produire de l'énergie. Il reste à connaître la part des protéines. L'oxydation des protéines ne produit pas uniquement de l'H<sub>2</sub>O et du CO<sub>2</sub>. Elle engendre également une production d'urée. L'urée contient deux atomes d'azote qui sont ensuite mesurables dans les urines sous la forme moléculaire N<sub>2</sub>.

Le Qr n'est pas toujours mesuré, il peut être approché par le quotient alimentaire ou estimé par rapport à des moyennes. Par exemple, dans la technique de l'eau doublement marquée, il s'agit d'évaluer le Qr moyen sur une période de mesure de plusieurs jours. En partant du principe que le poids du sujet est stable, l'énergie dépensée est égale à l'énergie ingérée (il n'y a pas de stockage superflu). Le Qr est alors égal au quotient alimentaire qui prend en compte le rapport d'énergie ingérée par les glucides et par les lipides sur la période de mesure.

Le calcul de la dépense énergétique à partir de la calorimétrie indirecte est basé sur la production de CO<sub>2</sub>, la consommation d'O<sub>2</sub> et la quantité d'azote urinaire (mN<sub>2</sub>).

L'équation de la dépense énergétique est celle de Weir [6] et s'écrit :

$$DET = 3,913 \dot{V}O_2 + 1,093 \dot{V}CO_2 - 3,341 \dot{m}N_2$$

Il existe plusieurs techniques de mesure de calorimétrie indirecte. Selon les techniques, la VO<sub>2</sub> et la VCO<sub>2</sub> sont calculées différemment. Les systèmes en circuit fermé utilisables chez l'homme consistent à placer de l'oxygène pur dans un spiromètre. La consommation d'O<sub>2</sub> du sujet correspond à la diminution de l'O<sub>2</sub> dans le spiromètre. Cette technique ne prend pas en compte le CO<sub>2</sub>, elle est imprécise et peu utilisée. En pratique, ce sont les systèmes en circuit ouvert qui sont utilisés. [7]

Ces circuits ouverts se subdivisent en circuits ouverts ventilés, non ventilés et les systèmes cycle à cycle. A ces circuits ouverts, on peut associer la technique de l'eau doublement marquée dont le principe est dérivé de la calorimétrie indirecte et qui peut être utilisée pour mesurer la dépense énergétique sur une période prolongée et surtout en conditions de vie libre.

### **1.2.3. Les systèmes de calorimétrie indirecte à circuits ouverts ventilés**

Les circuits ouverts ventilés comprennent les chambres calorimétriques et les chaînes où l'air expiré est extrait sous un canopy pour être analysé.

#### **1.2.3.1. La chambre calorimétrique**

Il s'agit d'une chambre étanche à l'intérieur de laquelle le sujet peut passer plusieurs jours. L'air de la chambre est continuellement mesuré par un extracteur. Le débit d'air est

mesuré à l'extérieur de la chambre et la composition de l'air est mesurée à l'entrée et à la sortie de la chambre. Le débit de la chambre doit être réglé pour ne pas dépasser une fraction de  $\text{CO}_2$  de 0,008 dans l'air de la pièce. Les calculs de  $\text{VO}_2$  et de  $\text{VCO}_2$  tiennent compte de l'extraction due au débit de renouvellement de l'air de la chambre et de l'enrichissement qui traduit les variations de concentration des gaz au cours du temps dans la chambre. La précision de la chambre calorimétrique est élevée, son erreur de mesure est de l'ordre de 1 % [7]. Cette précision la place comme la référence de la calorimétrie indirecte. Elle présente deux inconvénients majeurs. Le premier est qu'il existe peu de structures utilisables à cause de leur coût élevé de construction et de maintenance. Le second concerne le fait que dans une chambre calorimétrique, le confinement imposé ne permet pas de reproduire les conditions de vie libre.

### 1.2.3.2. Les calorimètres indirects connectés à un canopy

Cette technique est utilisée uniquement pour effectuer des mesures de DER. Le sujet est allongé et une cloche transparente (canopy) est positionnée au-dessus de sa tête (Figure 1). Cette cloche est étanche et imperméable aux gaz. Le canopy est alimenté en air extérieur par une valve qui permet uniquement l'entrée d'air. L'air du canopy est extrait grâce à un extracteur d'air dont le débit est ajusté par l'expérimentateur de façon à ce que le pourcentage de  $\text{CO}_2$  dans la cloche soit proche de 1 %. [7]

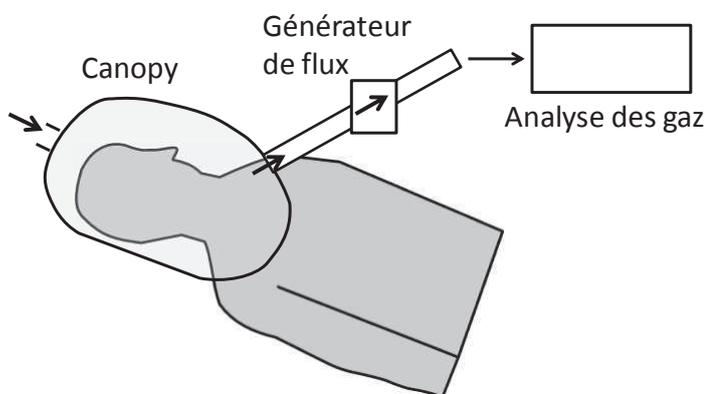


Figure 1. Système de calorimétrie indirecte à circuit ouvert à ventilation spontanée. Un canopy est placé autour de la tête du sujet.

### 1.2.4. Les systèmes de calorimétrie indirecte à circuits ouverts non ventilés

Dans les systèmes non ventilés, le sujet est connecté par un masque ou un embout buccal à une double valve respiratoire. Il inspire l'air ambiant et expire l'air dans un spiromètre ou un sac étanche comme le sac de Douglas sur un délai établi, Figure 2. La composition de l'air ambiant et celle de l'air prélevé sont évaluées et le volume d'air recueilli est mesuré. [7]

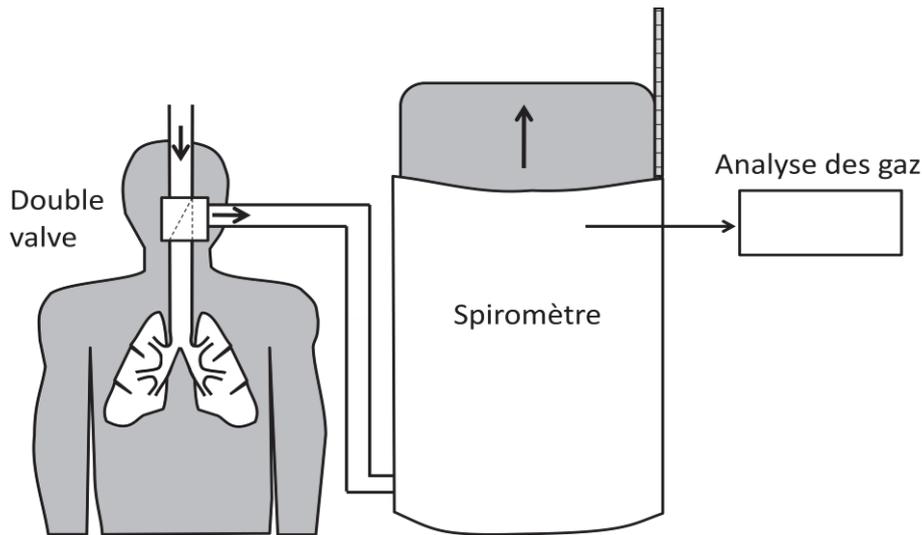


Figure 2. Système de calorimétrie indirecte ouvert non ventilé où tous les gaz expirés sont recueillis dans un spiromètre.

### 1.2.5. Les systèmes de calorimétrie indirecte cycle à cycle

Dans les systèmes de mesure cycle à cycle, les gaz expirés ne sont pas recueillis pour être analysés, Figure 3. Un masque qui entoure la bouche et le nez est placé sur le visage du sujet. Ce masque est relié à un dispositif qui permet la mesure du débit d'air expiré, le plus souvent une turbine. Dans le cas de la turbine, la vitesse de rotation des petites ailettes avec les flux d'air est traduite en débit. La composition de l'air ambiant est mesurée lors de la calibration du système. Celle de l'air qui passe à travers la turbine est mesurée à chaque cycle ventilatoire, c'est-à-dire lors de chaque expiration. Ce système permet d'obtenir la  $VO_2$  et la  $VCO_2$  instantanées à partir d'analyseurs rapides. La précision de la mesure cycle à cycle au repos ou lors d'activité de faible intensité n'est pas bonne à cause de la lenteur des changements physiologiques dont la mesure est plus adaptée sur des périodes plus longues [8]. Ces techniques cycle à cycle sont les plus utilisées lors de tests d'effort. Des dispositifs ambulatoires ont été mis en place et permettent la pratique d'activités en dehors du cadre du laboratoire.

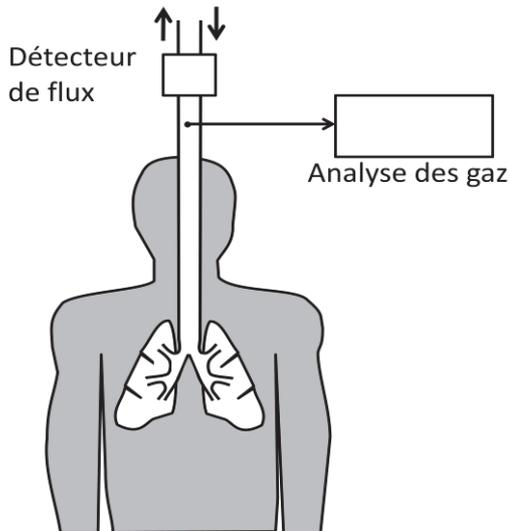


Figure 3. Système de calorimétrie indirecte cycle à cycle pour la respiration spontanée du sujet. D'après Takala et Meriläinen [8].

### 1.2.6. La technique de l'eau doublement marquée

Le principe de l'eau doublement marquée (EDM) est basé sur la calorimétrie indirecte. Elle mesure la production de  $\text{CO}_2$  à partir des cinétiques d'élimination d'isotopes stables de l'hydrogène et de l'oxygène ( $^2\text{H}$  et  $^{18}\text{O}$ ) qui ont été mélangés avec de l'eau pour être ingérés. Cette technique a été développée par Lifson *et al.* après avoir observé que l'atome d'oxygène dans le  $\text{CO}_2$  expiré et l'eau corporelle était à l'équilibre isotopique [9]. Le  $^2\text{H}$  est éliminé en eau, l' $^{18}\text{O}$  est éliminé en eau et  $\text{CO}_2$ . La différence entre les deux cinétiques donne la production de  $\text{CO}_2$  (Figure 4). Des prélèvements d'urine essentiellement (il est également possible d'utiliser du sang ou de la salive) sont réalisés au début, au milieu et à la fin de la période de mesure. Les quantités des deux isotopes sont mesurées dans les différents prélèvements par spectrométrie de masse, de façon à obtenir une courbe de diminution de la présence de chaque isotope.

Le calcul de la DET à partir de la consommation d' $\text{O}_2$  ou de la production de  $\text{CO}_2$  seules est imprécis. Pour estimer la DET avec précision, à la production de  $\text{CO}_2$  issue des différences d'élimination des isotopes, est associée la consommation d' $\text{O}_2$  issue du quotient alimentaire. En effet, le rapport des glucides et des lipides ingérés pendant la mesure est supposé identique à celui des nutriments oxydés pour produire de l'énergie lorsque le sujet est à poids stable. Le  $\text{Qr}$  moyen sur la période de mesure est ainsi estimé à partir du quotient alimentaire moyen évalué par des questionnaires alimentaires. Le calcul final de la DET à partir de l'EDM repose sur la production de  $\text{CO}_2$  et sur l'équivalent énergétique d'une mole de  $\text{CO}_2$  qui dépend de la part des différents substrats utilisés pour produire de l'énergie et donc du  $\text{Qr}$ .

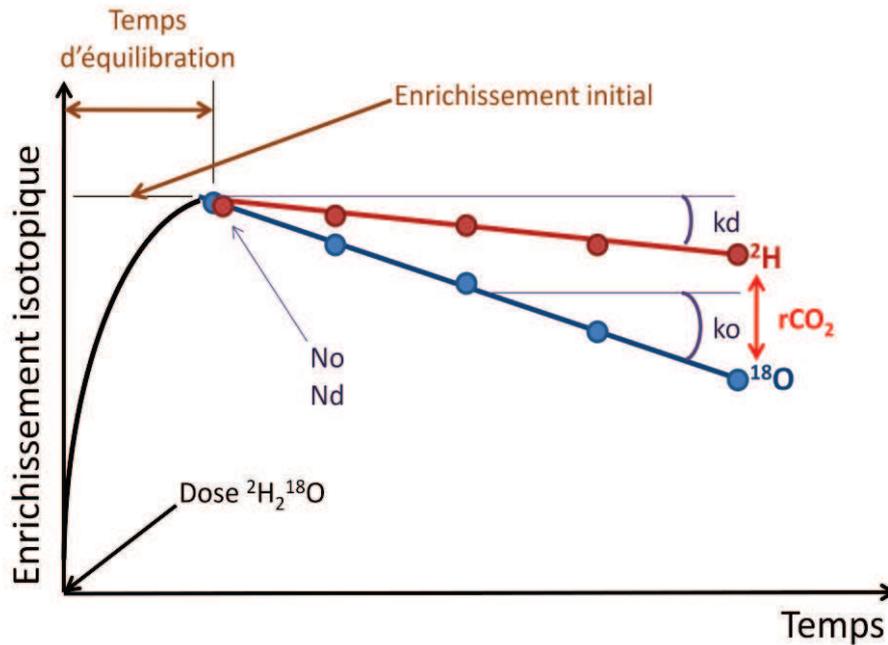


Figure 4. Principe de la technique de l'eau doublement marquée. Abréviations : N est le volume de dilution de l'isotope, k est la pente de décroissance de l'isotope et  $r_{CO_2}$  est la différence entre les deux pentes, c'est-à-dire la production de  $CO_2$ . L'enrichissement isotopique est celui de l'eau corporelle dans laquelle se dilue l'eau doublement marquée par le  $^2H$  et l' $^{18}O$ .

La technique de l'EDM est basée sur les assumptions suivantes :

- Le volume du pool d'eau corporelle reste constant pendant la durée de la mesure ;
- Les isotopes marquent uniquement l'eau et le  $CO_2$  ;
- Les isotopes quittent l'organisme uniquement sous forme d'eau et de  $CO_2$  ;
- Il y a pas de fractionnement isotopique, c'est-à-dire que le rapport reste identique entre l'eau corporelle totale et le flux d'eau qui quitte l'organisme pendant la mesure ;
- Le taux de disparition des isotopes est constant ;
- Il y a un apport hydrique identique des isotopes pendant toute la durée de la mesure.

Ces assumptions sont des approximations de la réalité. Les imprécisions inhérentes à ces assumptions sont de l'ordre de 1%.

Le choix de la dose d'isotopes à administrer aux sujets est dépendant de la corpulence. L'EDM se dilue dans le pool d'eau corporelle total. Plus la corpulence est élevée et plus ce pool d'eau est important. La dose est ainsi exprimée en grammes par litre (ou par kilogramme) d'eau corporelle totale.

La durée de la mesure de la dépense énergétique dépend de la vitesse d'élimination des deux isotopes utilisés. Dans la littérature, elle est de deux à quinze jours. En pratique, pour une précision optimale, l'EDM doit être utilisée entre dix et quinze jours.

Cette technique présente deux avantages majeurs qui sont la précision de la mesure de DET et son utilisation en conditions de vie libre. Elle est indispensable pour valider les calculs de dépense énergétique des différents outils de mesure de l'AP en conditions de vie libre. Elle permet d'attester que la valeur de dépense énergétique calculée par l'outil correspond à la valeur de référence. Toutefois, sa principale limite est que la dépense énergétique calculée est globale et ne permet pas la focalisation sur une période courte ou sur une activité précise. Cette technique a également un coût élevé et nécessite l'utilisation d'un équipement technologique précis par une personne habilitée.

### **1.2.7. Conclusion**

Les systèmes de calorimétrie indirecte en circuit ouvert permettent des mesures précises de la dépense énergétique en laboratoire. La présence obligatoire d'un masque ou d'un embout buccal ne permet pas des mesures prolongées. Ils ont trois utilisations principales. La première concerne les tests d'efforts pour la mesure de la  $VO_2$  maximale ( $VO_2$ max) qui témoigne de la capacité physique du sujet. La seconde utilisation est la mesure de la DER. Bien que la DER puisse être calculée par des équations prenant en compte l'âge et la corpulence, sa mesure précise permet de renseigner la DEAP à partir de la DET. La dernière utilisation concerne la validation des calculs de dépense énergétique des différents autres dispositifs pour des activités précises. La mesure de la dépense énergétique de référence en conditions de vie libre est l'EDM.

## **1.3. CARACTERISTIQUES D'UN OUTIL DE MESURE IDEAL DE L'ACTIVITE PHYSIQUE**

La mesure de l'AP doit suivre plusieurs critères afin d'être utilisée dans un but de santé à grande échelle : la précision, l'accès à plusieurs composantes, la durée et le détail de la mesure, la facilité d'utilisation, un coût réduit et elle ne doit pas interférer avec le comportement d'activité du sujet.

L'outil de mesure idéal de l'AP doit fournir des informations exactes et variées. La précision de l'outil est l'élément le plus important. Les questionnaires qui présentent toutes les qualités requises sauf la précision de la mesure ne permettent pas d'approfondir les liens entre l'AP et la santé. La précision des informations recueillies doit être associée à des informations variées et nombreuses. La technique de l'EDM qui permet de mesurer uniquement la DET avec précision sur une longue période en conditions de vie libre manque de détails sur les composantes de l'AP.

Pour gêner le moins possible le sujet lors de la pratique des différentes AP en conditions de vie libre, le capteur doit être petit, léger, situé à un seul endroit et avoir une capacité de mémoire et de batterie permettant une utilisation prolongée. La durée de la batterie et la capacité de mémoire sont des paramètres qui ont de plus en plus évolué grâce

à la miniaturisation des composants et à l'apparition des batteries au lithium, plus petites et plus puissantes. La durée d'utilisation de la batterie, tout comme la capacité de mémoire, est directement proportionnelle à leur taille et leur poids. Ainsi, le processus de miniaturisation d'un capteur est ralenti par des besoins d'énergie et de mémoire importants. Dans le but de recueillir le plus d'informations possible, la fréquence d'échantillonnage doit être élevée. Or, plus cette fréquence est élevée, plus le stockage en mémoire et les besoins d'énergie sont importants. En conditions de vie libre, l'enregistrement doit être d'au moins une semaine.

Les deux derniers paramètres sont plus accessoires et ne concernent que l'utilisation du capteur pour le grand public. Dans le domaine de la recherche, la facilité d'utilisation n'est pas un frein à l'utilisation du dispositif contrairement aux paramètres précédents.

## **1.4. VALIDATION GENERALE DES OUTILS DE MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE**

Valider un outil consiste en une comparaison de ses données avec celles d'un autre outil dont la précision est connue. L'objectif de cette validation est de montrer la précision des mesures que l'outil peut réaliser. Cette validation peut se faire au regard des différentes composantes de l'AP et de la dépense énergétique qui lui est associée. La dépense énergétique est au cœur de la majorité des études de validation. Dans un premier temps, les algorithmes de calcul de la dépense énergétique doivent être élaborés et validés en laboratoire pour des activités isolées. Cette validation se fait au regard de la calorimétrie indirecte avec mesure des échanges gazeux respiratoires. Dans un second temps, les algorithmes doivent être validés en conditions de vie libre avec la technique de l'EDM. Bien que la calorimétrie indirecte et l'EDM soient les méthodes de référence pour mesurer la dépense énergétique, il est également possible de valider un capteur à partir d'un autre capteur dont la précision est connue. Dans cette partie, seules sont détaillées les validations au regard de la calorimétrie indirecte et de l'EDM.

### **1.4.1. Les variables mesurées**

Nous avons vu que la DET comprenait la DEAP, la DER et la dépense énergétique liée à la thermogénèse alimentaire (estimée à 10 % de la DET). Ainsi, les protocoles qui ont corrélé la DET issue de la méthode de référence et celle calculée à partir de leur outil ont trouvé des valeurs de corrélation bien plus élevées que ceux qui ont corrélé la DEAP. En effet, que ce soit pour la méthode de référence ou pour l'outil à valider, la DER est mesurée par calorimétrie indirecte (ou estimée par une équation). Ainsi, dans la corrélation, une grande partie de la valeur est commune à l'outil et à la méthode de référence ce qui n'a pas de sens.

D'autres variables issues de la dépense énergétique peuvent être prises en compte dans les études de validation. Il s'agit du niveau d'activité physique (NAP) et des METs. Le

NAP est le rapport entre la DET et la DER sur une période d'au moins 24 h. Le NAP englobe toutes les activités effectuées sur la période d'évaluation. Il est très utilisé pour différencier les personnes actives (NAP > 1,7) des personnes sédentaires (NAP < 1,5). Pour la majorité des personnes, la DER représente plus de 50 % de la DET. Ce rapport dépasse rarement 2. Il est compris entre 1,2 et 2,5 en conditions de vie libre [10]. Les METs sont une mesure de l'intensité d'une AP précise. La DET mesurée pendant cette activité est divisée par la DER. L'intérêt de l'utilisation des METs dans les études de validation de la dépense énergétique est qu'ils permettent de connaître l'exactitude du calcul de dépense énergétique de l'outil en fonction de l'intensité de l'activité.

## **1.4.2. La validation en laboratoire**

La confrontation des données issues des appareils de mesure de l'AP avec la calorimétrie indirecte par mesure des échanges gazeux respiratoires permet de déceler les activités pour lesquelles l'outil est plus ou moins performant. Cette étape est importante pour l'utilisation de ces appareils sur des périodes courtes qui correspondent à une activité précise (marche, footing, vélo, etc.).

### **1.4.2.1. Avantages et inconvénients de la validation en laboratoire**

La validation des calculs de dépense énergétique en laboratoire est la seule technique qui permet d'évaluer leur exactitude pour des activités précises. Il existe des appareils de mesure de calorimétrie indirecte cycle à cycle portables. Leur durée de fonctionnement est limitée à une heure à cause de leur besoin important en énergie. La précision de la mesure de ces techniques cycle à cycle portables est faible pour des intensités faibles, ce qui restreint également leur utilisation pour des activités d'intensité modérée à intense.

En laboratoire, la standardisation des activités permet de les rendre reproductibles. Ceci est à la fois un avantage et une limite puisqu'une activité trop standardisée s'éloigne de l'activité pratiquée en conditions de vie libre.

Cette validation en laboratoire ne doit pas être faite sur les mêmes sujets que ceux utilisés pour le développement des algorithmes. Les sujets doivent dans les deux cas représenter la population générale, pour ne pas orienter les calculs vers des spécificités de la population étudiée (NAP, indice de masse corporelle, sexe, âge...).

### **1.4.2.2. Les différentes activités à prendre en compte**

La validation des calculs de dépense énergétique issus des données des outils de mesure de l'AP par calorimétrie indirecte se fait selon un protocole standardisé. Ce protocole peut comprendre des activités de déplacement (marche, course, vélo), des activités sportives, des activités ménagères et des activités sédentaires.

#### 1.4.2.2.1. *Les activités de déplacement*

Dans les protocoles de recherche, les activités de déplacement comme la marche, la course ou le vélo se font sur tapis roulant ou ergomètres pour que ces activités soient standardisées.

La marche étant l'activité la plus pratiquée dans la journée, plusieurs études ont ciblé uniquement la validation de l'outil de mesure de l'AP sur tapis roulant [11]. L'objectif est de montrer que la dépense énergétique calculée à partir des données de l'outil est précise pour la marche à différentes intensités. Les tapis roulants sont utilisables avec des vitesses variées allant de la marche très lente à la course soutenue. Ils peuvent être également inclinés de façon à proposer des pentes plus ou moins raides en montée ou en descente. Ceci implique que les différentes allures et pentes rencontrées dans la vie quotidienne peuvent être approchées. D'autre part, le choix de l'allure permet une standardisation des protocoles ce qui facilite l'analyse des données.

La marche et la course sur un tapis roulant sont différentes de celles pratiquées dans la réalité. Les coordinations de ces actions ne sont pas les mêmes sur un tapis qui défile sous les pieds et sur un terrain fixe sur lequel le sujet progresse. Ceci est la première limite de l'utilisation des tapis roulant. En vie libre, lorsqu'un individu se déplace, il arpente des terrains plus ou moins accidentés et sa fréquence de pas est modifiée en fonction d'obstacles divers. Ces situations ne peuvent pas être reproduites en laboratoire.

Le tapis roulant n'est pas le seul dispositif permettant un contrôle de l'activité effectuée. Différents ergomètres sont utilisés dans les études de validation. La bicyclette ergométrique est la plus courante. D'autres appareils comme un pédalier à bras ou un rameur ont également été utilisés. Leur intérêt rejoint celui du tapis roulant dans la standardisation de l'exercice.

#### 1.4.2.2.2. *Les tâches ménagères*

Les tâches ménagères, que ce soient des activités de nettoyage (balayer, aspirer, nettoyer les vitres), de linge (l'étendre, le repasser), ou de jardinage conduisent à une dépense énergétique importante. Crouter *et al.* [12] donnent des valeurs de DEAP équivalentes à celles de la marche pour des activités de nettoyage ou de jardinage. Ceci montre l'importance de la capacité de l'outil à les prendre en compte.

#### 1.4.2.2.3. *Les activités sédentaires*

La mesure des activités sédentaires est un enjeu majeur de l'évaluation de l'AP journalière d'un individu. En effet, la durée quotidienne de ces activités représente un fort pourcentage de la durée d'éveil. Van Hees *et al.* [13] rapportent qu'environ 80 % du temps d'une journée de 23 h en chambre calorimétrique sont passés en position allongée ou assise.

### 1.4.2.3. Précautions d'utilisation de la calorimétrie indirecte

La mesure des échanges gazeux respiratoires permet d'évaluer la dépense énergétique pour des activités précises. Plusieurs précautions d'utilisation sont nécessaires. La première concerne le déficit en O<sub>2</sub>. Ce déficit correspond à une augmentation progressive de la VO<sub>2</sub> jusqu'à la valeur propre à l'exercice. La deuxième précaution concerne la dette d'O<sub>2</sub>. Cette dette correspond au retour progressif de la VO<sub>2</sub> vers la valeur de repos. La dette peut être un biais de mesure de dépense énergétique lorsque les activités s'enchaînent. Il est ainsi obligatoire de laisser une période de récupération entre deux activités pour ne pas influencer la mesure de l'activité qui suit, ou d'organiser les activités de façon à ce qu'une activité plus intense suive une activité moins intense.

Deux cas de figure sont possibles pour mesurer la dépense énergétique pendant une AP. Dans un premier cas, la dépense énergétique peut être mesurée sur la totalité du déroulement de l'AP. Dans ce cas, il est nécessaire d'utiliser une technique de calorimétrie indirecte cycle à cycle pour conserver uniquement les valeurs de VO<sub>2</sub> qui sont stabilisées. Une autre possibilité consiste à mesurer la DEAP sur une partie de l'AP, par exemple quinze minutes sur une heure de course. La mesure doit être effectuée lorsque la VO<sub>2</sub> est stable. Ici, mesurer uniquement la dépense énergétique sur les quinze premières minutes de la course revient à sous-estimer la dépense énergétique pour cet exercice à cause du déficit d'O<sub>2</sub>. Pour aller dans ce sens, la VO<sub>2</sub> peut être mesurée sur la dernière minute d'un exercice d'au moins cinq minutes [14]. En pratique, deux à trois mesures de VO<sub>2</sub> pour une même activité permettent de palier à un éventuel problème sur une mesure et de calculer un coefficient de variation. Dans ce cas, il est préférable d'effectuer la mesure de VO<sub>2</sub> pendant la 3<sup>e</sup>, la 4<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> minute d'une activité de cinq minutes.

### **1.4.3. La validation en conditions de vie libre**

L'utilisation de la technique de l'EDM, méthode de référence de la mesure de la DET en conditions de vie libre, permet d'attester de la précision des différents calculs effectués à partir des données des outils de mesure de l'AP. Cette validation est obligatoire pour attester la précision de l'outil pour mesurer la dépense énergétique en conditions de vie libre.

### **1.4.4. Les paramètres de la validation**

Lors d'une étude de validation, plusieurs paramètres doivent être analysés. Il s'agit du biais systématique, de la précision, de la corrélation, de la concordance et de l'hétéroscédasticité. La reproductibilité doit également être évaluée. Il s'agit d'effectuer plusieurs fois une mesure pour un même sujet dans les mêmes conditions et d'obtenir à chaque fois des résultats similaires. Pour chacun de ces paramètres différentes méthodes statistiques sont utilisées.

Le biais systématique correspond à la différence entre la moyenne des mesures réalisées avec l'outil et celles effectuées avec la technique de référence. Le test de Student apparié permet de tester si la différence est significative ou non. Ce test étant dépendant du nombre de sujets, sa non significativité ne veut pas dire que les moyennes sont égales. La méthode graphique de Bland-Altman permet de présenter graphiquement les différences entre la technique à valider et la technique de référence. Il y a un biais lorsque la moyenne de ces différences n'est pas égale à zéro. Sur le Bland-Altman, le biais systématique est l'ordonnée à l'origine de la droite de régression entre les différences de mesure et la mesure de référence (ou la moyenne des deux mesures).

La précision de la mesure concerne l'écart-type des erreurs. Elle est évaluée graphiquement sur Bland-Altman à partir de la valeur des écarts-types de la différence entre les deux techniques.

Le test du coefficient de corrélation permet de savoir si les deux mesures sont proportionnelles entre elles. Par contre le coefficient de proportionnalité n'est pas pris en compte. Pour que deux mesures soient égales, il faut que ce coefficient de proportionnalité soit égal à 1, c'est-à-dire qu'il y ait concordance. Le coefficient de corrélation intra-classe (ICC) permet de mesurer la part de la variabilité totale de la mesure due aux différentes méthodes de mesure. Plus elle est proche de 1, moins la variabilité observée est due à une différence entre les méthodes de mesure et plus elle est liée à la variabilité des sujets en elle-même. Ainsi, plus l'ICC est proche de 1 plus les deux méthodes sont concordantes. En pratique, un ICC supérieur à 0,7 est considéré comme acceptable. L'intérêt de l'ICC par rapport au coefficient de corrélation est qu'il prend mieux en compte les différentes sources de variabilité de la mesure.

Le coefficient de concordance permet de mesurer l'écart qui existe entre la droite de régression entre deux mesures et la droite d'adéquation parfaite, c'est à dire la droite qui associe à y la même valeur que x.

Il y a homoscedasticité lorsque l'erreur entre deux mesures est constante, c'est-à-dire lorsque la différence entre les deux mesures est constante. A l'inverse, il y a hétéroscedasticité lorsque la différence entre les valeurs augmente ou diminue avec une augmentation de la moyenne des deux mesures. Ceci engendre une répartition des points selon un cône. Pour que deux mesures soient proches, une hétéroscedasticité ne doit pas être constatée.

## 2. LES OUTILS DE MESURE OBJECTIVE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE EN CONDITIONS DE VIE LIBRE

---

Il existe deux types d'approches pour la mesure de l'AP de manière objective. La première concerne la mesure de paramètres physiologiques tels que la FC. La seconde est centrée sur la détection des mouvements et de la posture d'un individu. Ces deux approches traduisent leurs paramètres mesurés en dépense énergétique. Dans cette partie, ces deux approches seront détaillées avant d'aborder les nouvelles pistes.

Pour chaque outil de mesure, sa validation par calorimétrie indirecte sera abordée. Ces études de validation ont été effectuées sur des populations diversifiées. Bien que les enfants soient la cible privilégiée pour la prévention de l'obésité, leur spécificité n'est pas idéale pour le transfert des résultats à la population générale. C'est à l'âge adulte que les effets de l'inactivité physique sur la santé de l'individu sont les plus néfastes. Les études de validation présentées sont toutes ciblées sur une population adulte.

### 2.1. LES MESURES PHYSIOLOGIQUES

L'AP induit différentes réponses physiologiques qui peuvent être utilisées pour donner des indications sur une ou plusieurs composantes de l'AP dans certaines circonstances. Citons notamment :

- La FC,
- La consommation d'O<sub>2</sub>,
- L'activité électrique musculaire,
- La résistance cutanée,
- La température corporelle...

Parmi ces paramètres, l'activité électrique musculaire n'est pas mesurable en conditions de vie libre. La résistance cutanée et la température corporelle ne varient pas seulement avec l'AP, leur mesure isolée n'a ainsi pas de sens pour évaluer l'AP. La consommation d'O<sub>2</sub> est évaluée par la calorimétrie indirecte. En conditions de vie libre, seule la technique de l'EDM permet de la déduire sur une longue période avec pour principale limite le calcul d'une seule valeur moyenne sur toute la durée de la mesure. La FC peut être facilement mesurée de manière prolongée avec des valeurs enregistrées pour chaque activité selon un échantillonnage défini par l'utilisateur. Ainsi, la FC est le meilleur témoin physiologique qui peut être mesuré en conditions de vie libre.

#### 2.1.1. Principe de la mesure de fréquence cardiaque

L'utilisation de la FC pour évaluer l'intensité de l'AP a été démocratisée dans les années 80 avec l'apparition du cardiofréquence-mètre sans fil comprenant un transmetteur

et un receveur. Son transmetteur est fixé sur la poitrine sur des électrodes la plupart du temps intégrées dans une ceinture. Le transmetteur possède un détecteur d'ondes électrocardiographiques. Il calcule la durée qui sépare deux ondes QRS (deux contractions des ventricules) et la traduit en battements par minute (bpm). Son receveur est la plupart du temps une montre. Le cardiofréquencemètre a été le premier outil objectif de mesure de l'AP utilisé à large échelle.

L'évaluation de la FC de repos est nécessaire pour interpréter les autres valeurs de FC enregistrées. Un débat existe quant à la valeur à prendre en compte. Les valeurs les plus basses sont mesurées la nuit lors du sommeil. La FC n'est pas la même lorsque le sujet est assis, debout ou couché immobile, le matin au réveil ou le soir. Ainsi, l'évaluation de la FC propre à l'intensité de l'activité dépend de la posture initiale et de l'horaire de l'activité. Par simplification, la même FC de repos est utilisée pour toutes les activités. Elle est la plupart du temps mesurée le matin à jeun au réveil et allongé.

Les différents cardiofréquencemètres proposent plusieurs options d'échantillonnage. Bien qu'il soit intéressant pour des activités isolées de mesurer la FC à chaque battement ou toutes les cinq secondes, en conditions de vie libre sur une semaine, l'enregistrement d'un point par minute suffit à refléter l'activité de l'individu.

### **2.1.2. Estimation de la dépense énergétique à partir de la fréquence cardiaque**

Il a été montré que la FC et la consommation d'O<sub>2</sub> sont linéaires selon une gamme d'intensités sous-maximales. En déterminant la relation entre ces deux paramètres, il est possible d'estimer la VO<sub>2</sub> à partir de FC [15]. Astrand dès 1971 [16] utilise les valeurs d'une simple régression entre la FC et la consommation d'O<sub>2</sub> sur bicyclette ergométrique pour évaluer la dépense énergétique d'une journée habituelle de femme au foyer. L'utilisation d'une seule relation linéaire entre la dépense énergétique et la FC est fiable uniquement pour des activités dont l'intensité sous-maximale est suffisante pour obtenir une linéarité entre la FC et la dépense énergétique. Chez les sujets peu actifs, la majorité des FC enregistrées dans la journée est en dessous de cette linéarité, ce qui rend son utilisation très peu fiable. Il convient de mettre en place des modèles qui prennent en compte les FC basses pour préciser les calculs.

Dauncey et James en 1979 [17] ont proposé une relation qui nécessite une individualisation de la relation FC/VO<sub>2</sub> sur 24 h, pour intégrer toutes les activités journalières, qu'elles soient de faible intensité ou plus sollicitantes. La relation n'est pas linéaire, plutôt de type sigmoïde et donnée par la formule :

$$y = A + \left( \frac{B}{1 + C \times e^{-Dx}} \right)$$

Dans cette formule, A, B, C et D sont des constantes qui sont établies à partir de l'individualisation. Li *et al.* en 1993 [18], ont utilisé ce modèle pour estimer la dépense énergétique à partir de la FC. Ils se basent non plus sur 24 h, mais sur l'enregistrement de la consommation d'O<sub>2</sub> et de la FC au cours de seize activités comprenant des postures, des tâches ménagères, du vélo et des montées et descentes d'escaliers. Bien que cette formule reflète mieux la réalité de la relation entre la FC et la dépense énergétique, les procédures d'individualisation sont trop lourdes pour être utilisées à large échelle.

La méthode retenue pour avoir un bon compromis entre sa précision et sa faisabilité est celle du « Flex Point ».

### 2.1.2.1. La méthode du « Flex point »

Contrairement à la formule de Dauncey et James qui présentait deux points d'inflexion (un premier après les activités d'intensité très faible et un second au niveau des activités d'intensité très élevée), la méthode du « Flex point » est basée sur un seul point d'inflexion après les activités de faible intensité (Figure 5). En conditions de vie libre, les activités d'intensité très élevée sont rarement pratiquées et ne pas en tenir compte n'engendre pas une erreur importante. Par contre, le seuil en dessous duquel la relation FC/VO<sub>2</sub> présente un point d'inflexion est plus pertinent à utiliser. Il est appelé « Flex HR » dans la littérature. Ce point d'inflexion a été utilisé en premier par Spurr *et al.* [19] pour calculer la dépense énergétique à partir de la FC.

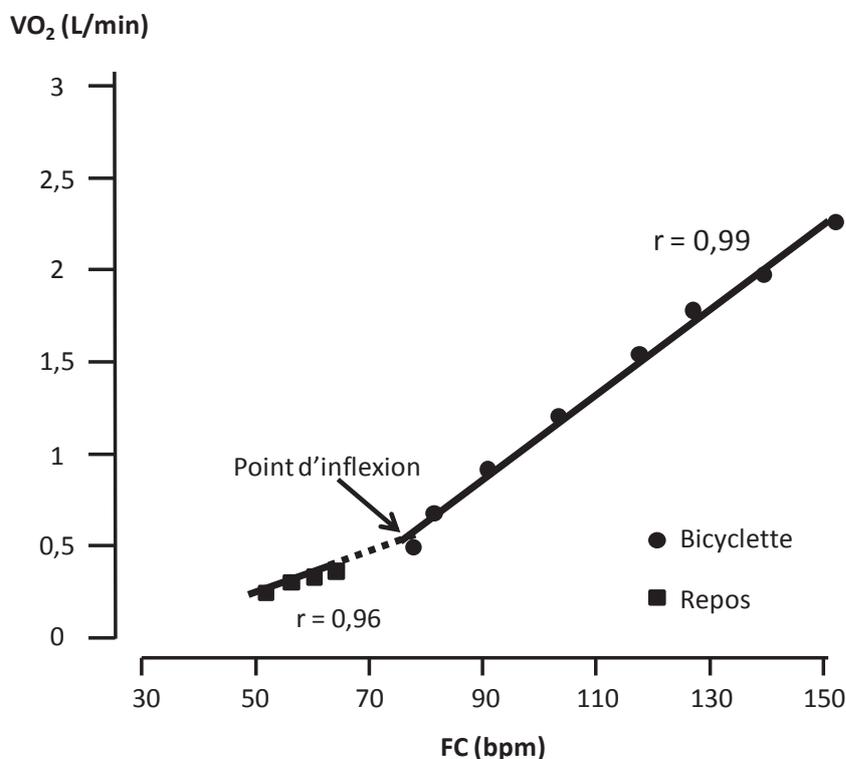


Figure 5. La relation fréquence cardiaque (FC) - consommation d'oxygène (VO<sub>2</sub>), d'après Spurr *et al.* [19]. Exemple pour un homme de 47 ans avec des valeurs de repos et d'activité sur bicyclette ergométrique.

L'enjeu pour l'utilisation à large échelle de cette méthode du Flex point est d'estimer ce point sans avoir besoin de toute la relation FC/VO<sub>2</sub>. Il a notamment été déterminé comme correspondant à la moyenne entre la plus haute valeur de FC debout immobile et la plus basse valeur enregistrée au cours d'un test de montée de marches [20] ou encore comme la moyenne entre la FC de repos et la FC de la marche lente [21].

### 2.1.2.2. L'utilisation de l'individualisation des calculs de la dépense énergétique par la mesure de la VO<sub>2</sub> est-elle nécessaire ?

La relation FC/VO<sub>2</sub> est individuelle. Il a été montré que la capacité physique d'un individu est reflétée par la pente de sa relation FC/VO<sub>2</sub>. Cette pente est modifiée par l'entraînement qui diminue la FC à la fois au repos et pendant un exercice sous-maximal pour une valeur de VO<sub>2</sub> donnée. Pour une estimation précise de la dépense énergétique à partir de la FC pour un individu, un test d'effort est alors requis. [15]

Ainsi, l'individualisation du calcul est nécessairement plus précise que l'utilisation d'équations préétablies. Certaines études ont néanmoins essayé de modéliser la relation FC/VO<sub>2</sub> sans pour autant mesurer directement la VO<sub>2</sub>. La relation FC/VO<sub>2</sub> peut en effet être approchée à partir de la relation FC/puissance développée lors du test incrémentiel comme par exemple un steptest [22].

Dans le Tableau 1 sont présentées les différentes études de validation de la FC en conditions de vie libre par EDM. Leur principale limite est que ces études fournissent peu d'indicateurs de la validité de la méthode. La plupart d'entre elles ont estimé le biais entre la FC et l'EDM en pourcentage. Leurs valeurs de biais varient entre -12,2 % et 19,9 % avec une moyenne de 3,23 % pour un écart-type moyen de 15 %. Aucune valeur d'ICC n'a été donnée et une corrélation est présente pour une minorité d'entre elles. Les r donnés vont de 0,33 à 0,83 avec une moyenne de 0,63. Toutes ces études se sont basées sur un test d'effort avec calorimétrie indirecte pour évaluer la relation FC/VO<sub>2</sub>. Les résultats basés sur l'individualisation des calculs de dépense énergétique à partir de la méthode du « Flex point » présentent toutes des corrélations supérieures à 0,6 (sauf une étude sur une population très spécifique, les femmes qui allaitent, et qui de ce fait ont une précision de l'EDM qui chute à cause de la perte des isotopes dans le lait maternel [23]). La limite de la majorité de ces différentes études réside dans le fait que la FC n'a pas été enregistrée pendant toute la période de l'EDM et qu'elles se sont toutes intéressées à la DET au lieu de la DEAP.

**Tableau 1. Etudes de validation de l'utilisation de la fréquence cardiaque pour calculer la dépense énergétique en conditions de vie libre chez l'adulte par eau doublement marquée. Abréviations : Nb de j : Nombre de jours d'enregistrement de la FC et durée du protocole d'EDM ; Rég : régression ; moy. : moyenne ; ET : écart-type.**

Auteur	Année	Sujets (type)	Nb de j (FC/EDM)	Type de calcul	r	% différence (moy. ± ET)
Schulz [24]	1989	4 H 2 F	1/15	Rég. linéaire	0,53	9,8 ± 20,3 %
				Rég. du 2 <sup>o</sup> degré	0,54	15,3 ± 20,1 %
				Point d'inflexion	0,69	17,2 ± 17,5 %
				Log VO <sub>2</sub>	0,73	-12,2 ± 11 %
Livingstone [25]	1990	9 H 5 F	4/15	Point d'inflexion	NC	2 ± 17,9 %
Heini [26]	1991	7 F	4/14	Point d'inflexion	NC	9,4 %
Lovelady [23]	1993	9 F (Allaitement)	8/8	Point d'inflexion	0,33	-5,8 ± 13 %
Racette [27]	1995	14 F (Obésité)	3/15	NC	NC	-5,2 ± 10,8 %
Davidson [28]	1997	9 H	9/9	Rég. du 2 <sup>o</sup> degré	NC	6,1 ± 12,5 %
				Point d'inflexion	NC	9,31 ± 12,5 %
Morio [29]	1997	6 H 6 F (Agés)	4/7	Rég. linéaire exponentielle ou polynomiale	NC	-4,5 ± 14,4
Fogelholm [30]	1998	20 F (Surpoids)	5/14	Point d'inflexion	NC	11,5 ± 19 %
Rothenberg [31]	1998	8 H 12 F (Agés)	4/20	Rég. linéaire	0,76	-10 ± 12 %
Kashiwazaki [32]	1999	5 H 5 F	2/14	Rég. linéaire	NC	19,9 %
				Ln VO <sub>2</sub>	NC	-3,1 %
				Point d'inflexion	NC	8,1 %
Rafamantanantsoa [33]	2002	24 H	3/14	Point d'inflexion	0,83	2 ± 22 %
Ekelund [34]	2002	8 H	10/10	Point d'inflexion	NC	5,3 ± 8,1 %
Fuller [35]	2008	30 F 30 H	12/12	Point d'inflexion	0,64	-7,6 %

### 2.1.2.3. Les facteurs limitant l'utilisation de la fréquence cardiaque pour mesurer la dépense énergétique

Pour des AP d'intensité faible, des facteurs tels que la peur, l'excitation et le stress émotionnel, peuvent causer une élévation de la FC au-delà de ce qui est expliqué par le turnover énergétique [36]. D'autres facteurs tels que l'hydratation, l'altitude, la température et l'humidité font également varier la FC [37]. La relation FC/dépense énergétique est également dépendante du type d'activité et de la posture [15].

## 2.2. LES COMPTEURS DE MOUVEMENTS

Les premières études publiées concernant les compteurs de mouvements datent des années 1960, toutefois, ils sont utilisés majoritairement depuis les années 1980. Ils regroupent les podomètres et les accéléromètres dont le plus utilisé est l'accéléromètre piézoélectrique.

### 2.2.1. Le podomètre

#### 2.2.1.1. Principe général

L'activité de marche est cyclique. A chaque pas, une accélération verticale est produite. Cette accélération est détectée par le podomètre qui compte chaque événement.

Une fois la longueur habituelle du pas du sujet enregistrée dans l'appareil, la distance parcourue est calculée en multipliant le nombre de pas effectués par cette longueur.

### 2.2.1.2. Les différentes technologies

Deux types de technologies différentes vont utiliser cette accélération verticale pour détecter un pas. La première, la plus ancienne, est un pendule à ressort vertical. L'accélération verticale provoquée par la marche induit une force au niveau du pendule qui induit son déplacement vertical. Ce pendule frappe alors un composant électronique situé au-dessus de lui qui enregistre chaque événement (et ainsi chaque pas). La seconde est basée sur la technologie de l'accélérométrie. Le podomètre est alors équipé d'un capteur inertiel qui détecte les pas grâce à l'analyse du signal d'accélérométrie.

### 2.2.1.3. Validation du podomètre

Le podomètre ne donne pas d'information sur l'intensité, la fréquence et le type d'activité effectuée. Seule la marche (ou la course) est prise en compte.

La fiabilité du podomètre dépend de la technologie utilisée. Le pendule à ressort vertical détecte mal la marche lente (entre 50 et 90 % d'erreur) [38]. Sa précision diminue chez les sujets obèses dont la démarche chaloupée ne produit pas toujours une accélération verticale suffisante pour que le pendule frappe le contact électronique, le compte de pas est alors fortement sous-estimé [39]. Le capteur inertiel est un système capable de mesurer les variations de l'accélération pendant le mouvement. Il est insensible aux caractéristiques du sujet. L'erreur de mesure pour la marche lente est plus faible (7 %) [38]. A cette erreur du podomètre pour compter les pas s'ajoutent les imprécisions répétées pour mesurer la distance parcourue. En effet, la longueur d'un pas n'étant pas exactement reproductible, la distance calculée est très approximative.

L'erreur significative du podomètre pour compter les pas engendre une erreur systématique pour calculer une dépense énergétique. Bien que le nombre de pas donné par le podomètre soit un indice d'AP utilisable seul pour des recommandations de santé, sept études se sont attelées à sa validation par EDM, dont deux publiées cette année, Tableau 2.

Il en ressort que les données du podomètre reflètent mal celles de l'EDM que ce soit chez des sujets minces ou en surpoids, quel que soit le type de podomètre utilisé. En effet, le podomètre compte les pas. Pour calculer une dépense énergétique, à chaque pas va donc être assignée la même dépense énergétique. Ceci est correct pour la marche sur terrain plat et sans charge. Dès lors que le sujet porte une charge, marche dans une montée ou effectue des activités avec le membre supérieur, la dépense énergétique qui en découle est sous-estimée. C'est pour cette raison que les coefficients de corrélation présents dans le Tableau 2, ne sont pas forcément élevés.

**Tableau 2. Etudes de validation des différents podomètres en conditions de vie libre chez l'adulte par eau doublement marquée. Le Fitty 3 Electronic, l'Omron Healthcare et le Yamax Digiwalker 500 sont des podomètres pendules placés à la hanche. Le Fittsense est un podomètre inertiel placé sur la chaussure. L'Accusplit et le NL200 sont des podomètres inertiels placés à la hanche. Abréviations : Nb de jours : Nombre de jours pour lesquels le podomètre a été porté par rapport à la durée de l'eau doublement marquée ; pod. : podomètre ; PAOD : syndrome d'occlusion artériel.**

Auteur	Année	Podomètre	Sujets	Type	Nb de jours (pod./EDM)	Critère	r
Fogelholm [30]	1998	Fitty 3 Electronic	20 F	Surpoids	5/14	DET	NC
Gardner [40]	1998	Omron Healthcare	20 H 2 F	PAOD	2/14	DEAP	0,61
Leenders [41]	2001	Yamax-Digiwalker-500	13 F		7/7	DET	0,42
Hoyt [42]	2004	Fittsense	8 H	Soldats	3/3	DET	0,17
Tharion [43]	2004	Fittsense	10 F 7 H	Soldats	8/8	DET	0,89
Pomeroy [44]	2011	Accusplit	27 H 27 F	Indiens	7/7	DEAP	0,18
Colbert [45]	2011	NL200	60 H ou F	Agés	7/10	DEAP	0,53

#### 2.2.1.4. Intérêts du podomètre

Bien qu'il apparaisse ainsi très limité pour calculer une dépense énergétique le podomètre présente des avantages majeurs. Il est peu coûteux et très facile à utiliser et à analyser pour le grand public. Le nombre de pas traduit le comportement du sujet [46] vis-à-vis de l'AP (profil actif ou sédentaire). Cette classification est possible du fait que la marche est l'AP la plus pratiquée dans la vie quotidienne, le travail et les loisirs [47]. Dans le Tableau 3, les comportements correspondant au nombre de pas effectués dans la journée sont présentés selon l'étude de Tudor-Locke [46].

**Tableau 3. Correspondance entre le nombre de pas effectués par jour mesurés par un podomètre et le comportement du sujet vis-à-vis de l'activité physique, selon Tudor-Locke [46].**

Nombre de pas par jour	Comportement
< 5 000	sédentaire
5 000 – 7 499	Faiblement actif
7 500 – 9 999	Modérément actif
10 000 – 12 499	Actif
> 12 500	Très actif

Ainsi, son utilisation dans un but d'amélioration de la santé ou de prévention des risques de pathologies est intéressante puisque des objectifs de progression peuvent être donnés au sujet. De plus, le podomètre est un outil simple et ludique et son accueil chez les patients le place comme un des dispositifs importants de mesure de l'AP en lien avec la santé. Ses limites en termes de précision et d'informations disponibles ont néanmoins conduit au développement d'autres outils, dont l'accéléromètre.

#### 2.2.2. L'accéléromètre

Les accéléromètres sont des capteurs capables de quantifier l'AP en mesurant l'accélération du corps humain pendant un mouvement. Lors d'un mouvement, le tronc, par

exemple, est soumis à des accélérations et à des décélérations proportionnelles à la force musculaire développée [48]. Les accéléromètres ont aujourd'hui de multiples applications comme le système Airbag ou plus récemment les consoles de jeux. Ils sont diffusés à grande échelle (automobile, jeux et téléphones mobiles).

### 2.2.2.1. Principe général

L'accéléromètre est basé sur l'enregistrement de l'accélération par des systèmes inertiels. Sous l'effet de l'accélération, le capteur se déplace alors que la masse est en inertie dans le capteur, ce qui crée une variation de la position de la masse à l'intérieur du capteur. Cette variation de position est alors enregistrée. Il existe plusieurs types d'accéléromètres dont le plus courant est l'accéléromètre piézoélectrique.

### 2.2.2.2. Principe du capteur piézoélectrique

Le capteur piézoélectrique possède une céramique piézoélectrique. Cette céramique se polarise électriquement sous l'action d'une contrainte mécanique exercée par une masse, Figure 6. Lors d'une accélération, la masse exerce une pression proportionnelle à l'accélération sur la céramique piézoélectrique. En retour, la céramique produit un courant électrique dont l'intensité est elle-même proportionnelle à la pression exercée sur la céramique.

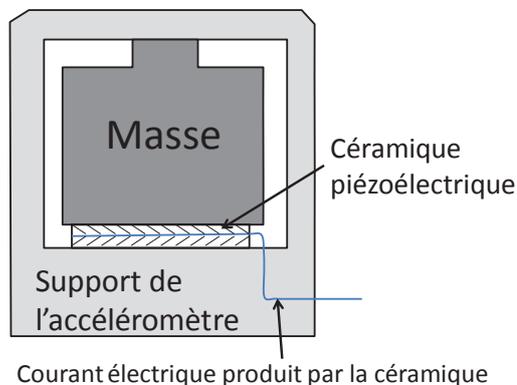


Figure 6. Schéma d'un accéléromètre piézoélectrique, selon Gautschi, 2002 [49].

Les premiers capteurs piézoélectriques étaient unidirectionnels c'est-à-dire qu'ils détectaient les accélérations selon un seul axe. Aujourd'hui, ces capteurs piézoélectriques peuvent être tridimensionnels, c'est-à-dire que la polarisation du capteur se fait dans les trois axes (antéro-postérieur, inférieur-supérieur et médio-latéral). Le signal est présenté Figure 7, avec l'exemple de la marche et de la course.

Le désavantage de ces capteurs piézoélectriques est qu'ils ne permettent pas de détecter les orientations du corps et les activités statiques, c'est-à-dire celles qui induisent des forces statiques qui ne sont pas traduites par un déplacement segmentaire ou pour lesquels ce déplacement s'effectue à vitesse constante. [38]

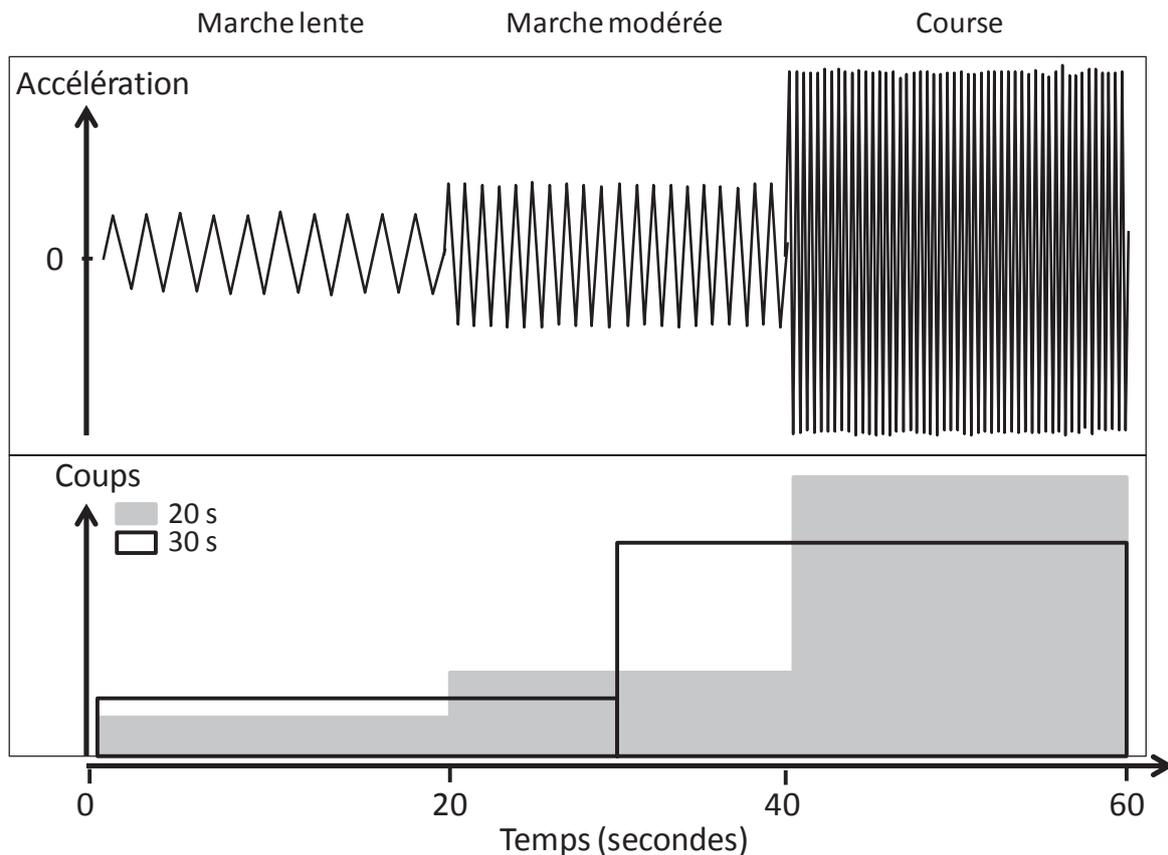


Figure 7. Schéma du signal d'un accéléromètre piézoélectrique uniaxial placé à la taille en fonction de la vitesse de marche ou de course. Les coups sont présentés pour un échantillonnage de 20 et de 30 s.

### 2.2.2.3. Les différentes technologies d'accélérométrie

Il existe actuellement 3 grands types d'accéléromètres pour mesurer le mouvement humain. En plus de l'accéléromètre piézoélectrique, se développent les accéléromètres piézo-résistifs et capacitifs. Ces deux derniers sont détaillés dans la partie 3.3.1.

Dans le domaine du mouvement humain, c'est le capteur piézoélectrique qui a été le plus largement utilisé. Ce capteur est plus petit et moins coûteux que les accéléromètres piézo-résistifs ou capacitifs. De plus, contrairement à ces derniers, le capteur piézoélectrique n'a pas besoin d'énergie extérieure pour fonctionner. L'énergie est requise uniquement pour le stockage de ses données sous forme de « coups ».

#### 2.2.2.4. Le « coup » ou « count »

L'unité de mesure traditionnelle de l'accéléromètre est le coup par minute (cpm). A chaque fois que le voltage généré par la céramique piézoélectrique dépasse un seuil échelonné défini, un nombre de coups correspondant à l'échelon dépassé est calculé. Les cpm correspondent à la somme de ces coups sur une minute.

Cette unité n'est pas comparable entre deux accéléromètres de marques différentes puisque le cpm n'est pas une unité standardisé (Tableau 4).

Mesurer les coups de l'activité sur une période peut permettre de quantifier la durée, la fréquence et l'intensité de l'AP. L'intensité est donnée par le nombre de cpm, la fréquence par le nombre de fois que les cpm dépassent un seuil préalablement établi et la durée par le temps passé au-delà du même seuil. L'inconvénient majeur réside dans le fait que le coup est basé sur un processus d'intégration du signal qui de ce fait diminue les détails que celui-ci peut comporter. Un chevauchement d'activités d'intensités différentes sur la période d'échantillonnage du coup est présenté Figure 7.

**Tableau 4. Différences entre les coups par minute (cpm) mesurés par l'accéléromètre Actical et par l'accéléromètre présent dans l'Actiheart, selon Spierer *et al.* [50].**

Activité	Cpm moyen de l'Actical	Cpm moyen de l'Actiheart
Jouer aux cartes	0,0	6,5
Balayer	48,3	95,2
Musculation	12,2	39,8
Marche à plat	1 692,4	293,5
Marche en pente	1 801,8	304,2
Course à plat	11 119,4	1 448,4
Course en pente	11 563,3	1 571,9

#### 2.2.2.5. Les calculs de dépense énergétique

Une mesure précise de l'AP est effectuée lorsque l'accélération est enregistrée à une fréquence d'échantillonnage suffisante pour capturer tous les mouvements. Un accéléromètre doit enregistrer l'accélération du corps à une fréquence propre et doit être capable de traiter l'information pour réduire le bruit et retenir les caractéristiques des combinaisons d'accélération pour décrire correctement l'intensité, le type et la durée de l'AP. L'accélération étant théoriquement proportionnelle aux forces musculaires responsables du mouvement, il est possible de calculer une dépense énergétique à partir des cpm.

La plupart des équations sont construites sur une méthode linéaire entre les cpm et la dépense énergétique traduite soit en DET, soit en DEAP, soit en NAP. Ces méthodes de calcul linéaires engendrent des résultats très disparates entre les différentes études de validation. La dépense énergétique a également été calculée à partir de régressions

multiples faisant intervenir la masse grasse ou la taille. Ces régressions multiples sont toujours effectuées une fois les données recueillies de façon à chercher le modèle le plus adéquat par rapport aux données mesurées. Ce processus de calcul n'est pas une validation puisque le calcul et sa validation se font sur les mêmes sujets avec les mêmes données. Les différentes études de validation des accéléromètres en conditions de vie libre sont présentées Tableau 5. Elles sont nombreuses et s'étalent sur une période de 15 ans.

Ces 26 études, dont 16 ont calculé une DEAP, 15 une DET et 4 un NAP permettent de confirmer que la DEAP ( $r$  moyen = 0,55) est plus difficile à évaluer que la DET ( $r$  moyen = 0,62) ou le NAP ( $r$  moyen = 0,73).

A partir des coefficients de corrélation, il est difficile de déduire la précision réelle des accéléromètres. En effet, ils sont très variables et dépendent des équations utilisées. Lorsque l'équation créée au préalable est validée par l'étude, les coefficients de corrélation ne dépassent pas 0,6. De meilleurs résultats sont obtenus à partir du Tracmor<sub>D</sub> qui n'est pour le moment pas disponible sur le marché. Les valeurs de corrélation élevées sont issues d'études où l'équation est une régression multiple construite *a posteriori*.

Par contre, l'analyse du biais de DEAP qui est donné dans plusieurs études, montre qu'il est relativement important (compris entre 500 kJ et 1660 kJ ou supérieur à 15 %), sauf dans l'étude d'Assah *et al.* [51] pour laquelle l'équation a été élaborée *a posteriori*. Cet écart s'explique par les différentes limites connues de l'accéléromètre à savoir certaines activités qui sont mal prises en compte comme le vélo, ou les activités impliquant le membre supérieur. Leenders *et al.* [52] déconseillent d'ailleurs l'utilisation des accéléromètres piézoélectriques pour la mesure de la DET après un protocole de validation utilisant l'EDM.

**Tableau 5. Etudes de validation des différents accéléromètres en conditions de vie libre chez l'adulte. Le type A correspond aux capteurs piézoélectriques et le type B aux capteurs piézo-résistifs ou capacitifs. Abréviations : anthrop : paramètres anthropométriques tels que le poids, l'IMC, etc. ; RMSE : Root mean squared error ; DES : dépense énergétique de sommeil.**

Premier auteur	Année	Dispositif	Type (Axes)	Position	Sujets	Nombre de j (Acc./EDM)	Variable dépendante	Variable indépendante	r	Biais	RMSE
Bouten [53]	1996	Tracmor	A (3)	Bas dos	30	14/14	NAP	Cpm	0,73		
Westerterp [54]	1997	Tracmor	A (3)	Bas dos	30	14/14	DET-DES	Cpm	0,80		
Fogelholm [30]	1998	Caltrac	A (1)	Taille	20 F	5/14	DET	Cpm + anthrop	0,26	0,08 ± 1,63 MJ/j	
Gardner [40]	1998	Caltrac	A (1)	Taille	22	2/14	DEAP	DEAP	0,83	-0,49 MJ/j	
Starling [55]	1999	Caltrac	A (1)	Taille	32 H	9/10	DEAP	DEAP		-2,3 ± 3,2 MJ/j	
Verbunt [56]	2001	Tracmor	A (3)	Bas dos	12	14/14	NAP	Cpm	0,72		
Leenders [41]	2001	Tritrac R3D	A (3)	Hanche	13 F	7/7	DEAP	Cpm	0,54		
		Actigraph	A (1)	Hanche			DEAP	Cpm	0,45		
Meijer [57]	2001	Tracmor	A (3)	Bas dos	28	14/14	NAP	Cpm	0,78		
Rafamantanantsoa [33]	2002	Lifecorder	A (1)	Taille	24 H	14/14	DET	DET	0,83	-2,37 ± 1,87 MJ/j	
Lof [58]	2002	Actigraph	A (1)	Hanche	24 F	14/14	DET	DET		-0,025 ± 2,72 MJ/j	
Lof [59]	2003	Actigraph	A (1)	Hanche	34 F	14/14	DET	DET		-0,37 ± 2,93 MJ/j	
Rafamantanantsoa [60]	2003	Lifecorder	A (1)	Taille	40 H	14/14	DET	DET	0,25		
Masse [61]	2004	Actigraph	A (1)	Hanche	260 F	7/14	DET	Cpm + anthrop	0,18		
							DEAP	Cpm + anthrop	0,20		
Adams [62]	2005	Actigraph	A (1)	Hanche	72 F	14/14	DEAP	Cpm	0,30		
Plasqui [63]	2005	Tracmor	A (3)	Bas dos	20 F 10 H	15/15	DET	Cpm + anthrop	0,95		
							DEAP	Cpm + anthrop	0,83		
Leenders [52]	2006	Tritrac R3D	A (3)	Hanche	13 F	7/7	DET	DET	0,66	-12 ± 3 %	
		Actigraph	A (1)	Hanche		7/7	DET	DET	0,67	-2 ± 5 %	
Jacobi [64]	2007	RT3	A (3)	Hanche	13 F	14/14	DEAP	DEAP	0,67	-17,1 ± 16 %	
		Tritrac R3D	A (3)	Hanche		14/14	DEAP	DEAP	0,36	-20,0 ± 44,6 %	
Carter [65]	2008	3dNx	A (3)	Hanche	14	10/10	DET	Cpm	0,59		
Fuller [35]	2008	Caltrac	A (1)	Hanche	30 F 30 H	14/14	DET	DET	0,59		
Maddison [66]	2009	RT3	A (3)	Hanche	36	14/15	DEAP	DEAP		-15 %	
Assah [51]	2009	Actigraph	A (1)	Hanche	33 H	7/7	DEAP	Cpm + anthrop	0,63	-0,05 ± 5,08 MJ/j	28,76 MJ/j
Bonomi [67]	2009	Tracmor	A (3)	Bas dos	6 F 9 H	5/14	DET	DET	0,92	8,2 %	
							DEAP	DEAP	0,68	21,7 %	
							NAP	NAP	0,68	7,4 %	
Bonomi [68]	2010	Tracmor <sub>D</sub>	B (3)	Bas dos	18 H 12 F	14/14	DET	DET	0,87	7,4 %	
							DEAP	DEAP	0,73	20,5 %	
Rothney [69]	2010	Actigraph	A (1)	Hanche	23 F 11 H	14/14	DET	DEAP		-1,71 ± 15,3 %	
Pomeroy [44]	2011	Actigraph	A (1)	Hanche	27 H 27 F	7/7	DEAP	DEAP	0,47		
		Dynastream	A (3)	cheville		7/7	DEAP	DEAP	0,42		
Colbert [45]	2011	Actigraph	A (1)	Hanche	60	7/10	DEAP	DEAP	0,60	-1,66 ± 1,01 MJ/j	

## 3. LES NOUVELLES PISTES DE MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

---

### 3.1. COMBINAISON DES MESURES PHYSIOLOGIQUES AVEC LES COMPTEURS DE MOUVEMENTS

#### 3.1.1. Combinaison de la fréquence cardiaque et de l'accélérométrie : l'Actiheart

L'association de l'accélérométrie avec la FC permettrait d'avoir accès à toute l'AP du sujet. En effet, les activités de faible intensité sont bien détectées par l'accélérométrie alors qu'elles sont mal évaluées par la FC. Les activités intenses du membre supérieur ou le vélo sont bien évalués par la FC alors que l'accélérométrie n'est pas un bon moyen pour les mesurer.

Pour améliorer la précision des calculs de dépense énergétique à partir de la FC, l'association d'un cardiofréquencemètre et d'un accéléromètre a été proposée. Haskell *et al.* montrent alors que l'utilisation combinée des deux techniques est plus précise que les deux utilisées séparément pour des activités données [70].

L'Actiheart (Cambridge Neurotechnology Ltd, Cambridge, Royaume-Uni) combine un cardiofréquencemètre et un accéléromètre uniaxial dans une entité unique fixée sur la poitrine à l'aide de deux électrodes. Ses données de FC et d'accélérométrie sont utilisées chacune pour calculer la DEAP. La DEAP est estimée à partir de la FC selon une méthode avec un point d'inflexion qui est défini au préalable comme étant une valeur de FC en bpm au dessus du sommeil. Afin d'essayer de réduire les limites de la FC et de l'accélérométrie dans l'estimation de la DEAP par l'Actiheart, la FC doit être favorisée pour les activités d'intensité élevée alors que l'accélérométrie doit plutôt être utilisée pour les activités de faible intensité. Telle est la fonction du modèle branché développé par Brage *et al.* [21]. Ce modèle branché comprend trois cas de figure (favorisation de la FC, favorisation de l'accélérométrie ou égalité entre les deux), qui sont séparés selon la valeur d'accélérométrie et de FC mesurée. Au final, le poids de la FC pour estimer la DEAP est important pour les activités de forte intensité, moyen pour les activités plus modérées et faible pour les activités de faible intensité. Le poids de l'accélérométrie suit la logique inverse.

Les algorithmes de calcul de la DEAP de l'Actiheart ont fait l'objet de plusieurs études de validation chez l'adulte [12, 14, 22, 50, 71] (Tableau 6) dont les résultats en laboratoire sont encourageants. En effet, les valeurs de corrélation données sont élevées et les biais sont faibles.

**Tableau 6. Etudes de validation des calculs de dépense énergétique de l'Actiheart par mesure des échanges gazeux respiratoires. Dans l'étude de Barreira, l'Actiheart a été validé par un dispositif de calorimétrie indirecte Ametek (non portable). Les autres études ont utilisé un dispositif portable, le Cosmed K4b<sup>2</sup>.**

Premier auteur	Année	Sujets	Critère	Activité	r	RMSE (kJ/min/kg)	Biais (kJ/min/kg)
Brage [22]	2005	11 H 9 F	DEAP	Marche et course	0,97		0,0657
Thompson [71]	2006	10 H 10 F	DET	Toutes les activités			0,0076
Crouter [12]	2008	24 H 24 F	DEAP	Toutes les activités		0,09	
				Allongé		0,00	
				Ordinateur		0,02	
				Debout		0,04	
				Trier des papiers		0,03	
				Laver des déchets		0,05	
				Laver les vitres		0,06	
				Aspirer		0,09	
				Balayer		0,07	
				Ratisser		0,10	
				Tondre la pelouse		0,12	
				Marche lente		0,05	
				Marche rapide		0,06	
				Vélo		0,18	
				Escaliers		0,14	
				Racquetball		0,12	
				Basketball		0,11	
Course lente		0,13					
Course rapide		0,17					
Barreira [14]	2009	17 H 17 F	DEAP	Marche lente	0,79		0,0006
				Marche rapide	0,72		-0,0098
				Course	0,80		-0,0467
Spierer [50]	2011	16 H 11 F	DET	Toutes les activités		0,0699	0,1318
				Jouer aux cartes		-0,0045	0,0277
				Balayer		0,0085	0,0573
				Soulever des haltères		-0,0052	0,0570
				Marche		0,0510	0,0716
				Marche en pente		0,1068	0,1245
				Course		0,1417	0,1786
				Course en pente		0,2093	0,2606

Une seule validation en conditions de vie libre a été publiée pour l'Actiheart chez l'adulte. Il s'agit de l'étude menée par Assah *et al.* qui s'est déroulée au Cameroun chez des sujets citadins ou vivant à la campagne [72], Tableau 7. Dans cette étude, la corrélation rapportée entre la DEAP estimée par l'Actiheart et l'EDM était  $r = 0,40$  et  $p = 0,02$ . Une autre étude a évalué par l'EDM la précision des mesures jointes de FC et d'accélérométrie chez l'adulte par des dispositifs indépendants [37]. Dans cette étude, le biais était de  $18,1 \pm 26,5$  kJ/j/kg. L'étude de Butte *et al.* [73] s'est déroulée chez l'enfant, elle rapporte des valeurs de biais de  $-1,57 \pm 17,6$  kJ/j/kg et de  $0,06 \pm 15,2$  kJ/j/kg. Bien que la corrélation entre la DEAP estimée par l'Actiheart et par l'EDM ne soit pas très élevée dans l'étude d'Assah *et al.*, le biais rapporté dans les deux autres études est relativement faible. Une nouvelle étude en conditions de vie libre chez l'adulte ayant un style de vie occidental est alors nécessaire

pour confirmer les résultats encourageants trouvés chez l'enfant ou avec un accéléromètre et un cardiofréquencemètre séparés.

**Tableau 7. Etudes de validation de la combinaison de la mesure de l'activité physique *via* la fréquence cardiaque et l'accélérométrie en conditions de vie libre par l'eau doublement marquée.**

Premier auteur	Dispositif	Sujets	Durée	Critères
Butte (2010) [73]	Actiheart	32 H 28 F	7 j	DET et DEAP
Assah (2011) [72]	Actiheart	16 H 17 F	7 j	DEAP et NAP
Patrik-Johansson (2006) [37]	Cardiofréquencemètre et accéléromètre	6 H	14 j	DET et DEAP

### 3.1.2. Combinaison de l'accéléromètre avec la température et la résistance cutanée : l'Armband

Le SenseWear Armband (BodyMedia, Pittsburg, Pennsylvanie, Etats-Unis), combine des capteurs de température du corps, de flux de chaleur, de réponse galvanique de la peau et un accéléromètre bi-axial. L'accéléromètre de l'Armband est un capteur piézo-résistif qui permet l'accès à la posture. Il est porté au niveau du bras. A travers l'utilisation de techniques variées de modélisation des données, les combinaisons de signaux des activités individuelles sont identifiées et des algorithmes spécifiques à l'activité sont appliqués pour évaluer la dépense énergétique. Ce traitement complexe du signal permet de mesurer le temps passé à chaque niveau d'intensité et de calculer une dépense énergétique plus précise que pour l'ActiReg ou des accéléromètres basés sur les cpm [74]. L'Armband est également capable d'évaluer le temps passé dans une position allongée et à dormir, le nombre de pas effectués ainsi que le temps passé dans chaque palier d'intensité (de 3 à 6 METs, de 6 à 9 METs, au-delà de 9 METs).

Les études de validation de l'Armband sont regroupées dans le Tableau 8. La moitié des études seulement a évalué une DEAP. Pour ces études, la corrélation n'est pas très élevée et le biais est important. Les équations d'estimations de la DEAP par l'Armband n'ont pas été publiées. Elles ne sont pas non plus accessibles, ce qui limite leur développement par des groupes de recherche différents de ceux impliqués dans la conception du dispositif.

**Tableau 8. Etudes de validation de l'Armband en conditions de vie libre.**

Premier auteur	Année	Sujets (Type)	Durée	Critère	r	ICC	Biais (kJ/j)
Mignault [75]	2005	2 H 4 F (Diabète)	10 j	DET	0,96	0,96	-327
St-Onge [76]	2007	13 H 32 F (Obésité et Diabète)	10 j	DET DEAP	0,86 0,70	0,81 0,46	-489 -940
Johanssen [77]	2010	15 H 15 F	14 j	DET	0,68	0,80	94
Colbert [45]	2011	60 (Agés)	10 j	DEAP	0,48		-1660

### **3.1.3. Conclusion**

Ces dispositifs multi-capteurs sont des pistes intéressantes pour l'évolution de la mesure de l'AP. En conditions de vie libre, l'Armband a été l'objet de plusieurs validations mais l'amélioration de ses algorithmes ne peut se faire que par les constructeurs qui ne fournissent pas les calculs initiaux. L'Actiheart a fait l'objet d'une seule étude de validation en conditions de vie libre sur une population très spécifique. Sa validation chez des sujets ayant un mode de vie occidental est nécessaire.

## **3.2. UTILISER LES OUTILS EXISTANTS AVEC DES MODELES PLUS COMPLEXES**

La plupart des équations d'estimation de la dépense énergétique sont effectuées avec une régression entre un paramètre de sortie de l'appareil et la dépense énergétique évaluée par la calorimétrie indirecte. Par exemple, la DEAP a été estimée à partir des cpm de l'accéléromètre selon une ou plusieurs équations de droite.

Pour l'estimation de la DEAP à partir de la FC, nous avons vu qu'une évolution dans les calculs a été effectuée depuis une simple équation de droite, en passant par un point d'inflexion puis par des modèles quadratiques, le tout à partir des mêmes informations, c'est-à-dire le nombre de battements cardiaques par minute.

Selon les outils existants, il est ainsi possible d'envisager d'autres modèles d'estimation de la DEAP. De manière générale, pour que les modèles soient les plus précis possibles, il faut qu'ils reposent sur un échantillonnage important. A partir des données d'un podomètre, c'est-à-dire le nombre de pas effectués sur une période donnée, la complexification des algorithmes n'a pas de sens. Par contre, la FC qui peut être enregistrée battement par battement peut être analysée de façon plus approfondie. Une étude récente s'est d'ailleurs intéressée à la variabilité cardiaque en plus de la FC pour évaluer la DEAP [78].

D'autre part, il est possible d'effectuer une reconnaissance des AP à partir des données mesurées par les appareils. Par exemple, les accéléromètre grâce à la reconnaissance de l'activité de marche, peuvent être utilisés comme des podomètres et renseigner la fréquence, l'intensité et la durée de la marche quotidienne [79]. La reconnaissance des activités sera d'autant plus précise si l'activité est mesurée avec un appareil présentant un échantillonnage important. Les premières études de reconnaissance des AP publiées étaient basées sur les informations enregistrées par plusieurs capteurs répartis sur le corps. La reconnaissance précise des activités à partir d'un seul capteur peut s'envisager à partir des accéléromètres piézo-résistifs ou capacitifs, détaillés par la suite.

### 3.3. DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX ACCELEROMETRES ET RECONNAISSANCE DES ACTIVITES PHYSIQUES

L'accéléromètre est aujourd'hui un actimètre simple qui s'est démocratisé rendant son coût plus abordable. Son utilisation en recherche est toujours importante. Sept revues lui sont consacrées entre 2008 et aujourd'hui. Cette multiplication d'études récentes sur une technique de plus de vingt ans est liée à deux phénomènes. Premièrement, l'accélérométrie est au cœur d'une évolution technologique avec l'apparition des accéléromètres piézo-résistifs et capacitifs. Deuxièmement, de nouvelles pistes d'exploration du signal de l'accéléromètre d'où peuvent être extraites des informations sur la reconnaissance des AP sont apparues.

#### 3.3.1. Les accéléromètres piézo-résistifs et capacitifs

Les avancées technologiques de ces quinze dernières années ont permis le développement de capteurs piézo-résistifs et capacitifs. Ils sont basés sur le principe des modifications de résistance ou de capacitance en proportion avec l'accélération causée par la somme des forces appliquées. [80]

Les accéléromètres piézo-résistifs sont composés de piézo-résistances en silicone dans leur faisceau en suspension. Comme le châssis support se déplace par rapport à la masse d'épreuve, les faisceaux de suspension s'allongent ou se raccourcissent, ce qui change leur profil de stress et donc la résistivité de leurs piézo-résistances intégrées. Ces piézo-résistances sont positionnées entre le châssis support et la masse d'épreuve où la variation de stress est maximum, Figure 8. [81]

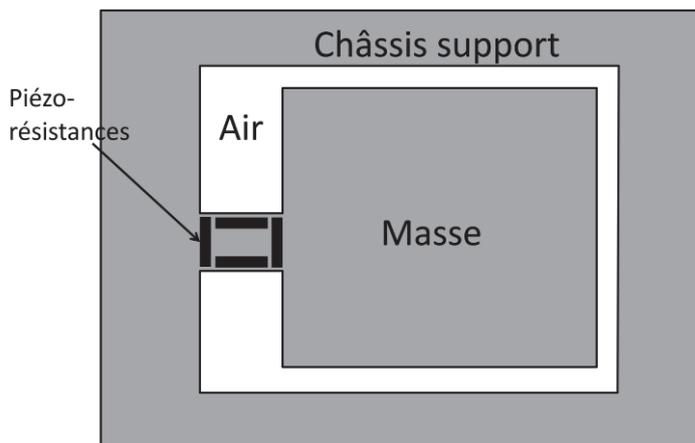


Figure 8. Composition d'un accéléromètre piézo-résistif. Le déplacement de la masse à l'intérieur du châssis support induit des variations de résistance sur les capteurs. D'après Bao [80].

Dans les accéléromètres capacitifs, le déplacement du capteur avec l'accélération alors que la masse est en inertie entraîne une modification de la capacitance entre la masse et les électrodes conductrices fixées qui sont séparées par un espace étroit, Figure 9. [81]

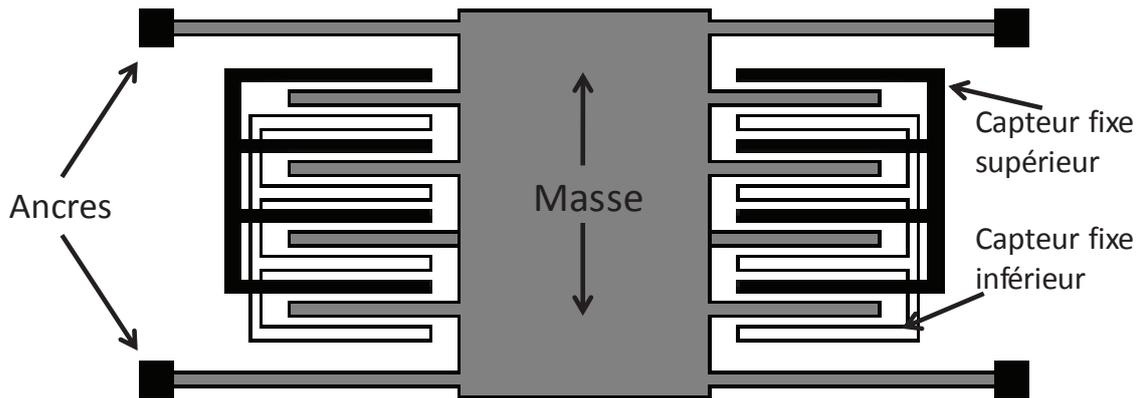


Figure 9. Capteur accélérométrique capacitif. La masse (en gris) se déplace avec l'accélération. Lorsque les doigts de la masse entrent en contact avec les doigts capteurs situés en haut ou en bas, le mouvement de la masse est détecté. Selon Bao [80] et Yazdi *et al.* [81]

Contrairement aux capteurs piézoélectriques, les capteurs piézo-résistifs et capacitifs ont besoin d'une source d'énergie externe pour fonctionner [38]. Ce besoin énergétique implique une utilisation accrue de la batterie pour une même durée d'enregistrement.

Ces capteurs permettent l'évaluation des forces dynamiques et statiques qui agissent sur lui. Les forces dynamiques induisent une accélération dynamique du capteur qui se déplace. Une force statique est constante, par exemple celle de la pesanteur. Le capteur piézoélectrique doit subir une pression par accélération pour enregistrer une variation de signal. Dans les capteurs piézo-résistifs et capacitifs, selon la position du capteur, le poids de la masse s'exerce plus ou moins sur les capteurs alors que le dispositif reste immobile. L'intérêt majeur de ces capteurs est alors leur capacité à détecter les postures assis, debout et couché (Figure 10). Une reconnaissance des AP a été initiée à partir de ces capteurs.

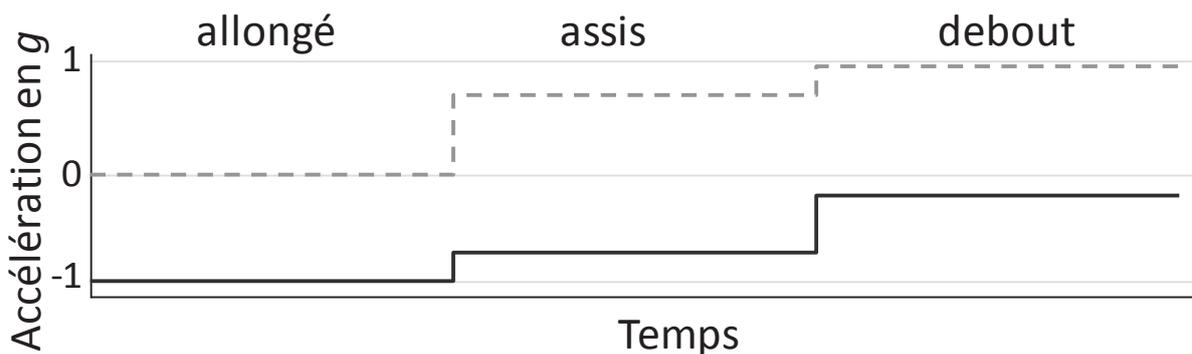


Figure 10. Signal enregistré par un accéléromètre piézo-résistif situé sur le bras. Les signaux longitudinal (en pointillés) et transversal (en noir) sont présentés.

### 3.3.2. La reconnaissance des activités physiques

La classification des AP à partir des données recueillies par un outil de mesure de l'AP se fait selon plusieurs étapes. Le signal du capteur est tout d'abord divisé en un certain nombre de segments temporels courts, appelés fenêtres, dont chacun est considéré de

manière séquentielle. Le signal est ensuite analysé dans chaque fenêtre à partir de caractéristiques définies qui sont utilisées comme variables d'entrée dans un algorithme dit de classification qui permet d'associer une activité à une fenêtre.

### 3.3.2.1. Le découpage du signal en fenêtres

Le découpage du signal en fenêtres peut se faire selon trois techniques : les fenêtres coulissantes, les fenêtres d'un événement défini et les fenêtres d'une activité définie. Avec la méthode des fenêtres coulissantes, le signal est divisé en fenêtres juxtaposées de longueur égale. Cette méthode ne nécessite pas de prétraitement du signal. La plupart des études ont employé cette technique grâce à sa simplicité de mise en œuvre. En conditions de vie libre, cette technique n'est pas utilisable puisque les activités n'ont pas toutes la même durée.

Pour la méthode des fenêtres à événements définis, une étape de prétraitement est requise pour localiser les événements spécifiques et découper les différentes fenêtres. La taille de ces fenêtres n'est pas fixe et les fenêtres ne sont pas juxtaposées, c'est-à-dire que tout le signal n'est pas traduit en AP.

La méthode des fenêtres à activités définies est basée sur la détermination préalable des horaires auxquels les changements d'activité ont été effectués. Une fenêtre correspond alors à l'intervalle entre deux changements d'activité. [82]

### 3.3.2.2. Choix des caractéristiques recherchées dans le signal

Les caractéristiques recherchées dans le signal sont soit des éléments heuristiques soit des événements de signal temporel, fréquentiel ou leur combinaison analysée par ondelettes. Les caractéristiques heuristiques sont issues d'une compréhension fondamentale et souvent intuitive de la façon dont un mouvement spécifique ou une posture va produire un signal spécifique. La chute d'une personne, par exemple, induit une vitesse qui augmente puis diminue rapidement, et une orientation du capteur modifiée. Parmi ces caractéristiques heuristiques, l'angle du capteur par rapport à la verticale permet de déduire la posture de la personne.

Les caractéristiques du domaine temporel, du domaine fréquentiel et de la fréquence de temps (petites ondes) ne sont pas liées à des aspects spécifiques des déplacements de l'individu ou de ses postures. Ces approches caractérisent le signal au sein de ses informations temporelles et fréquentielles.

Les caractéristiques du domaine temporel sont directement dérivées de la fenêtre de signal et sont généralement des mesures statistiques : moyenne, médiane, variance, asymétrie, aplatissement et gamme interquartile. Il est également possible d'utiliser des filtres pour séparer les signaux de l'accéléromètre sur une base de fréquences. Des moyennes séparées pour les composants à basse fréquence et à haute fréquence rectifiée sont ensuite utilisés comme variables d'entrée dans les systèmes de classification.

Pour utiliser les caractéristiques du domaine fréquentiel, le signal doit être traduit en fréquences dans la fenêtre par une transformée de Fourier rapide. Les résultats de cette transformée de Fourier sont un ensemble de coefficients de base qui représentent les amplitudes des composantes de fréquence du signal et la distribution de l'énergie du signal. Ces données sont ensuite utilisées dans les modèles.

La transformation discrète en ondelette décompose le signal d'origine en séparant successivement les signaux filtrés à basse et haute fréquence. Cette décomposition du signal se fait en boucle à partir des résultats de la décomposition précédente. Ce processus de sous-échantillonnage réduit le nombre d'échantillons temporels et augmente la résolution de fréquence. L'analyse par ondelettes permet de décomposer le signal du capteur en un certain nombre de coefficients individuels, dont chacun contient des données sur une bande de fréquence spécifique. Comme ces coefficients caractérisent le signal d'origine sur toute sa longueur, ils contiennent des informations sur les changements temporels dans le contenu de fréquence. Ainsi, les techniques en ondelettes peuvent être utilisées pour analyser et caractériser les signaux non-stationnaires. Elles ont été appliquées principalement pour augmenter le signal, pour identifier les points de transition entre deux activités et pour générer des caractéristiques temps-fréquence utilisées ensuite pour la classification. [82]

### 3.3.2.3. Les algorithmes de classification

La complexité de ces différents algorithmes de classification varie des algorithmes simples basés sur les seuils à des algorithmes plus complexes qui nécessitent un apprentissage du logiciel, tels que les réseaux neuronaux artificiels. A partir de ces algorithmes de classification de pointe, le logiciel apprend à reconnaître des combinaisons de caractéristiques et à les associer avec une activité. Ces techniques d'« apprentissage machine » peuvent être supervisées ou non supervisées. Avec l'apprentissage supervisé, une quantité importante de données d'activité est nécessaire afin de « former » l'algorithme de classification. Une fois la phase de formation terminée, l'algorithme de classification est en mesure d'attribuer une étiquette d'activité à une fenêtre de données inconnues.

Avec des approches non supervisées aucune étiquette d'activité n'est nécessaire. Toutes les données sont transmises à l'algorithme qui identifie automatiquement un certain nombre d'états ou de groupes de données, dont chacune peut correspondre à une activité particulière. [82]

#### 3.3.2.3.1. *La classification basée sur les seuils*

Pour la classification basée sur les seuils, une fonction dérivée est simplement comparée à un seuil établi afin de déterminer si une activité particulière a été effectuée. Cette approche est utilisée pour distinguer les différentes postures statiques (debout, assis, couché) en utilisant les angles provenant des accéléromètres. La classification basée sur les seuils est également utilisée pour identifier les transitions posturales à partir des données de

variations des angles segmentaires. Les autres techniques proviennent d'un apprentissage du logiciel. [82]

#### 3.3.2.3.2. *Les méthodes hiérarchiques*

Pour mettre en œuvre un algorithme de classification hiérarchique, une structure de décision binaire est construite. Elle se compose de plusieurs nœuds de décision consécutifs. A chaque nœud, une décision binaire est prise en fonction des caractéristiques d'entrée. Si les caractéristiques d'entrée correspondent aux caractéristiques de l'activité testée enregistrées dans le logiciel, la classification est effectuée. Si ce n'est pas le cas, la classification s'oriente vers le nœud suivant ou les caractéristiques d'entrée sont comparées avec les caractéristiques d'une autre activité. La nature exacte et les paramètres de la décision prise à chaque nœud sont obtenus par une inspection manuelle et une analyse des données préenregistrées pour chaque activité, ce qui signifie que cette approche est très coûteuse en temps. [82]

#### 3.3.2.3.3. *Les arbres de décision*

L'approche par les arbres de décision ressemble à la classification hiérarchique. Au lieu d'utiliser une structure de décision construite manuellement par l'utilisateur, des algorithmes permettent d'automatiser le processus et de créer un ensemble de règles. Ces algorithmes sont basés sur l'examen de la capacité discriminatoire d'une seule caractéristique à la fois pour créer un ensemble de règles qui conduit finalement à une classification complète du système. Par exemple, Bao et Intille ont utilisé des caractéristiques temporelles et fréquentielles pour différencier vingt activités à partir de cinq capteurs. Ils ont obtenu une précision de 86 %. [82]

#### 3.3.2.3.4. *Le plus proche voisin de k*

L'algorithme de classification des activités par le plus proche voisin de k est basé sur la construction d'un espace multidimensionnel de caractéristiques. Dans cet espace, chaque dimension correspond à une caractéristique différente. L'espace est d'abord rempli par tous les points issus de l'apprentissage, chacun correspondant à une activité particulière. Les fenêtres inconnues des données du capteur sont représentées dans l'espace caractéristique et les points les plus proches des k données d'apprentissage sont identifiés. La classification est alors déterminée par la majorité des plus proches voisins de k, qui correspondent à une activité donnée. La valeur de k varie généralement de 1 à un petit pourcentage des données de formation et est sélectionnée à l'aide d'une technique par essais et erreurs, ou en utilisant les procédures de validation croisée. [82]

#### 3.3.2.3.5. *Le réseau neuronal artificiel*

Un réseau neuronal artificiel peut être assimilé à une fonction mathématique flexible configurée pour représenter les relations complexes entre ses entrées (variables

indépendantes) et ses sorties (variables dépendantes). Ce réseau est initialement présenté avec un ensemble de données d'apprentissage et une certaine forme de processus d'optimisation est utilisée pour activer la prédiction de sorties connues à partir d'un ensemble de données entrantes. Une fois formés, les réseaux neuronaux artificiels peuvent ensuite être utilisés pour obtenir des sorties pour tout ensemble d'entrées. Dans le domaine de la classification des activités, les entrées sont des caractéristiques dérivées du signal du capteur et les sorties sont les différentes classes d'activités. Ces réseaux neuronaux artificiels ont été largement utilisés dans le domaine de la recherche sur le mouvement humain. [82]

#### 3.3.2.3.6. *Les machines à vecteur support*

Les machines à vecteur support constituent une méthode d'apprentissage basée sur la recherche de séparation optimale des hyperplans avec le maximum de marge entre les combinaisons de chaque classe. En utilisant les fonctions du noyau, ils peuvent projeter les données à partir de l'espace des caractéristiques d'origine dans lequel ils se trouvent vers un autre espace de dimension supérieure. De cette façon, une séparation linéaire dans le nouvel espace devient équivalente à une classification non-linéaire dans l'espace d'origine. Une technique d'optimisation est utilisée pour trouver les séparations optimales d'hyperplans qui effectuent les classifications nécessaires. [82]

#### 3.3.2.3.7. *La méthode naïve de Bayes*

L'algorithme de classification bayésien est basé sur les probabilités conditionnelles estimées ou sur la probabilité de combinaison de signaux disponibles à partir de chaque classe d'activité. Compte tenu de ces probabilités, la probabilité pour qu'un nouveau modèle inconnu ayant été généré par une activité spécifique apparaisse peut être estimée directement. Avec un algorithme de classification naïf de Bayes, les caractéristiques d'entrée sont supposées être indépendantes les unes des autres. A partir de cette assumption, il est possible d'exprimer la fonction de probabilité de chaque activité comme le produit de  $n$  fonctions simples de densité de probabilité, où  $n$  est le nombre de caractéristiques. Ces fonctions sont généralement exprimées comme des distributions normales unidimensionnelles. Bien que l'assumption de l'indépendance entre les fonctions soit souvent transgressée, l'approche bayésienne est utilisée en raison de sa simplicité et de sa facilité d'implémentation. Une version plus générale de la bayésienne naïve est l'analyse discriminante, où les corrélations croisées entre les caractéristiques sont prises en compte. [82]

#### 3.3.2.4. Conclusion

Les fonctions heuristiques sont dérivées de la compréhension fondamentale de la façon dont un mouvement spécifique ou une posture va produire un signal caractéristique à partir du capteur porté par le sujet. En utilisant de telles caractéristiques dans des systèmes simples de classification basés sur le seuil, il est possible de distinguer avec précision des

postures statiques et dynamiques des activités et d'identifier les chutes avec une précision élevée. Afin de distinguer un grand nombre de mouvements et de postures dynamiques, il est nécessaire d'utiliser des algorithmes de classification plus complexes qui sont basés sur une ou plusieurs variables d'entrée.

## 4. CONCLUSION SUR LA MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE

Il existe plusieurs technologies ou techniques utilisables pour mesurer l'AP. Celles-ci sont résumées dans le Tableau 9. D'un côté, les accéléromètres sont des compteurs de mouvements dont leur unité, les cpm, ne permet pas de distinguer une marche effectuée à plat, en pente, ou avec le port d'une charge, ni les activités effectuées majoritairement par le membre supérieur. De l'autre côté, les mesures physiologiques dont la FC, sont précises pour évaluer la dépense énergétique d'activités au-delà d'un point d'inflexion. La majorité des valeurs de FC enregistrées dans une journée étant inférieures à ce point d'inflexion, la FC est imprécise pour estimer la DEAP.

Plusieurs évolutions sont alors apparues, telles que des dispositifs multi-capteurs et des accéléromètres de nouvelle génération capables de détecter les postures. L'Actiheart est un appareil qui combine la mesure de la FC et de l'accélérométrie. Une étude de validation de son estimation de la DEAP en conditions de vie libre est nécessaire pour confirmer sa validité.

La mesure de la dépense énergétique par la calorimétrie indirecte ou par sa dérivée en conditions de vie libre, l'EDM, est précise mais difficilement utilisable à large échelle. Ces techniques sont utilisées pour valider et corriger les estimations de dépense énergétique faites par des algorithmes utilisant les données issues des différents moniteurs d'activité, Figure 11.

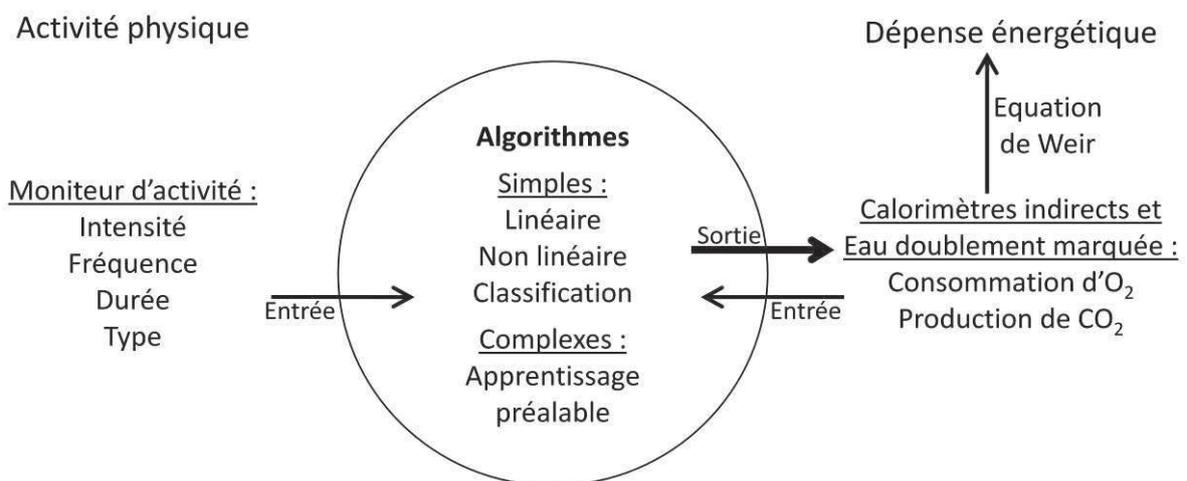


Figure 11. Relation entre l'activité physique décrite par ses composantes et la dépense énergétique à travers l'utilisation d'appareils de mesure de l'activité physique, d'après Arvidsson *et al.* [74].

Le premier objectif de ma thèse, concernant la mesure de l'AP, a été de valider l'estimation de la DEAP de l'Actiheart en conditions de vie libre avec l'EDM chez 35 sujets de poids et de NAP variés en conditions initiales et après une intervention. Le second objectif a été de soumettre l'Actiheart à un protocole de validation en laboratoire pour évaluer sa précision à estimer la dépense énergétique de différentes activités.

**Tableau 9. Les différents outils de mesure de l'activité physique ou de la dépense énergétique, leurs avantages et leurs limites.**

Outil	Avantages	Limites
Chambre calorimétrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précision de mesure de DE</li> <li>- Echantillonnage de la mesure</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Coût élevé de construction et de maintenance</li> <li>- Confinement avec non reproduction des conditions de vie libre</li> </ul>
Calorimètre indirect	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure de DE avec un échantillonnage important</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non utilisable en conditions de vie libre</li> </ul>
Eau doublement marquée couplée à la DER en calorimétrie indirecte	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Précision de la mesure de DE en conditions de vie libre</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Une seule valeur pour plusieurs jours</li> <li>- Nécessité d'un équipement et une expertise pour les analyses</li> <li>- Coût limitant l'usage pour de larges populations</li> </ul>
Cardiofréquence-mètre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fiable pour les activités d'intensité élevée</li> <li>- Mesure non invasive prolongée</li> <li>- Mesure des variations en temps réel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perturbation de la FC non liées à l'AP</li> <li>- Précision uniquement pour des activités d'intensité au moins modérée</li> <li>- Tendance à surestimer les mesures</li> </ul>
Podomètre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Simplicité d'utilisation</li> <li>- Affichage continu du nombre de pas</li> <li>- Source de motivation pour les sujets</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure uniquement les pas</li> <li>- Calcul de DE très imprécis</li> </ul>
Accéléromètre piézo-électrique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mesure des variations en temps réel</li> <li>- Mesure non invasive prolongée</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Toutes les AP pas prises en compte</li> <li>- Imprécision liée au fait que la relation cpm/DEAP est propre à chaque AP</li> <li>- De ce fait sous-estimation de la DEAP</li> </ul>
Accéléromètre piézo-résistif ou capacitif	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Similaires aux accéléromètres piézo-électriques</li> <li>- Permet en théorie la reconnaissance des activités</li> <li>- Accès à la posture grâce au traitement du signal brut</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Similaire actuellement aux accéléromètres piézo-électriques</li> <li>- Voie de recherche pour une meilleure estimation de DE grâce à la reconnaissance des activités</li> </ul>
Actiheart	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Combinaison de la FC et de l'accélérométrie piézo-électrique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non validé pour toutes les AP</li> </ul>
Armband	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Combinaison de l'accélérométrie, de la mesure de température et de résistance cutanées</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Appareil gênant si port prolongé</li> <li>- Algorithme non communiqué rendant difficile la validation de l'appareil</li> </ul>

# CHAPITRE 2 :

# ADIPONECTINE ET

# ACTIVITE PHYSIQUE



L'adiponectine est une hormone produite principalement par le tissu adipeux. Sa particularité est qu'elle est la seule adipokine dont les concentrations diminuent avec une augmentation de la masse grasse. Sa production est ainsi fortement et inversement liée à la quantité de masse grasse d'un individu. L'adiponectine est présente sous plusieurs formes dans le plasma dont il a été montré que certaines formes sont plus actives que d'autres.

Depuis sa découverte, elle a fait l'objet de plus en plus d'études grâce à ses propriétés anti-inflammatoires, anti-athérogéniques, qui favorisent la sensibilité à l'insuline et son rôle important dans l'homéostasie énergétique [83]. Elle agit principalement sur le muscle squelettique et le foie en favorisant l'oxydation des acides gras.

L'amélioration de la sensibilité à l'insuline et l'augmentation de l'oxydation des acides gras sont deux conséquences de l'AP, dont il est bien connu qu'elle a de multiples effets bénéfiques sur la santé. Il a d'ailleurs été supposé que les effets de l'AP sur la santé pourraient se faire à travers l'adiponectine. Dans la littérature, les liens entre l'AP et l'adiponectine sont contradictoires ne confirmant pas l'hypothèse précédente. En effet, des études rapportent une augmentation, une baisse ou aucune variation de la concentration plasmatique de l'adiponectine avec une augmentation du NAP.

Dans ce chapitre, l'adiponectine est tout d'abord présentée pour faire le point sur sa structure, sa synthèse, ses récepteurs, sa signalisation, son activité biologique et ses méthodes d'exploration. Dans un second temps, les liens entre l'adiponectine et l'AP sont abordés. L'objectif est de comprendre pourquoi les résultats de la littérature sont contradictoires.

# 1. L'ADIPONECTINE

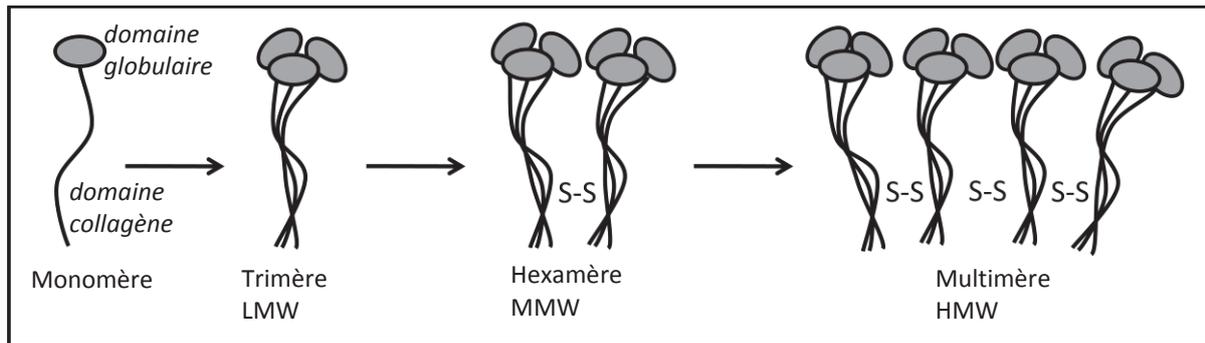
---

L'adiponectine a été découverte dans le cadre de la recherche sur le rôle endocrinien du tissu adipeux. Elle a été décrite pour la première fois en 1995 et identifiée dans le tissu adipeux par quatre groupes de recherche qui lui ont donné des noms différents : Acrp30 (Adipocyte complement-related protein of 30 kDa) [84], AdipoQ [85], apM1 (Adipose most abundant gene transcript 1) [86] et GBP28 [87]. L'adiponectine est présente en quantité importante dans le plasma : de 0,5 à 30 µg/mL, ce qui est plus élevé que les concentrations plasmatiques des autres adipokines ou hormones [83].

Dans cette partie, l'adiponectine est décrite en commençant par sa structure et ses différentes formes présentes dans la circulation. Sa synthèse, sa sécrétion et sa régulation seront abordées par la suite. Les récepteurs de l'adiponectine font l'objet du troisième point. Ses voies de signalisation, notamment les deux principales à travers la 5'adénosine monophosphate - kinase activée (AMPK) et le PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor) -  $\alpha$  sont ensuite décrites avant de terminer par son activité biologique puis ses méthodes d'exploration.

## 1.1. STRUCTURE DE L'ADIPONECTINE

L'adiponectine est composée d'un peptide signal, d'un domaine N-terminal de type collagène et d'un domaine C-terminal globulaire. La protéine native est synthétisée comme un simple polypeptide monomérique. Elle s'assemble alors en différentes formes multimériques dans le réticulum endoplasmique (RE). L'adiponectine est présente dans le plasma sous 3 formes multimériques, le trimère seul (faible poids moléculaire, LMW), l'hexamère (association de 2 trimères, poids moléculaire moyen, MMW) ou des multimères de haut poids moléculaire (4 et 6 trimères, HMW), Figure 12. L'adiponectine est également présente sous forme de fragments dans le plasma qui correspondent à son domaine C-terminal globulaire (adiponectineG) [88]. Dans ce chapitre sur l'adiponectine, les effets de l'adiponectineG seront séparés de ceux de l'adiponectine entière (Full length adiponectin dans les articles, adiponectineE).



**Figure 12.** Les différentes formes de l'adiponectine. Trois monomères s'assemblent pour former un trimère. Deux trimères s'assemblent pour former un hexamère. Deux ou trois hexamères s'assemblent pour former de l'adiponectine HMW.

L'adiponectine est une protéine de 28 ou 30 kDa. Toutefois, ses formes rencontrées dans le plasma couvrent une gamme de taille de 17 kDa (pour ses formes tronquées) à 700 kDa (pour sa forme HMW). [89]

Le domaine collagène de l'adiponectine contient quatre résidus de lysine qui sont modifiés par des réactions d'hydroxylation et de glycosylation. Ces deux réactions sont requises pour l'assemblage intracellulaire des trimères d'adiponectine en multimères HMW. La réaction d'hydroxylation est également observée sur des résidus de proline dans l'adiponectine humaine. La formation de ponts disulfure entre les acides aminés cystéines de l'adiponectine est essentielle pour sa multimérisation et sa sécrétion. Ero1- $\alpha$  (Endoplasmic reticulum membrane-associated oxido-reductase- $\alpha$ ) et sa protéine associée ERp44 jouent un rôle important dans l'assemblage des complexes d'adiponectine et leur sécrétion. ERp44 retient l'adiponectine dans le RE par une interaction covalente avec le groupement thiol de la cystéine. [90]

## 1.2. SYNTHÈSE, SÉCRETION ET RÉGULATION DE L'ADIPONECTINE

L'adiponectine est produite principalement par le tissu adipeux. Toutefois, chez l'homme, son expression a été trouvée également dans la moelle osseuse, les ostéoblastes, le tissu fœtal, les myocytes, les cardiomyocytes et les cellules épithéliales de la glande salivaire. [91]

Les concentrations d'adiponectine circulante sont significativement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Ce dimorphisme sexuel a été attribué à un effet inhibiteur de la testostérone sur la sécrétion d'adiponectine par le tissu adipeux. Au cours de la puberté, l'adiponectineE et le pourcentage d'adiponectine HMW diminuent chez les enfants de sexe masculin mais pas féminin. [92]

Les concentrations d'adiponectine dans le plasma fluctuent d'environ 20 % dans la journée avec une diminution pendant la nuit et un nadir tôt le matin. Cette variation diurne est plus importante chez la femme que chez l'homme. [93]

L'adiponectine est la seule hormone libérée par le tissu adipeux diminuant avec l'obésité, c'est-à-dire un excès de masse grasse. Cette diminution est notée à la fois dans sa concentration circulatoire mais également au niveau de son expression génique dans le tissu adipeux [94]. La diminution des concentrations sanguines d'adiponectine a été associée avec l'obésité, la résistance à l'insuline, le diabète de type II et le syndrome métabolique. L'adiposité viscérale est un déterminant fort des concentrations de l'adiponectine chez l'homme. Les auteurs s'accordent à montrer une relation inverse entre le tissu adipeux viscéral et l'adiponectine. Le tissu adipeux sous-cutané a une contribution moindre (de l'ordre de 10 %) pour expliquer les variations d'adiponectine interindividuelles. La production de l'adiponectine dépend également de la taille des adipocytes. Plus les adipocytes sont volumineux, plus ils sont insulino-résistants et moins ils produisent d'adiponectine. [93]

## 1.2.1. Expression et régulation du gène de l'adiponectine

### 1.2.1.1. Le promoteur du gène de l'adiponectine

Le promoteur d'un gène contient plusieurs séquences consensus d'acides désoxyribonucléiques (ADN) qui sont reconnues par des facteurs de transcription. Le promoteur du gène humain de l'adiponectine contient PPRE, des E-box, CCAAT box et SRE (Sterol regulatory element). PPRE est l'élément de réponse au PPAR (voir paragraphe 1.4.2). Les E-box possèdent la séquence consensus CANNTG reconnue par les protéines bHLH (basic helix loop helix) de classe I. CCAAT box est reconnue par l'élément de réponse C/EBP  $\alpha$  (CCAAT/enhancer-binding protein  $\alpha$ ), Figure 13. La présence de ces multiples sites de liaison pour les facteurs de transcription implique que la transcription du gène de l'adiponectine est régulée par différents signaux en amont [90].

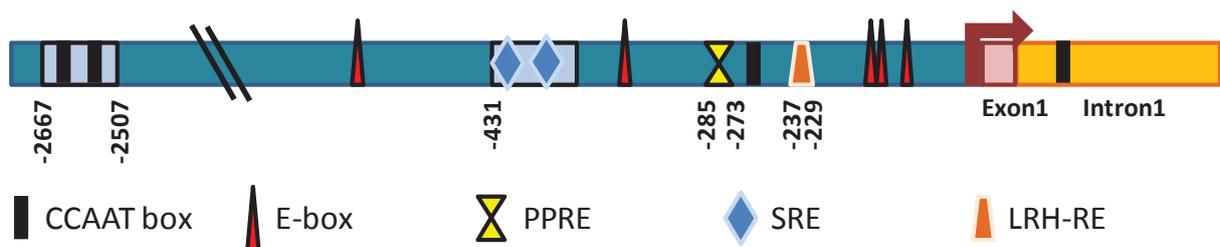


Figure 13. La structure de base du gène humain de l'adiponectine selon Liu et Liu [90].

### 1.2.1.2. Augmentation de l'expression par les facteurs de transcription

Le niveau d'expression des acides ribonucléiques (ARN) messagers (ARNm) de l'adiponectine est augmenté par une variété de facteurs de transcription incluant PPAR $\gamma$ , Forkheadbox factor 1 (FOXO1), C/EBP  $\alpha$ , Sirtuin 1 (SIRT1), SRE binding protein (SREBP)1c et Specificity protein 1 (Sp1) [90, 93].

PPAR $\gamma$  appartient à la famille des PPARs (voir 1.4.2). Il est exprimé principalement dans le tissu adipeux. C'est un régulateur positif de l'expression du gène de l'adiponectine. FOXO1 est un membre de la famille FOXO impliquée dans la régulation de la différenciation des adipocytes. La surexpression de SIRT1 induit la formation d'un complexe FOXO1 - C/EBP $\alpha$ , ce qui conduit à l'activation du promoteur de l'adiponectine. Il a également été montré que FOXO1 supprimait l'expression du gène de PPAR $\gamma$  [90]. Cette contradiction des effets de FOXO1 sur l'adiponectine n'est pas clairement expliquée dans la littérature. C/EBP $\alpha$  stimule la transcription du gène de l'adiponectine, l'augmentation de son expression engendre une augmentation des niveaux d'ARNm de l'adiponectine.

Les SREBPs se lient sur SRE. Ils sont synthétisés sous forme de précurseurs liés à la membrane qui interagissent avec les membranes nucléaire et du RE. SREBP est protéolysé en un domaine N-terminal actif et hydrosoluble qui est transloqué dans le noyau où il interagit avec les SRE de ses gènes cibles. La liaison entre SREBP-1c et SRE stimule la transcription du gène de l'adiponectine. [90]

#### 1.2.1.3. Inhibition de l'expression par les facteurs de transcription

Les facteurs de transcription CREB (cAMP-response-binding-protein) et NFAT (Nuclear factor of activated T-cells) ont été identifiés comme des répresseurs qui contribuent à l'inhibition de la transcription du gène de l'adiponectine induite par l'obésité. CREB ne se lie pas directement avec le promoteur de l'adiponectine. Il inhibe la transcription de l'adiponectine en augmentant le répresseur transcriptionnel ATF3 (Activating transcription factor 3) qui se lie avec AP-1 (Activator protein-1) situé à côté du site de liaison de NFAT. Les liaisons de NFAT sont augmentées dans le tissu adipeux blanc de souris obèses (ob/ob) ou diabétiques (db/db) indiquant un contrôle négatif de ce facteur de transcription dans l'expression de l'adiponectine.

D'autres facteurs de transcription tels qu'AP-2 $\beta$  (Activating enhancer binding protein-2 $\beta$ ), activé par la protéine kinase D (PKD) [95], IGF (Insulin growth factor) BP-3 (IGF -1-binding protein 3), et Id3 (Inhibitor of differentiation 3) sont également impliqués dans cette inhibition de l'expression de l'adiponectine. [90]

#### 1.2.1.4. Inhibition de l'expression par les cytokines pro-inflammatoires

Dans les adipocytes de sujets obèses, l'importante production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF $\alpha$  (Tumor necrosis factor  $\alpha$ ), et les interleukines (IL) supprime l'expression de l'adiponectine. Le TNF $\alpha$  supprime les niveaux d'expression de PPAR $\gamma$ , C/EBP et SREBP. De plus, le TNF $\alpha$  est un promoteur de l'expression d'IGFBP-3 qui inhibe la transcription de l'adiponectine et induit la résistance à l'insuline. Dans des adipocytes de culture 3T3-L1, les interleukines (IL) IL-6 et IL-18 induisent une suppression de l'expression de l'adiponectine. En effet, l'IL-18 induit l'activation d'une forme de NFAT,

inhibiteur de l'expression de l'adiponectine. Les effets inhibiteurs de l'IL-6 sur l'expression des ARNm de l'adiponectine de cellules 3T3-L1, ne sont pas retrouvés sur des adipocytes humains incubés [90]. Cette contradiction reste à clarifier.

### **1.2.2. Régulation post-transcriptionnelle de l'adiponectine**

Un déficit dans la multimérisation de l'adiponectine est associé avec le diabète de type 2, ce qui suggère que la répartition de l'adiponectine en différentes structures multimériques est nécessaire à son action [96]. Cette multimérisation effectuée dans le RE est ainsi nécessaire au bon fonctionnement de l'adiponectine.

La dérégulation des réactions d'hydroxylation et de glycosylation de la lysine du domaine collagène de l'adiponectine affecte sa sécrétion et sa stabilité. L'inhibition de l'hydroxylation de la proline est la plus sévère altération de la multimérisation de l'adiponectine. [90]

Nous avons vu qu'Ero1-L $\alpha$  et ERp44 jouaient un rôle important dans l'assemblage des complexes d'adiponectine et leur sécrétion (voir paragraphe 1.1). La suppression d'Ero1-L $\alpha$  par des ARN interférents (ARNi) réduit la production d'adiponectine pendant la différenciation de préadipocytes 3T3-L1. La réexpression d'Ero1-L $\alpha$  dans des fibroblastes 3T3 qui en sont déficients stimule la sécrétion de l'adiponectine. Ero1-L $\alpha$  favorise la libération de l'adiponectine du RE en se liant sur elle à la place d'ERp44 qui la retient. Ero1-L $\alpha$  joue également sur la multimérisation de l'adiponectine en fonctionnant comme une oxydoréductase qui induit la formation des ponts disulfure de l'adiponectine. [90]

La protéine DsbA-L (Disulfide-bond A oxidoreductase-like protein) interagit avec l'adiponectine. Elle est exprimée dans de nombreux tissus chez la souris tels que le foie, le rein, le pancréas, le cœur et son expression maximale est retrouvée dans le tissu adipeux. Son niveau d'expression cellulaire est réduit chez les souris et les humains obèses. L'augmentation de l'expression de DsbA-L est promotrice de la multimérisation de l'adiponectine. A l'inverse la suppression de son expression par des ARNi diminue la quantité d'adiponectine et sa sécrétion dans les adipocytes 3T3-L1 [90]. Le traitement de cellules 3T3-L1 avec du resvératrol augmente Dsba-L et ainsi l'expression et la production de l'adiponectine [97].

La production d'adiponectine est également régulée par le stress oxydatif et les cytokines pro-inflammatoires. En traitant les adipocytes 3T3-L1 avec une espèce réactive de l'oxygène (le peroxyde d'hydrogène, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), une enzyme oxydante (la glucose oxydase) ou un résidu de la peroxydation lipidique (le 4-hydroxynonanal), la sécrétion d'adiponectine est fortement diminuée ainsi que l'expression de ses ARNm [90]. Des études transversales ont à chaque fois montré une relation inverse entre les concentrations d'adiponectine et celles des marqueurs inflammatoires tels que le TNF $\alpha$ , la protéine C-réactive (CRP) et l'IL-6. En plus

de leur action sur la régulation de l'expression des ARNm de l'adiponectine, le TNF $\alpha$ , la CRP et l'IL-6 diminuent sa synthèse *in vitro* sur des adipocytes humains.

### 1.2.3. Régulation de l'adiponectine circulante

La régulation de l'adiponectine circulante se fait par différentes molécules incluant des hormones, des composants nutritionnels et des agents pharmacologiques.

Parmi les hormones, la testostérone, la prolactine, les glucocorticoïdes et l'hormone de croissance inhibent la production de l'adiponectine. L'adiponectine est présente dans le plasma en plus grande quantité chez la femme que chez l'homme. La proportion d'adiponectine HMW est plus importante chez la femme. La testostérone exogène diminue la concentration plasmatique chez l'homme alors que les œstrogènes exogènes ne la modifient pas. [98]

Les agents pharmacologiques les plus connus pour augmenter l'adiponectine sont les agonistes de PPAR $\gamma$  [93]. Les glitazones sont des agonistes de PPAR $\gamma$  utilisés traditionnellement comme antidiabétiques. Parmi les glitazones, le pioglitazone et le rosiglitazone ont été majoritairement utilisés dans les études. Chez des souris ob/ob, le pioglitazone améliore la sensibilité à l'insuline, sauf si ces souris sont adiponectine-déficientes, ce qui suggère que son effet sur le diabète découle d'un mécanisme adiponectine-dépendant [99]. Les glitazones accroissent la sécrétion adipocytaire d'adiponectine en augmentant le nombre de petits adipocytes insulino-sensibles au détriment des plus gros insulino-résistants [93].

Tsuchida *et al.* ont par ailleurs montré qu'un agoniste de PPAR $\alpha$ , Wy-14,643, augmentait l'expression des récepteurs de l'adiponectine dans le tissu adipeux, alors que la rosiglitazone augmentait le ratio adiponectine HMW/adiponectine totale. [100]

## 1.3. LES RECEPTEURS DE L'ADIPONECTINE

AdipoR1 et AdipoR2 (les AdipoR) ont été les deux récepteurs de l'adiponectine découverts en premier et qui restent aujourd'hui les plus étudiés. Ils appartiennent à la famille de récepteurs de la progestine et AdipoQ. L'adiponectineG a une grande affinité pour les deux récepteurs. L'adiponectineE se lie avec AdipoR2 [101]. AdipoR1 et AdipoR2 sont apparentés à des protéines membranaires (Figure 14). Leur domaine N-terminal est intracellulaire alors que leur domaine C-terminal est extracellulaire [102].

AdipoR1 est ubiquitaire mais reste majoritairement exprimé dans les muscles cardiaque et squelettiques : il est impliqué dans la phosphorylation de l'AMPK (voir paragraphe 1.4.1). AdipoR2 est majoritairement exprimé dans le foie et le muscle squelettique : il est impliqué dans l'activation de PPAR $\alpha$  (voir paragraphe 1.4.2.3) [103]. La

surexpression seule d'AdipoR1 dans la levure est suffisante pour engendrer des cascades de signalisation alors qu'AdipoR2 ne peut être actif sans adiponectine [104].

Le récepteur AdipoR1 est soumis à un mécanisme d'endocytose, c'est-à-dire à son entrée dans le cytoplasme enfermée dans une vésicule, ce qui le rend inactif. L'adiponectineG est également internalisée dans les cellules HeLa. L'adiponectine colocalise avec AdipoR1, indiquant que les deux protéines suivent le même itinéraire. Toutefois, l'adiponectine exogène n'influence pas l'endocytose d'AdipoR1. L'internalisation d'AdipoR1 est ainsi indépendante du ligand.

Rab5 est une enzyme qui hydrolyse la guanosine triphosphate (GTPase), colocalisée avec AdipoR1. Un mutant dominant négatif de Rab5 bloque l'endocytose d'AdipoR1. Rab5 joue ainsi un rôle important dans la formation des endosomes et l'endocytose d'AdipoR1.

En bloquant l'endocytose d'AdipoR1, les effets de l'adiponectine augmentent. Cette endocytose inhibe ainsi le signal de l'adiponectine [105]. Il est probable qu'une dégradation lysosomale du récepteur suit son endocytose. Des études sont nécessaires afin de cerner le devenir des AdipoR et de l'adiponectine suite à cette endocytose.

Le récepteur T-Cadherin est un récepteur pour l'adiponectine hexamérique et HMW mais pas pour l'adiponectine trimérique et ses fragments globulaires [106]. T-Cadherin est une protéine extracellulaire liée à la surface membranaire par un ancrage glycosylphosphatidylinositol. Sa distribution tissulaire est répartie entre les systèmes cardiovasculaire et nerveux et le muscle. Ce récepteur est nécessaire pour séquestrer l'adiponectine dans le myocarde et engendrer une cardioprotection chez la souris [83]. Cette protéine est impliquée dans la transduction du signal en complément de l'adhésion cellulaire [91]. Par contre, l'absence de domaine intracellulaire implique que son action de transduction du signal ne peut se faire qu'en présence d'une autre protéine transmembranaire qui pourrait être AdipoR1 ou AdipoR2 [83].

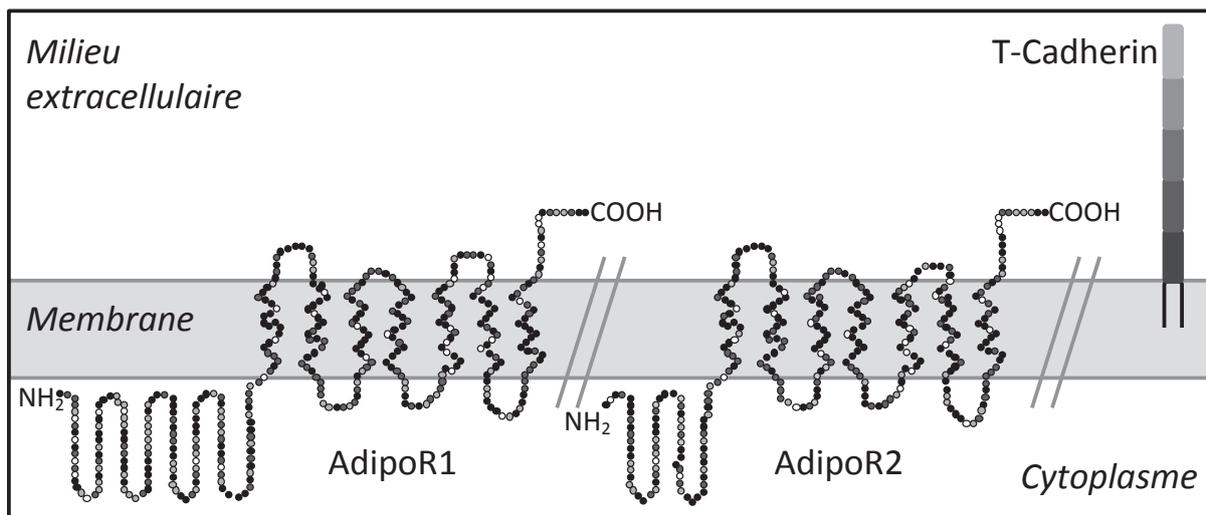


Figure 14. Composition et répartition des récepteurs AdipoR1, AdipoR2 et T-Cadherin de l'adiponectine, selon Kadowaki et Yamauchi [102] et Brochu-Gaudreau *et al.* [98].

## 1.4. LES VOIES DE SIGNALISATION DE L'ADIPONECTINE

Nous avons vu précédemment que les récepteurs de l'adiponectine étaient présents au niveau des membranes cellulaires de différents tissus, comprenant le muscle et le foie principalement. Les effets métaboliques de l'adiponectine sont similaires à ceux connus pour l'activation de l'AMPK dans le foie et dans le muscle conduisant à l'hypothèse que l'adiponectine pourrait agir *via* l'activation de cette enzyme. Il a été notamment montré que l'adiponectine augmentait le nombre de mitochondries et la fonction mitochondriale dans le muscle squelettique à travers un mécanisme AMPK-dépendant [101]. L'action de l'adiponectine sur l'AMPK se fait à travers son récepteur AdipoR1. Le récepteur AdipoR2 engendre une autre voie de signalisation qui passe par les PPARs. D'autres voies de signalisation cellulaire de l'adiponectine ont été identifiées. Il a récemment été montré que l'adiponectine a une action sur la voie des céramides et sur le NF- $\kappa$ B (TNF $\alpha$ -induced nuclear factor- $\kappa$ B) [107].

### 1.4.1. L'AMPK

L'AMPK est une protéine kinase sérine/thréonine composée d'une sous-unité catalytique  $\alpha$  possédant un site activateur de phosphorylation (Thr<sup>172</sup>) et de deux sous-unités de régulation,  $\beta$  et  $\gamma$ . L'adénosine monophosphate (AMP) et l'ATP se lient sur la sous-unité  $\gamma$ . La liaison de l'ATP est la plus fréquente et rend la molécule d'AMPK inactive. L'augmentation de l'AMP dans la cellule entraîne l'augmentation de la liaison de l'AMP sur l'AMPK, ce qui conduit à des modifications de conformation de l'hétérodimère d'AMPK et son activation [105]. L'AMPK est présente dans de nombreux types cellulaires, comprenant les cellules des muscles squelettiques, du muscle cardiaque, de l'hypothalamus, du foie, du tissu adipeux et les cellules  $\beta$  du pancréas.

### 1.4.1.1. Activation de l'AMPK

En amont de la voie de l'AMPK, la première kinase identifiée est un complexe entre la protéine suppresseur de tumeur LKB1 et deux sous-unités accessoires STRAD (STE20-related adaptor protein) et MO25 (mouse protein 25). LKB1 est une protéine kinase ubiquitaire constitutivement active. En conditions normales, LKB1 est principalement située dans le noyau. LKB1 doit être transloquée dans le cytoplasme pour former son complexe avec STRAD et MO25 [108].

Une voie différente pour l'activation de l'AMPK est déclenchée par une augmentation d'ions calciques ( $\text{Ca}^{2+}$ ) dans le cytoplasme. Ceci conduit à l'activation de la protéine kinase kinase calmoduline-dépendante  $\beta$  (CaMKK $\beta$ ) qui, tout comme LKB1 peut activer l'AMPK en phosphorylant Thr<sup>172</sup>. Ces deux complexes protéiques augmentent ainsi l'activation de l'AMPK [109], Figure 15.

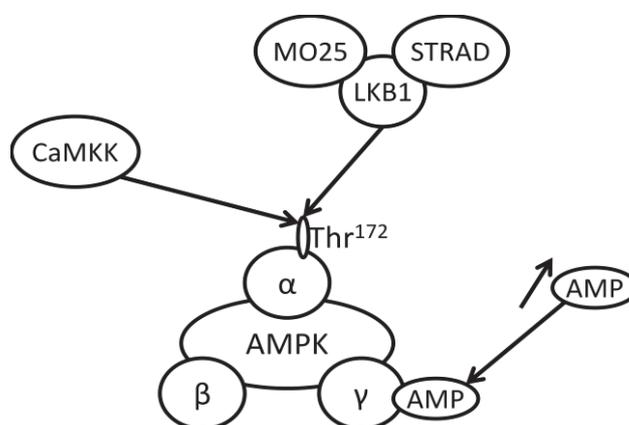


Figure 15. L'activation de l'AMPK est augmentée grâce à trois mécanismes : l'activation de la protéine kinase kinase calmoduline-dépendante  $\beta$  (CaMKK $\beta$ ), l'activation du complexe LKB1 comprenant STE20-related adaptor protein (STRAD) et mouse protein 25 (MO25) et l'augmentation de la concentration cytoplasmique en AMP. D'après Richter *et al.* [110] et Iwabu *et al.* [111].

### 1.4.1.2. Les cibles de l'AMPK

Au niveau de la balance énergétique, l'AMPK permet d'activer les voies de signalisation qui génèrent l'ATP et d'inhiber celles qui en consomment, notamment les voies anaboliques (biosynthèse). Cette action passe par un effet rapide et direct sur la phosphorylation d'enzymes métaboliques et par un effet à plus long terme sur l'expression génique et protéique. En d'autres termes, l'AMPK contrôle l'homéostasie énergétique en favorisant l'utilisation des substrats glucidiques et lipidiques tout en inhibant leur synthèse. En effet, au niveau des muscles cardiaque et squelettiques, l'AMPK favorise l'entrée et l'oxydation des acides gras et du glucose. Elle agit également sur l'hypothalamus en contrôlant l'apport énergétique alimentaire. L'inhibition de la synthèse des acides gras se fait au niveau du foie et des adipocytes. L'AMPK inhibe également la lipolyse du tissu adipeux, la synthèse du cholestérol et la néoglucogenèse dans le foie. Enfin, l'AMPK agit sur les cellules  $\beta$  du pancréas et inhibe la sécrétion d'insuline. Cette régulation énergétique est

effectuée grâce à la réponse de l'AMPK aux signaux hormonaux et aux nutriments. Les effets métaboliques de l'AMPK sont résumés dans le Tableau 10 selon la revue de Kahn *et al.* [112].

**Tableau 10. Les cibles de l'AMPK et leurs effets biologiques selon Kahn *et al.* [112].**

Cible de l'AMPK	Cible	Résultat immédiat	Résultat biologique final
Glycogène synthase	Muscle	↓ activité enzymatique	↓ synthèse de glycogène
6-phosphofructo-2-kinase	Cœur	↑ activité enzymatique	↑ glycolyse
Facteur de transcription ChREBP	Foie	↓ liaisons d'ADN	↓ expression de la pyruvate kinase
Acétyl-CoA carboxylase-2β	Muscle	↓ activité enzymatique	↓ synthèse d'acides gras
Acétyl-CoA carboxylase-1α	Foie	↓ activité enzymatique	↑ oxydation d'acides gras
HMG-CoA réductase	Foie	↓ activité enzymatique	↓ synthèse de cholestérol
Hormone sensitive lipase	Tissu adipeux	↓ activation par PKA	↓ lipolyse
Facteur de transcription NRF1	Muscle	↑ liaisons d'ADN	↑ biogenèse mitochondriale
UCP3	Muscle	↑ expression	↑ fuite mitochondriale de protons
Coactivateur PGC-1α	Muscle	↑ expression	↑ biogenèse mitochondriale
NO synthase endothéliale	Cœur	↑ activité enzymatique	↑ production de NO

#### 1.4.1.3. Action de l'adiponectine sur l'AMPK

Toutes les formes d'adiponectine peuvent activer l'AMPK dans le muscle. Dans le foie, la présence de la forme HMW est requise pour entraîner un effet biologique [101].

L'adiponectine permet l'entrée de  $Ca^{2+}$  dans le cytoplasme par deux mécanismes différents. Ce  $Ca^{2+}$  a pour effet d'activer la CaMKK. Premièrement, l'adiponectine *via* sa liaison avec AdipoR1 stimule l'entrée de  $Ca^{2+}$  extracellulaire dans le myocyte [111]. Deuxièmement, l'adiponectine active la phospholipase C qui produit l'inositol triphosphate (IP3) dans le cytosol. Cet IP3 se lie sur ses récepteurs présents sur la membrane du RE et les active. Ceci a pour conséquence la libération de  $Ca^{2+}$  par le RE dans le cytoplasme. (Figure 16)

L'AMPK est également activée par LKB1. LKB1 est situé dans le noyau. L'adiponectine stimule la translocation de LKB1 à partir du noyau vers le cytosol [108]. L'ancrage de LKB1 dans le cytoplasme est favorisé par l'adaptateur protéique APPL1 (Adaptor protein containing Pleckstrin homology domain, Phophotyrosine binding domain, and Leucine zipper motif). Dans le muscle, l'activation de l'AMPK par l'adiponectine dépend de l'interaction entre AdipoR1 et APPL1. Une déficience en APPL1 est associée avec une expression réduite de l'AMPK. APPL1 a également la capacité de se lier avec AdipoR2. [105]

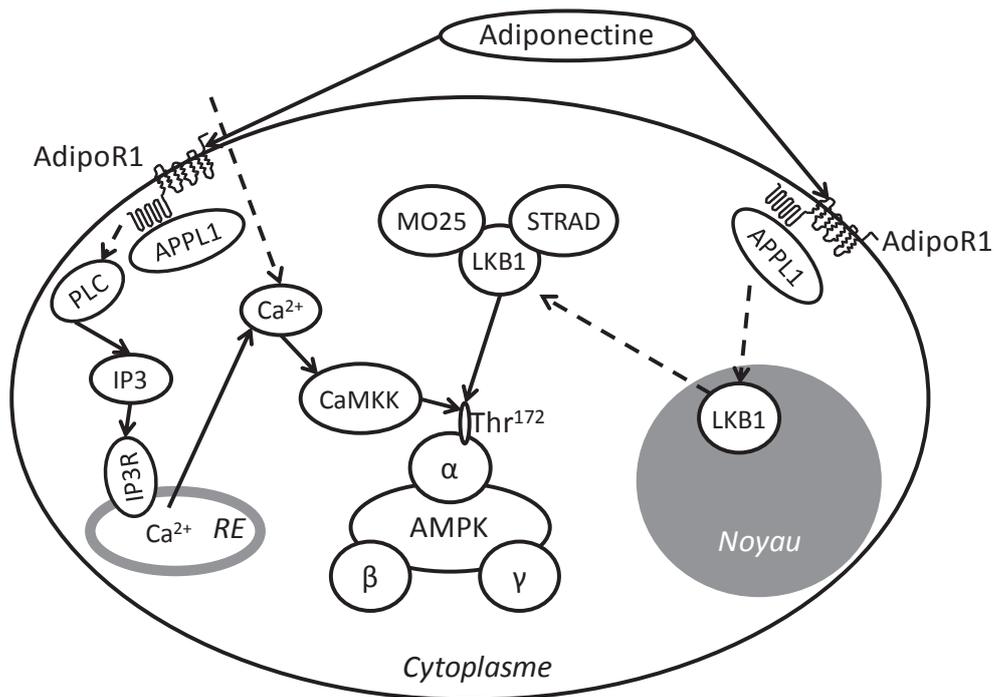


Figure 16. Action de l'adiponectine sur l'AMPK via le complexe AdipoR1/APPL1, d'après Buechler *et al.* [105].

APPL2 se lie également avec AdipoR1 et AdipoR2. Il s'agit d'un inhibiteur de la signalisation des AdipoR. Non seulement APPL2 inhibe le signal des AdipoR, mais il empêche également APPL1 de se fixer sur le récepteur pour induire sa signalisation. Cette action d'APPL2 sur APPL1 se fait soit par fixation d'APPL2 sur l'AdipoR sur le même site qu'APPL1, soit par une fixation d'APPL2 sur APPL1 le rendant dysfonctionnel. L'adiponectine permet la dissociation du complexe APPL1/APPL2 et la translocation de l'APPL1 cytosolique sur la membrane plasmique. L'adiponectine stimule également la séparation du complexe AdipoR1/APPL2 ce qui rend possible les liens avec APPL1 [105].

#### 1.4.1.4. La cascade de signalisation de l'AMPK

Dans le muscle, la phosphorylation de l'AMPK à partir du signal de l'adiponectine engendre une inactivation de l'activité phosphorylative de l'acétyl-coenzyme A (CoA) carboxylase (ACC). L'ACC inactivée réduit la formation de malonyl CoA, ce qui stoppe l'inhibition de la carnitine palmitotransférase 1 (CPT1) et conduit à une augmentation du transport des acides gras dans la mitochondrie. En parallèle, la phosphorylation de l'AMPK active la transcription de MEF2C (Myocyte enhancer factor 2C) et de SIRT1 qui activent la phosphorylation de PPAR $\gamma$  coactivateur 1- $\alpha$  (PGC1 $\alpha$ ). Ceci augmente la taille de la mitochondrie et sa capacité oxydative. [83]

#### 1.4.2. Les PPARs

Les PPARs appartiennent à la famille des récepteurs hormonaux du noyau. Trois sous-types ont été identifiés chez l'homme : PPAR $\alpha$ , PPAR $\beta$  et PPAR $\gamma$ . Chacun possède un domaine N-terminal et un domaine C-terminal. Le domaine N-terminal a une fonction

d'activation indépendante du ligand. Le domaine C-terminal est le domaine de liaison avec le ligand. Il contient la fonction-2 d'activation dépendante du ligand (AF-2) et il est important pour l'hétérodimérisation du récepteur rétinol X (RXR), un autre membre de la famille des récepteurs hormonaux du noyau. Les PPARs régulent l'expression génique en se liant dans la région promotrice des gènes cibles sur PPRE. Avant sa liaison avec l'ADN, le PPAR forme un hétérodimère avec RXR. [113]

#### 1.4.2.1. Activation des PPARs

Le domaine de liaison avec le ligand change de conformation après la liaison avec son ligand, ce qui implique AF-2. L'hétérodimère PPAR-RXR ainsi activé agit sur le PPRE, recrute des coactivateurs ou cofacteurs et active la transcription. Parmi les coactivateurs, le récepteur stéroïde coactivateur 1 (SRC-1) est coactivateur des trois isoformes de PPARs. La protéine de liaison CREB (CBP/p300) et la protéine de liaison ubiquitaire PPAR interagissent avec PPAR $\alpha$  et PPAR $\gamma$ . PPAR $\gamma$  possède d'autres coactivateurs tel que PGC-1.

Plusieurs ligands endogènes ont été identifiés pour chaque isoforme de PPAR incluant les acides gras à longue chaîne, les acides gras polyinsaturés (acides linoléiques et arachidoniques) les acides gras saturés et les eicosanoïdes. Parmi les ligands de synthèse, les antidiabétiques thiazolidinediones (glitazones) activent PPAR $\gamma$ . [113]

#### 1.4.2.2. Actions des PPARs

Les PPARs régulent l'expression génique par plusieurs modes d'action :

- une interaction de PPAR avec ses corépresseurs et avec RXR peut supprimer l'expression de gènes cibles. Cette répression peut être arrêtée par l'action d'un ligand de PPAR ou de RXR qui engendre le recrutement de coactivateurs.
- les PPARs peuvent influencer l'expression génique à travers des interactions avec (ou des modulations) d'autres facteurs de transcription et des voies de signalisation cellulaires.

Les gènes régulés par les isoformes de PPAR sont impliqués dans d'importants processus physiologiques qui ont un impact sur l'homéostasie des lipides, la réponse inflammatoire, l'adipogenèse, la reproduction, la cicatrisation des plaies et la carcinogenèse.

La régulation de PPAR impacte les processus cellulaires tels que la prolifération, la différenciation, et la mort cellulaire. En particulier, PPAR $\alpha$  régule la prolifération du peroxyosome, le catabolisme lipidique, les réponses inflammatoires, la cicatrisation de la peau, l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et l'inhibition de l'uréogénèse. PPAR $\gamma$  régule le stockage lipidique, la maturation du macrophage, l'implantation de l'embryon, la différenciation de l'adipocyte et le contrôle de l'inflammation. [113]

### 1.4.2.3. Action de l'adiponectine sur PPAR $\alpha$

L'activation de PPAR $\alpha$  par l'adiponectine se fait à travers la p38 protéine kinase mitogène activée (p38MAPK), Figure 17. Tout comme pour l'AMPK, la surexpression d'APPL1 induit la phosphorylation de la p38MAPK alors que son inhibition stoppe l'activation de la p38MAPK *via* l'adiponectine [98].

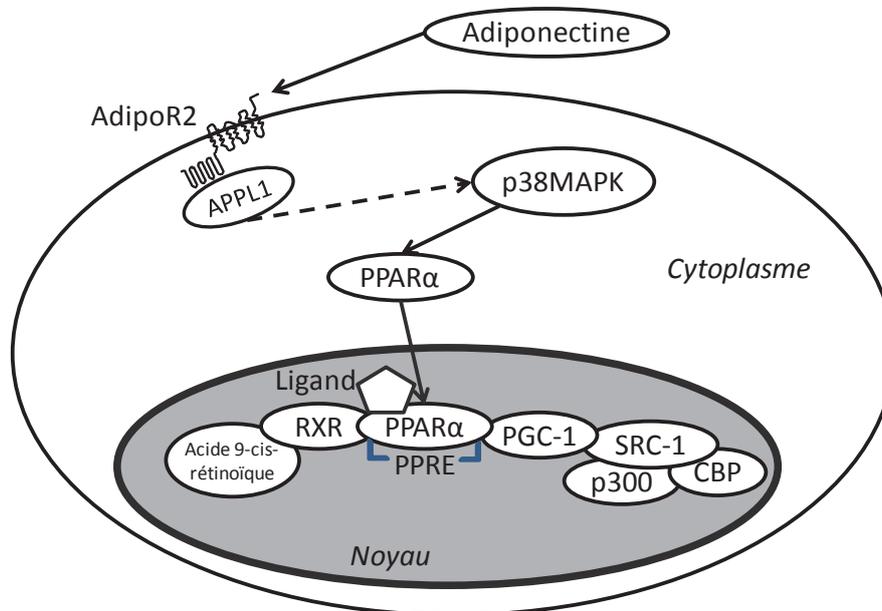


Figure 17. Signalisation de l'adiponectine par PPAR $\alpha$

### 1.4.3. Les céramides

En plus de l'AMPK et de PPAR $\alpha$ , il semblerait que l'adiponectine agisse sur la voie de signalisation des céramides. Les céramides sont des sphingolipides qui provoquent une insulino-résistance à travers l'activation de la protéine phosphatase 2A et de la protéine kinase C. La sphingosine-1-phosphate (S1P) est un autre sphingolipide qui induit la prolifération cellulaire et inhibe l'apoptose. Les céramides sont d'abord transformés en sphingosine grâce à la céramidase, puis en S1P par la sphingosine kinase.

La signalisation d'AdipoR1 et celle d'AdipoR2 peut être bloquée par un inhibiteur de la céramidase. Holland *et al.* suggèrent que dans les hépatocytes, les cardiomyocytes et les cellules  $\beta$ , les AdipoR jouent le rôle de médiateur pour activer la céramidase, Figure 18. Ce rôle serait indépendant de l'activation de l'AMPK dans le foie [107].

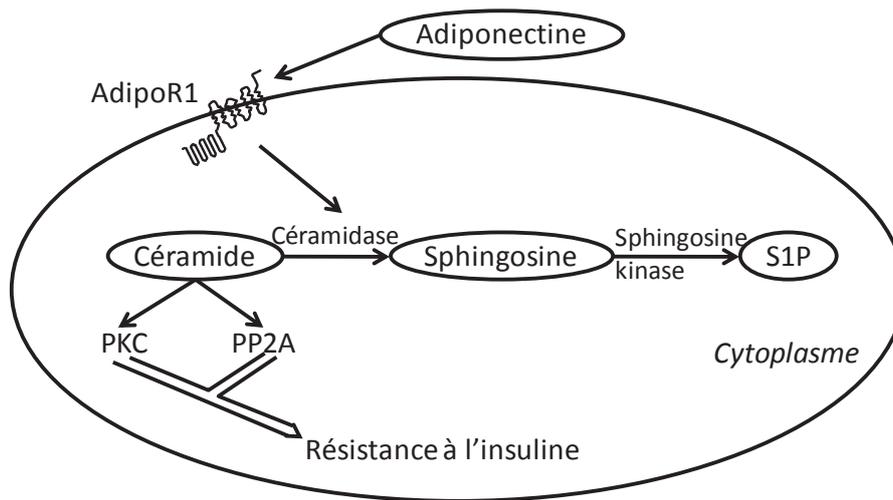


Figure 18. Action de l'adiponectine sur les sphingolipides d'après Holland *et al.* [107]. Abréviations : PP2A : protéine phosphatase 2A ; PKC : protéine kinase C ; S1P : sphingosine 1 phosphate.

#### 1.4.4. NF- $\kappa$ B

L'adiponectine active NF- $\kappa$ B dans des cellules murines de muscle squelettique. NF- $\kappa$ B est un facteur de transcription impliqué majoritairement dans le système immunitaire. Il contrôle la transcription de cytokines et d'effecteurs antimicrobiens aussi bien que des gènes qui régulent la différenciation, la survie et la prolifération cellulaires. Cette activation conduit à une surexpression de la chaîne lourde de la ferritine et à d'autres gènes cibles de NF- $\kappa$ B : la superoxyde dismutase manganèse (mnSOD) et la nitrique oxyde synthase inductible (iNOS), qui peuvent expliquer comment l'adiponectine fournit une protection contre le stress oxydatif [83].

### 1.5. ACTIVITE BIOLOGIQUE DE L'ADIPONECTINE

L'adiponectine a des effets sur de nombreux tissus et organes (Figure 19 et Tableau 11). L'action protectrice de l'adiponectine pour les maladies liées à l'obésité est aujourd'hui bien acceptée de même que ses effets anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, de sensibilisation à l'insuline et de protection contre les maladies cardiovasculaires. L'adiponectine a également un rôle protecteur contre le développement du cancer grâce à ses effets anti-angiogènes et proapoptotiques.

#### 1.5.1. Actions de l'adiponectine

L'activité de l'adiponectine dépend de ses différentes formes multimériques et de leurs tissus cibles. La forme HMW de l'adiponectine traditionnellement citée comme étant sa principale forme active agit principalement dans le foie et les cellules endothéliales. La corrélation entre la sensibilité à l'insuline et l'adiponectine demeure toutefois plus élevée en utilisant le pourcentage d'adiponectine HMW. La forme HMW serait ainsi un médiateur des

effets de l'adiponectine sur la sensibilité de l'insuline dans ses tissus cibles. Les formes trimériques et monomériques provoqueraient des réponses dans plusieurs tissus [98].

L'adiponectineG, c'est-à-dire les fragments du domaine C-terminal globulaire de l'adiponectine, est également biologiquement active. Toutefois, sa concentration dans le plasma est bien plus faible que celle des trois isoformes. Cette forme peut contrôler la dépense énergétique en augmentant l'oxydation des acides gras libres dans le muscle [88].

Les deux tissus cibles principaux de l'adiponectine sont le foie et le muscle squelettique. L'adiponectine y aurait une action autocrine et paracrine [98].

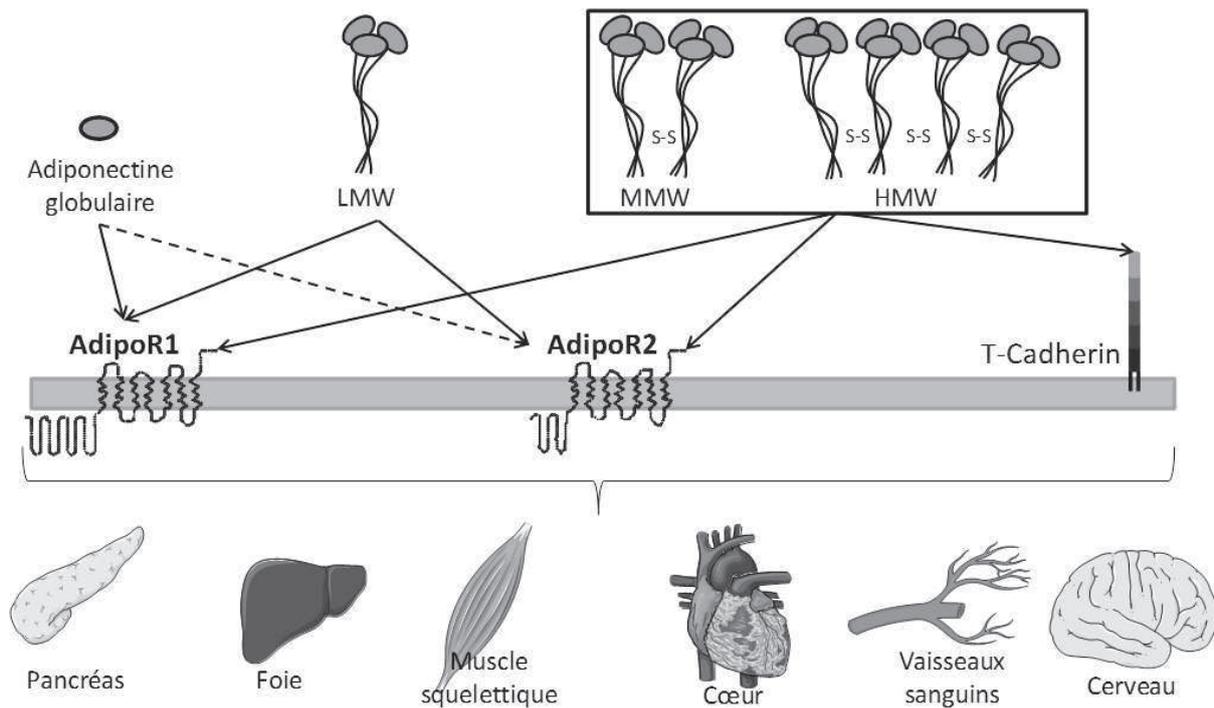


Figure 19. Les actions principales de l'adiponectine dans les tissus et organes, d'après Kadowaki *et al.* [114], Li *et al.* [115] et Brochu-Gaudreau *et al.* [98].

### 1.5.1.1. Action de l'adiponectine dans le muscle

En plus du foie, le muscle squelettique est une cible privilégiée de l'adiponectine pour la régulation du métabolisme énergétique. L'adiponectine régule le métabolisme lipidique dans le muscle *via* l'activation de l'AMPK, de p38MAPK et de PPAR $\alpha$ . Ceci conduit à une utilisation plus importante du glucose et à l'oxydation des acides gras. La première action métabolique de l'adiponectine identifiée a été sa capacité à réduire le nombre des acides gras libres présents dans le plasma après un repas hyperlipidique chez la souris. Cet effet est attribué à la stimulation de l'oxydation des acides gras dans le muscle par l'adiponectineG [88]. L'adiponectine injectée à des souris insulino-résistantes entraîne une augmentation du catabolisme lipidique conduisant à une réduction des triglycérides du tissu adipeux et à une augmentation de la sensibilité à l'insuline [116].

L'adiponectine est également capable de stimuler la synthèse des protéines et d'inhiber leur dégradation par la stimulation des voies de signalisation de l'insuline [98].

Les deux récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 sont détectés dans le muscle squelettique de la souris. L'expression d'AdipoR1 reste prédominante [98].

#### 1.5.1.2. Action de l'adiponectine dans le foie

Dans le foie, l'adiponectine active l'AMPK et PPAR $\alpha$ , ce qui conduit à l'oxydation des acides gras et à l'inhibition de leur synthèse [98]. L'adiponectine augmente également la sensibilité à l'insuline des hépatocytes de culture, ce qui conduit à une diminution de la libération du glucose hépatique [117]. Cette diminution de la libération du glucose a également été montrée *in vivo* chez la souris après une injection d'adiponectine [118]. L'adiponectine agit sur IRS (Insulin receptor substrates) -2 mais pas sur IRS-1 dans le foie de souris db/db. Ces deux molécules sont des régulateurs essentiels du métabolisme du glucose [119].

#### 1.5.1.3. Action de l'adiponectine dans le cerveau

Les deux récepteurs de l'adiponectine sont exprimés dans l'hypothalamus et le noyau paraventriculaire. Ceci indique que l'adiponectine exerce un rôle spécifique dans le cerveau [120]. Cette expression est également détectée dans les zones de l'hypothalamus et du tronc cérébral qui sont impliquées dans le contrôle des comportements alimentaires et de la dépense énergétique. Une injection d'adiponectine intracérébroventriculaire chez la souris augmente sa dépense énergétique et diminue sa masse, sans effet sur l'apport calorique alimentaire. [98]

#### 1.5.1.4. Action de l'adiponectine dans les cellules endothéliales et cardiaques

L'adiponectine *via* son action sur l'AMPK dans les cellules endothéliales et cardiaques participe à la protection contre les maladies cardio-vasculaires. La signalisation de l'AMPK dans les cellules endothéliales est nécessaire pour que l'adiponectine ait des effets pro-angiogéniques et anti-apoptotiques, stimule la production de monoxyde d'azote (NO) et réduit l'apoptose du myocarde pour un modèle d'ischémie/reperfusion cardiaque de souris [101].

#### 1.5.1.5. Action de l'adiponectine dans le pancréas

Les cellules  $\beta$  du pancréas qui sécrètent l'insuline expriment AdipoR1 et AdipoR2 à un niveau comparable à celui du foie. Ceci suggère que l'adiponectine pourrait avoir un rôle direct sur les cellules pancréatiques et sur la sécrétion d'insuline [121]. Chez la souris *in vivo* et *in-vitro*, l'adiponectine augmente la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose [122].

L'adiponectine peut également agir contre l'apoptose induite par les acides gras libres dans les cellules  $\beta$  et aurait ainsi un rôle protecteur.

### 1.5.1.6. Action de l'adiponectine dans les tissus reproducteurs

L'adiponectine, AdipoR1 et AdipoR2 sont présents dans les cellules de la granulosa, les ovocytes et le corps lutéal [98]. L'expression des deux récepteurs a également été détectée dans l'utérus. L'adiponectine est présente dans le liquide folliculaire à une concentration élevée (entre 80 et 90 % de la concentration plasmatique). L'adiponectine est capable d'augmenter la production de progestérone et d'œstradiol dans les cellules murines de la granulosa. [98]

**Tableau 11. Action de l'adiponectine sur ses différents organes ou tissus cibles : type de récepteur exprimé, voies de signalisation et actions biologiques**

Tissu/Organes	Type de récepteur	Voies d'activation	Actions biologiques
Muscle squelettique	AdipoR1	AMPK	↑ Oxydation des acides gras
	(AdipoR2)	PPAR $\alpha$	↑ Synthèse protéique
	T-Cadherin	NF- $\kappa$ B	
Foie	AdipoR1	AMPK	↑ Oxydation des acides gras
	AdipoR2	PPAR $\alpha$	Inhibition de la synthèse des acides gras
		Céramides	↑ Sensibilité à l'insuline
		IRS-2	↓ Production de glucose
Cœur	AdipoR1	AMPK	Protection cardio-vasculaire
	T-Cadherin	Céramides	
Vaisseaux sanguins	AdipoR1	AMPK	Action anti-inflammatoire
	T-Cadherin		Action anti-athérogénique
Pancréas	AdipoR1	AMPK	↑ Sécrétion d'insuline
	AdipoR2	Céramides	↓ l'apoptose induite par les acides gras
Cerveau	AdipoR1	AMPK	?
	AdipoR2		
Tissus reproducteurs	AdipoR1 AdipoR2	?	↑ Production progestérone et d'œstradiol

### 1.5.2. La sensibilité à l'adiponectine

Le concept de la résistance à l'adiponectine fonctionnelle a été introduit en premier par Kintscher en 2007 dans son éditorial de *European Heart Journal* [123]. Les concentrations de l'adiponectine circulante sont augmentées chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique associée à un mauvais pronostic. Ceci conduit à penser que des niveaux élevés d'adiponectine ne sont pas fonctionnellement actifs chez des sujets atteints de maladie chronique. Chez ces patients, la surexpression de l'adiponectine coïncide avec l'inhibition de la voie de signalisation PPAR $\alpha$ /AMPK *via* une inhibition d'AdipoR1. Ces résultats suggèrent que l'adiponectine plasmatique serait plus élevée chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique pour compenser une sensibilité à l'adiponectine diminuée [83].

## 1.6. METHODES D'EXPLORATION DE L'ADIPONECTINE

La mesure de l'adiponectine peut se faire à partir de différents prélèvements. L'adiponectine et ses différentes isoformes peuvent être mesurées dans le plasma. Son expression génique comme celle de ses récepteurs peut être évaluée sur des biopsies de tissu tel que le tissu musculaire, le tissu adipeux, ou le foie. L'expression de ses récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 peut également être mesurée dans les tissus.

### 1.6.1. Mesure de l'adiponectine plasmatique

#### 1.6.1.1. Mesure de l'adiponectine totale

L'adiponectine totale plasmatique est mesurée dans la littérature par deux techniques, l'ELISA (Enzyme-linked immuno-sorbent assay) et le test radio-immunologique (RIA). Ces deux techniques utilisent un anticorps spécifique de l'adiponectine. Cet anticorps se fixe sur le domaine globulaire complet de l'adiponectine. Les fragments d'adiponectine globulaire présents dans le plasma ne sont pas pris en compte. Ainsi mesurer de l'adiponectine totale par ces deux techniques est équivalent à additionner les mesures des 3 isoformes LMW, MMW et HMW. L'ELISA a été plus utilisé dans les protocoles de recherche. Ceci s'explique par une meilleure sensibilité, une plus grande zone de détection et une plus grande précision liée au fait que les imprécisions de pipetage ont une conséquence moindre pour cette technique que pour le RIA.

La gamme d'adiponectine mesurable par l'ELISA dépend des kits utilisés. Les coefficients de variation pour ces tests sont de l'ordre de 3,5 % pour la variabilité intra-essai et de 4 à 7 % pour la variabilité inter-essai (Tableau 12).

**Tableau 12. Caractéristiques des kits ELISA de mesure de l'adiponectine totale chez l'homme employés dans la littérature par les auteurs qui ont travaillé sur les liens entre l'entraînement et l'adiponectine totale, selon les procédures des fournisseurs.**

Fournisseur	Référence	Limite détection	Zone de détection	CV moyen intra-essai	CV moyen inter-essai
Millipore	EZHADP-61K	0,78 ng/mL	1,56 – 100 ng/mL	3,4 %	5,7 %
B-Bridge International	UM-100101	0,234 ng/mL	0,375 – 12 ng/mL	3,5 %	5,2 %
Adipogen	AG-45A-0001EK-KI01	0,1 ng/mL	0,5 – 30 ng/mL	3,5 %	4,4%
BioVendor	RD191023100	0,47 ng/mL	5 – 150 ng/mL	3,8 %	6 %
R&D Systems	DRP300	0,246 ng/mL	NC	3,5 %	6,5 %
Fujirebio	GPB-28	NC	NC	3,4 %	4 %

Le seul RIA effectué par les auteurs qui se sont intéressés aux liens entre l'entraînement et l'adiponectine totale est celui fourni par Millipore (HADP-61HK, Billerica, MA, Etats-Unis). Ce test utilise de l'adiponectine murine marquée à l'<sup>125</sup>I. Son seuil de détection minimale est plus élevé que pour les ELISA, de l'ordre de 1 ng/mL. Il est ensuite linéaire jusqu'à 200 ng/ml. Ses coefficients de variation sont plus élevés que ceux des ELISA, à savoir 3,9 % pour sa variabilité intra-essai et 8,5 % pour sa variabilité inter-essai.

### 1.6.1.2. Mesure des isoformes de l'adiponectine

Les anticorps anti-adiponectine humaine des ELISA ou RIA se fixent sur la partie globulaire complète de l'adiponectine quelle que soit son isoforme. Il est toutefois possible de doser les isoformes de l'adiponectine en effectuant un prétraitement qui isole la ou les isoformes d'intérêt. Par exemple, Ebinuma *et al.* ont proposé un test ELISA sandwich dont les prétraitements permettent de mesurer l'adiponectine totale, l'adiponectine HMW et de calculer par extrapolation l'adiponectine MMW et l'adiponectine LMW. Lors de ce prétraitement deux protéases sont utilisées pour digérer soit uniquement la forme LMW, soit les formes LMW et MMW. Si aucune protéase n'est utilisée, cette méthode mesure la somme des trois isoformes, c'est-à-dire l'adiponectine totale [124].

### **1.6.2. Mesure tissulaire de l'adiponectine et de ses récepteurs**

En parallèle de la mesure plasmatique de l'adiponectine, il est possible d'évaluer l'expression de ses ARNm et celle de ses récepteurs par RT qPCR (Reverse Transcriptase quantitative Polymerase Chain Reaction) dans différents tissus tels que le muscle ou le tissu adipeux. Pour cela, des biopsies sont nécessaires. La RT qPCR est une technique spécifique, sensible, reproductible, linéaire sur une gamme dynamique comprise entre 10 et 10<sup>8</sup> copies et relativement rapide [125].

Toutefois, bien que cette mesure de l'expression des ARNm soit précise elle ne reflète pas forcément la traduction protéique et dans ce cas la quantité d'adiponectine ou de ses récepteurs produits. Nous avons également vu que plusieurs facteurs tels que le stress oxydatif ou les cytokines pouvaient nuire à la production de l'adiponectine.

## 2. RELATIONS ENTRE L'ACTIVITE PHYSIQUE ET L'ADIPONECTINE

---

L'AP engendre un stress dans l'organisme lorsqu'elle est pratiquée en aigu. Différentes adaptations physiologiques font suite à une pratique physique chronique. Dans cette partie sur les effets de l'AP sur l'adiponectine, seule l'AP chronique est prise en compte.

Tout comme l'adiponectine, l'AP active l'AMPK et agit sur la réponse anti-inflammatoire. L'AP agit sur l'AMPK *via* la CaMKK et l'AMP. Dans le muscle squelettique l'AP augmente les liaisons AMPK/AMP au détriment de celles avec l'ATP [110]. L'action de l'AP sur la CaMKK se fait à travers l'augmentation du passage de  $Ca^{2+}$  à travers le sarcolemme.

Ainsi, les effets de l'AP et de l'adiponectine sur l'AMPK allant dans le même sens, l'effet attendu de l'AP sur l'adiponectine est une augmentation de cette dernière. Toutefois, les liens entre l'AP et l'adiponectine sont en réalité plus complexes.

Simpson et Singh ont écrit une revue sur les effets de l'AP sur l'adiponectine publiée en 2008. Ces auteurs ont relevé les articles référencés par Pubmed jusqu'à septembre 2006 en utilisant les mots clés suivants : adiponectine (ou ACRP30, ou AdipoQ) et activité physique (ou exercice, ou entraînement). Leur analyse a distingué les études transversales, les études non contrôlées, les études contrôlées non randomisées et les études contrôlées randomisées. Les études transversales montrent une corrélation positive entre l'adiponectine plasmatique et l'AP. L'adiponectine plasmatique n'est pas modifiée après intervention sur l'AP dans la plupart des études non contrôlées et contrôlées non randomisées. L'adiponectine plasmatique est uniquement augmentée chez des sujets présentant une tolérance au glucose altérée, ou un diabète de type 2. Ces études n'ont pas contrôlé la variation du poids pendant l'intervention. L'effet spécifique de l'AP sur l'adiponectine ne peut y être isolé. Les résultats des études contrôlées et randomisées sont controversés. Ceci est en partie dû au fait que des facteurs importants tels que les modifications de poids, de tissu adipeux et le régime alimentaire n'ont pas été contrôlés. Bien que la majorité des études ne montrent pas d'effet direct avéré de l'AP sur l'adiponectine, Simpson et Singh n'excluent pas cette possibilité dans leur conclusion [126].

L'analyse bibliographique suivante est une suite de la revue de Simpson et Singh. Elle est focalisée sur les mêmes mots clés et concerne les articles antérieurs à septembre 2006. Seules sont analysées les études dont le protocole est basé sur une intervention visant à modifier le NAP.

### 2.1. LES PROTOCOLES UTILISES

Dans le Tableau 13 figurent uniquement les articles présentant un entraînement physique et la mesure de l'adiponectine chez l'homme. Ces articles ont été basés sur des

échantillons de population variés en termes d'indice de masse corporel (IMC), de sexe et d'âge. Parmi les sujets atteints de pathologies, ceux présentant des déséquilibres d'ordre métabolique ont été les plus étudiés (diabète de type 2, tolérance au glucose altérée, dyslipidémie, obésité, 8 articles sur 11).

Le type d'intervention utilisée dans les différents articles est également présenté dans le Tableau 13. Seuls 4 protocoles sur 25 ont utilisé un régime alimentaire particulier. Pour tous les autres, le régime n'est pas renseigné ou les sujets ont conservé leur alimentation habituelle.

Plus de 70 % des articles sont basés sur un entraînement en endurance (sur bicyclette ergométrique ou tapis roulant). Deux articles ont utilisé un entraînement uniquement en force. La durée de l'intervention était au moins de 12 semaines pour la majorité d'entre eux. Une grande hétérogénéité demeure dans le choix de l'intensité et de la fréquence des exercices.

Le Tableau 14 répertorie les différents articles présentant un entraînement physique et la mesure de l'adiponectine chez l'animal. Deux protocoles ont été bâtis de façon à laisser les animaux effectuer leur propre activité en installant des dispositifs dans les cages. Les autres protocoles présentent une standardisation de l'activité des rats et des souris pendant toute leur durée. Garekani *et al.* se sont intéressés à l'influence de l'intensité de l'entraînement sur l'adiponectine en faisant varier la vitesse d'un tapis roulant pour une durée d'entraînement identique [127]. Zeng *et al.* ont regardé l'effet de la durée de l'entraînement dans un premier temps [128] en comparant des rats entraînés pendant 3 j, une semaine ou deux semaines. Ils se sont ensuite intéressés à l'influence du nombre de séances par semaine (2 ou 5) et du volume d'entraînement (30 ou 60 min) sur les variations d'adiponectine [129].

**Tableau 13. Caractéristiques des sujets et de l'intervention utilisés dans les différents articles publiés à partir d'octobre 2006 qui traitent des liens entre l'entraînement physique et l'adiponectine. Abréviations : IGT : intolérance au glucose ; DT2 : diabète de type 2 ; CHF : insuffisance cardiaque chronique ; end. Endurance ; RM : répétition maximale (c'est-à-dire la masse maximale que la personne peut déplacer une seule fois) ; rép. : répétitions.**

Article	Sexe	IMC	Type de sujets	Régime alimentaire	Entraînement			
					Type	Intensité	Durée en semaines	Fréquence
Ahmadizad (2007) [130]	M	25 > IMC > 30		non	end. ou force	75-85 % FC max ou 50-60 % 1RM	12	3x30 min
Ando (2009) [131]	M F	< 25		non	end. + force	60-75 % FC réserve + 60-80 % 1RM	12	2x20 min + 2x50 min
Bluher (2007) [132]	M F	> 18	IGT ou DT2	non	end.	NC	4	3x60 min
Bobbert (2007) [133]	M F	< 25		non	end.	25 à 50 km par semaine	6	NC
Christiansen (2010) [134]	M F	> 30	obésité	oui/non	end.	500-600 kcal	12	3x60 min
Coker (2009) [135]	M F	> 25		oui	end.	50 % ou 70 % VO <sub>2</sub> max	12	4x
Collins (2007) [136]	M F	< 40		non	end.	60-75 % FC max	8	3x40 min
Eriksson (2008) [137]	M	< 25		non	end.	ski 12-30 km	2	7x
Guo (2011) [138]	M F	< 25		non	end.	70-85 % FC max	12	1x90 min
Huang (2007) [139]	M F	< 24		non	end. + force	80 % seuil lactique	24	5x30 min + 3x 10 rép.
Ibanez (2010) [140]	F	> 30	obésité	oui	force	50-80 % 1 RM	16	2x45 min
Jurimae (2007) [141]	M	< 25		non	end.	NC	24	NC
Kelly (2011) [142]	M	> 30	obésité	non	end.	80-85 % FC max	1	7x60 min
Kim (2007) [143]	M	< 25 et > 30		non	end.	60 et 90 sauts/min	6	5x40 min
Ligibel (2009) [144]	M F	25 > IMC > 30	cancer	non	end. + force	NC	16	1x90 min + 1x50 min
Lim (2008) [145]	F	< 25		non	end.	60-80 % VO <sub>2</sub> max	10	3x60 min
Moran (2011) [146]	F	25 > IMC > 30		non	end.	65-85 % FC max	7	3x30 min -> 5x60 min
Mujumdar (2011) [147]	M F	> 18		non	end.	préparation marathon	26	semaine + dimanche
O'Leary (2007) [148]	M F	> 30	IGT	non ou -500 kcal	end.	80-85 % FC max	12	5x60 min
Park (2007) [149]	F	> 30	obésité	non	end.	55-75 % FC max	12	6x40 min
Polak (2006) [150]	F	> 30	obésité	non	end.	50-65 % VO <sub>2</sub> max	12	5x45 min
Ring-Dimitriou (2006) [151]	M F	> 30	obésité	non	end.	50-65 % VO <sub>2</sub> max	104	3x45 min
Rokling-Andersen (2007) [152]	M	> 25		oui ou non	end.	footing	52	3x60 min
Van Berendoncks (2010) [153]	M	< 30	CHF	non	end. ou les 2	90 % FC seuil ou 50-60 % 1 RM	16	3x60 min
Van Berendoncks (2011) [154]	M	< 30	CHF	non	end. + force	90 % FC seuil ou 50-60 % 1 RM	16	3x60 min
Yoshida (2010) [155]	M F	< 30	dyslipidémie	non	end.	60-80 % FC max	16	2x60 min

**Tableau 14. Caractéristiques des animaux et de l'intervention utilisés dans les différents articles publiés à partir d'octobre 2006 qui traitent des liens entre l'entraînement physique et l'adiponectine. Abréviations : db : diabète ; wt : poids normal ; ob : obèse.**

Article	Animaux	Caractéristiques	Entraînement		
			Intensité	Durée en semaines	Fréquence
Damirchi (2010) [156]	Rats Wistar	ovariectomie	26 m/min 10 % pente 70-80 % VO <sub>2</sub> max	8	5x60 min
de Lemos (2007) [157]	Rats Zucker	obésité, diabète	libre	12	7x60 min
Garekani (2011) [127]	Rats Wistar	âge	34 m/min 80-85 % VO <sub>2</sub> max	12	5x60 min
			28 m/min 70-75 % VO <sub>2</sub> max	12	5x60 min
			20 m/min 50-55 % VO <sub>2</sub> max	12	5x60 min
Kimura (2006) [158]	Rats OLETF	diabète	libre	12	libre
Lee (2011) [159]	souris db/db et db/wt	diabète	10 m/min 50 % VO <sub>2</sub> max	10	5x60 min
Li (2011) [160]	Souris ob/wt et ob/ob	obésité	15 m/min	12	5x60 min
Miyazaki (2010) [161]	Rats Wistar		30 m/min pente de 5°	9	5x90 min
Zeng (2007a) [128]	Rats Sprague Dawley		30 m/min	0,5	5x60 min
			30 m/min	1	5x60 min
			30 m/min	2	5x60 min
Zeng (2007b) [129]	Rats Wistar		30 m/min	12	5x60 min
			25 m/min	12	5x30 min
			30 m/min	12	2x60 min
			25 m/min	12	2x30 min

## 2.2. EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT SUR L'ADIPONECTINE PLASMATIQUE

Parmi les vingt-six articles traitant des effets de l'entraînement physique sur l'adiponectine chez l'homme publiés à partir d'octobre 2006, onze seulement présentent des modifications de la concentration plasmatique de l'adiponectine (Tableau 15). Huit articles rapportent une hausse des valeurs, alors que trois articles rapportent une baisse.

Il apparaît que dans la majorité des études pour lesquelles le poids n'a pas varié, l'adiponectine n'a pas été significativement modifiée. Dans l'étude de Lim *et al.* [145] où le poids des jeunes femmes n'a pas changé après intervention, l'adiponectine a diminué chez 67 % des sujets et augmenté chez les 33 % restants. L'étude de Kelly *et al.* [142] présentant une intervention beaucoup plus courte (une semaine) montre une augmentation de l'adiponectine HMW après intervention chez des sujets obèses de plus de 50 ans.

Il paraît ainsi difficile de dégager un quelconque effet direct de l'AP sur l'adiponectine plasmatique, alors que la perte de poids induit plus vraisemblablement une augmentation de l'adiponectine. L'étude de Christiansen *et al.* va dans ce sens. Elle montre qu'un régime alimentaire seul ou associé à un entraînement en endurance induit une augmentation de l'adiponectine (perte de 12 kg en moyenne pendant l'intervention) alors que l'entraînement en endurance seul ne modifie rien (perte de 3,5 kg en moyenne pendant l'intervention) [134]. En contradiction, l'étude d'Ibanez montre une baisse des concentrations d'adiponectine plasmatique totale après un entraînement en résistance associé à un régime

alimentaire (perte de 7 kg en moyenne pendant l'intervention) chez la femme obèse alors que la sensibilité à l'insuline augmente. Dans cette étude, le régime alimentaire seul (perte de 5,7 kg en moyenne pendant l'intervention) ne modifiait pas significativement l'adiponectine [140].

**Tableau 15. Effets de l'entraînement physique sur le poids et l'adiponectine plasmatique dans les différents articles publiés à partir d'octobre 2006. Le polymorphisme G/T du gène de l'adiponectine est associé avec l'insulino-résistance.**

Article	Poids	Mesure d'adiponectine	Résultats
<i>Humain :</i>			
Ahmadizad (2007) [130]	stable	totale	Pas de modification
Ando (2009) [131]	stable	totale + HMW	Pas de modification
Bluher (2007) [132]	↓	totale + HMW	↑ totale et HMW
Bobbert (2007) [133]	stable	totale + 3 isoformes	Pas de modification
Christiansen (2010) [134]	↓	totale + 3 isoformes	Pas de modification entraînement seul ↑ pour régime + entraînement
Coker (2009) [135]	stable	totale	Pas de modification
Collins (2007) [136]	↓	totale	Pas de modification
Eriksson (2008) [137]	↓	totale	↑ après les 14 j d'expédition et revient à la normale
Guo (2011) [138]	↓	HMW	↑ non significative
Huang (2007) [139]	stable	totale + gènes	Pas de modification globale, ↑ pour génotype G/T
Ibanez (2010) [140]	↓	totale	↓
Jurimae (2007) [141]	stable	totale	Pas de modification
Kelly (2011) [142]	stable	HMW	↑
Kim (2007) [143]	↓	totale	↑ uniquement chez les obèses
Ligibel (2009) [144]	stable	totale + HMW	Pas de modification
Lim (2008) [145]	↓ âgés	totale	↑ en moyenne mais ↓ pour 12 jeunes et 9 âgés
Moran (2011) [146]	↓	totale	↓
Mujumdar (2011) [147]	↑ femmes	totale	Pas de modification
O'Leary (2007) [148]	↓	totale + 3 isoformes	Pas de modification sauf ↑ du rapport HMW/totale
Park (2007) [149]	↓	totale	Pas de modification
Polak (2006) [150]	↓	totale	Pas de modification
Ring-Dimitriou (2006) [151]	stable	totale	↑ uniquement pour les hommes à mi-intervention
Rokling-Andersen (2007) [152]	stable	totale	Pas de modification
Van Berendoncks (2010) [153]	↑	totale	↓
Van Berendoncks (2011) [154]	stable	totale	Pas de modification d'adiponectine totale
Yoshida (2010) [155]	↓	totale + HMW	↑ adiponectine totale ; HMW ne varie pas voire ↓
<i>Rat/souris :</i>			
Damirchi (2010) [156]	=	totale	Pas de différence
de Lemos (2007) [157]	=	totale	Actifs > sédentaires
Garekani (2011) [127]	↓NS	totale + HMW	↑ pour les deux
Kimura (2006) [158]	↓	totale	Pas de modification avec l'entraînement
Lee (2011) [159]	=	totale	Plus faibles chez les souris db/db. ↑ après exercice
Li (2011) [160]	=	totale	↑ uniquement chez la souris ob/wt
Miyazaki (2010) [161]	↓	totale	Pas de modification
Zeng (2007a) [128]	=	totale	Pas de différence
Zeng (2007b) [129]	↓NS	totale	↑ seulement pour 30 m/min 2 séances par semaine

## 2.3. EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT SUR L'ADIPONECTINE TISSULAIRE

Peu d'études présentent des résultats d'adiponectine tissulaire (Tableau 16). Chez l'homme, l'expression des ARNm avant et après entraînement a été mesurée par deux équipes, dans le tissu adipeux de femmes obèses (Polak *et al.* [150]) et dans le muscle squelettique d'hommes atteints d'insuffisance cardiaque chronique (Van Berendoncks *et al.* [154]). L'expression des ARNm diminue seulement dans l'étude de Van Berendoncks *et al.* qui a la particularité de s'intéresser à des sujets qui ont des valeurs d'adiponectine supérieures à la normale (que ce soit l'expression musculaire des ARNm de l'adiponectine ou l'adiponectine plasmatique).

Chez l'animal, l'expression des ARNm de l'adiponectine n'est évaluée qu'à la fin de l'entraînement lorsque celui-ci est sacrifié. L'effet de l'entraînement sur cette expression des ARNm de l'adiponectine est déterminé par comparaison avec des animaux contrôles qui n'ont pas subi d'intervention visant à modifier leur AP.

L'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux augmente pour chaque étude chez l'animal. Garekani *et al.* [127] ont mesuré l'adiponectine dans le muscle, le tissu adipeux et le foie de rats. Seule l'adiponectine du tissu adipeux est modifiée significativement après entraînement. Dans le muscle et dans le foie, l'adiponectine tend à être plus faible après entraînement. Enfin, Lee *et al.* [159] se sont intéressés à la quantité de protéines d'adiponectine présente dans l'aorte de souris. Les souris db/db expriment en basal moins de protéines de l'adiponectine que les souris db/wt. Le nombre de protéines de l'adiponectine augmente dans les deux groupes après intervention.

**Tableau 16. Effets de l'entraînement physique sur l'adiponectine tissulaire dans les différents articles publiés à partir d'octobre 2006. Abréviation : TA : tissu adipeux.**

Article	Mesure	Tissu	Résultats
<i>Humain :</i>			
Polak (2006) [150]	ARNm	Adipeux sous-cutané	Pas de modification
Van Berendoncks (2011) [154]	ARNm	Musculaire	↓ de 64%
<i>Rat/souris :</i>			
Garekani (2011) [127]	Totale	TA muscle foie	Pas de différence muscle et foie, ↑ TA
Lee (2011) [159]	Protéines	aorte	Plus faibles chez les db/db. ↑ après exercice
Miyazaki (2010) [161]	ARNm	Adipocytes	↑ ARNm dans TA épидidymal et inguinal
Zeng (2007a) [128]	ARNm	Adipeux	↑ ARNm après 2 semaines d'entraînement
Zeng (2007b) [129]	ARNm	Adipeux	↑ ARNm TA sauf pour 30 m/min 5x/s

## 2.4. EFFETS DE L'ENTRAÎNEMENT SUR LES RECEPTEURS DE L'ADIPONECTINE

Les variations d'expression des ARNm des récepteurs de l'adiponectine avec l'entraînement sont présentées dans le Tableau 17. Elles tendent vers une augmentation avec l'entraînement chez l'homme. Les quatre études présentées concernent des sujets en surpoids ou obèses et atteints de pathologies. Chez ces sujets, l'expression des récepteurs

de l'adiponectine dans le muscle est systématiquement augmentée avec l'entraînement. Dans le tissu adipeux, l'étude de Christiansen *et al.* [134] montre une augmentation très nette de l'expression des ARNm d'AdipoR1 et d'AdipoR2 pour un entraînement associé ou non à un régime alimentaire.

Chez le rat, les deux études de Zeng *et al.* [128, 129] dans le tissu adipeux ne vont pas dans ce sens. Selon leurs résultats, l'intensité et le volume de l'entraînement effectué influent sur l'adiponectine.

**Tableau 17. Effets de l'entraînement physique sur l'expression des ARN messagers des récepteurs de l'adiponectine.**

Article	Tissus	Récepteur	Résultats
<i>Humain :</i>			
Christiansen (2010) [134]	Musculaire Adipeux	R1 et R2	↑ dans muscle et tissu adipeux
Moran (2011) [146]	Adipeux	R1 et R2	Aucune variation des récepteurs
O'Leary (2007) [148]	Musculaire	R1 et R2	↑ des 2 récepteurs
Van Berendoncks (2011) [154]	Musculaire	R1	↑
<i>Rat/souris :</i>			
Zeng (2007) [128]	Adipeux	R1	Aucune modification
Zeng (2007) [129]	Adipeux	R1 et R2	Aucune modification à intensité élevée, ↑ d'AdipoR1 et ↓ d'AdipoR2 à intensité plus modérée

## 2.5. SYNTHÈSE ET HYPOTHÈSES

### 2.5.1. Effets de l'intensité, du volume et de la durée de l'intervention

Seules deux études chez l'animal ont regardé les effets de différentes intensités d'entraînement sur l'adiponectine. Chez l'homme, aucune tendance ne se dégage quant à l'efficacité d'un protocole pour faire varier l'adiponectine. Le type d'entraînement (en force ou en endurance), le nombre de séances dans la semaine et la durée de l'entraînement ne semblent pas agir différemment sur l'adiponectine plasmatique. Il est possible néanmoins que l'action de l'adiponectine soit améliorée à long terme, puisque les récepteurs de l'adiponectine semblent augmenter avec l'entraînement pour des protocoles d'au moins douze semaines.

### 2.5.2. La sensibilité à l'adiponectine avec l'activité physique

Van Berendoncks *et al.* [154] ont montré que l'entraînement diminuait l'expression des ARNm de l'adiponectine et augmentait celle de son récepteur AdipoR1 sur des patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique (CHF). Ils ont montré également que les expressions des ARNm de l'adiponectine et d'AdipoR1 n'étaient plus différentes entre les patients atteints de CHF et le groupe contrôle après entraînement. Ces auteurs se sont également intéressés à l'expression des ARNm des deux cibles principales de l'adiponectine, l'AMPK et le PPAR $\alpha$ . Une augmentation de leur expression a été mesurée après

entraînement. Ainsi, l'entraînement a favorisé le signal de l'adiponectine par une action sur son récepteur et ses voies de signalisation. Ceci associé avec une expression moindre des ARNm de l'adiponectine et une diminution (bien que non significative) de l'adiponectine plasmatique signifie que la sensibilité à l'adiponectine a été améliorée par l'entraînement.

### **2.5.3. Effets de l'activité physique sur les adipocytes**

Miyazaki *et al.* [161] ont mesuré la taille des adipocytes épидидymaux, rétropéritonéaux et inguinaux sur des rats contrôles sédentaires et entraînés. Leur méthode de filtration des acides gras génère 3 fractions. La première comprend les adipocytes de petite taille alors que la troisième comprend les plus gros. Les rats qui ont suivi l'intervention ont moins d'adipocytes dans la troisième fraction que les rats sédentaires pour les trois origines quelle que soit l'origine du tissu adipeux. L'adiponectine est produite majoritairement par le tissu adipeux et plus précisément par les petits adipocytes insulino-sensibles. En faisant diminuer le nombre de gros adipocytes, l'AP pourrait engendrer une production plus importante d'adiponectine.

### 3. CONCLUSION SUR LES LIENS ENTRE L'ACTIVITE PHYSIQUE ET L'ADIPONECTINE

---

Les différentes études du lien entre l'adiponectine et l'AP ont des résultats contradictoires ; certaines montrant une baisse, une augmentation ou aucune modification des niveaux plasmatiques d'adiponectine après un entraînement. Lorsque le poids reste stable au cours de l'intervention, aucune modification des niveaux plasmatiques de l'adiponectine n'a été rapportée.

En parallèle, l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux semble augmentée chez la souris après entraînement alors qu'il n'y pas d'effet sur l'expression des ARNm des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2. Chez l'homme, l'entraînement n'induirait pas de modification de l'expression des ARNm de l'adiponectine mais augmenterait celle de ses récepteurs.

Ainsi, les effets de l'AP sur l'adiponectine plasmatique et sur l'expression des gènes de l'adiponectine ou de ses récepteurs restent à éclaircir. Ceci doit être effectué par un protocole comprenant une intervention visant à modifier le NAP des sujets sans modification de poids, associé à une évaluation des niveaux plasmatiques de l'adiponectine et de l'expression de ses ARNm et de celle de ses récepteurs.

Cette contradiction dans les résultats demeure lorsqu'on s'intéresse aux études observationnelles. Ceci pourrait être dû aux méthodes utilisées pour évaluer l'AP dont le manque de précision pourrait engendrer un biais dans les résultats. L'emploi d'un outil de mesure objectif et précis de l'AP pourrait alors permettre d'évaluer le possible lien existant en basal entre le NAP et l'adiponectine.

En parallèle de la mesure de l'AP, cette thèse avait pour objectif d'évaluer les effets de l'AP bien caractérisée et d'une intervention avec contrôle du poids sur l'adiponectine plasmatique et ses différentes isoformes ainsi que sur l'expression de ses ARNm et celle de ses récepteurs.



# CHAPITRE 3 :

# PROTOCOLES EXPERIMENTAUX

# ET METHODES D'ANALYSE



Mon travail de thèse s'est orienté sur 2 thématiques. La première concerne la mesure de l'AP. La seconde est basée sur la possible variation avec l'AP d'un paramètre biologique, l'adiponectine. La mesure de l'AP s'est effectuée à partir d'un outil combinant un accéléromètre et un cardiofréquencemètre, l'Actiheart, en conditions de vie libre (étude LIPOX) et en laboratoire (étude SVELTE). La variation de l'adiponectine en conditions de vie libre a été mesurée à partir de l'étude LIPOX.

Pour une raison de clarté, après avoir décrit les hypothèses de travail, j'ai choisi de présenter d'abord l'étude LIPOX avant l'étude SVELTE, puis de détailler les méthodes d'exploitation de l'Actiheart, des mesures de l'adiponectine plasmatique et de ses différentes fractions, puis les autres marqueurs utilisés avant de terminer par le plan d'analyses statistiques.

## 1. PRESENTATION DES HYPOTHESES DE TRAVAIL ET INTRODUCTION DES DEUX POPULATIONS D'ETUDE

---

### 1.1. HYPOTHESES DE TRAVAIL

#### 1.1.1. Mesure de l'activité physique : validation de l'Actiheart

L'Actiheart combine la mesure du mouvement par l'accélérométrie et la mesure de la FC. Il a été montré que comparée à leur mesure isolée, leur association permettait une meilleure estimation de la DEAP (en comparaison avec la calorimétrie indirecte en laboratoire). Ces études ont été menées entre 1993 et 2001 par différents auteurs (Haskell *et al.* [70], Moon *et al.* [162], Rennie *et al.* [163], Strath *et al.* [164, 165], Treuth *et al.* [166]). Pour associer les calculs de dépense énergétique issus de ces deux mesures synchronisées, Brage *et al.* ont mis en place un modèle branché en 2004 à partir d'un cardiofréquencemètre et d'un accéléromètre [21].

La première hypothèse de ma thèse était que la combinaison de la FC et de l'accélérométrie dans le modèle branché donnait une valeur de DEAP en conditions de vie libre plus proche de la référence que les deux techniques isolées.

La seconde hypothèse était que l'individualisation du calcul de la dépense énergétique à partir de la FC permettait d'améliorer la précision globale de la mesure de la DEAP par le modèle branché.

L'étude de Crouter *et al.* [12] montre différents degrés de précision du calcul de dépense énergétique par la combinaison de la FC et de l'accélérométrie selon le type et l'intensité de l'activité. Nous avons émis l'hypothèse que la précision de l'Actiheart était dépendante des activités pratiquées. Le modèle décrivant l'association entre la FC et

l'accélérométrie pourrait alors être ajusté dans le futur par la reconnaissance des activités par l'Actiheart ou par un nouveau moniteur d'AP.

### **1.1.2. Mesure d'un paramètre biologique : l'adiponectine**

Concernant la variation de paramètres biologiques avec l'AP (Etude LIPOX), nos hypothèses allaient dans le sens d'une amélioration de la santé avec une AP plus importante. Les effets connus de l'adiponectine et de l'AP étant proches, notre hypothèse primaire était que l'AP pouvait agir sur la santé *via* l'adiponectine. Une modification de l'AP du sujet induirait ainsi une modification des concentrations plasmatiques en adiponectine.

La deuxième hypothèse de mon travail était que l'effet de l'AP sur l'adiponectine pouvait être différent selon les isoformes de l'adiponectine.

Une variation de concentration de l'adiponectine plasmatique pourrait être expliquée soit par une variation de synthèse ou de production d'adiponectine, soit par une variation de sa dégradation/utilisation ou de son entrée dans le compartiment intracellulaire. Les données de la littérature étant contradictoires, nous avons considéré les deux possibilités. La possible variation de la production ou de la synthèse de l'adiponectine pourrait provenir d'une variation de l'expression des ARNm de gènes codant pour l'adiponectine. Elle pourrait également être induite par une variation de stress oxydatif ou du statut inflammatoire. La possible variation de la dégradation/utilisation a été envisagée par une augmentation de l'activité de ses récepteurs.

Enfin, la dernière hypothèse était qu'il existe un lien entre les concentrations d'adiponectine plasmatique et la variation de DEAP mesurée par l'Actiheart ou l'EDM pour chaque sujet.

## **1.2. POPULATIONS D'ETUDE**

Les études LIPOX et SVELTE, bien que d'objectifs initiaux très différents, ont été construites autour de sujets adultes de moins de 55 ans et de niveaux d'AP et de poids variés.

Dans l'étude LIPOX, des sujets masculins ont été recrutés. Deux niveaux différents d'AP et d'IMC (IMC < 25 pour les sujets de poids normal et > 25 pour les sujets en surpoids) ont été sélectionnés de façon à dissocier un possible effet de l'AP et du poids sur les paramètres biologiques. Dans l'étude SVELTE, des hommes et des femmes de trois catégories de poids (poids normal, surpoids et obésité) et deux NAP (actifs ou sédentaires) ont été recrutés.

## 2. ETUDE LIPOX

---

Pour étudier l'Actiheart en conditions de vie libre et évaluer les effets de l'AP bien caractérisée sur l'adiponectine avec une intervention n'entraînant aucune modification de poids et de masse grasse, nous avons utilisé les données de l'étude LIPOX menée par Chantal Simon et Stéphane Blanc à l'Université de Strasbourg. Cette étude a été financée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et l'Institut national de la recherche agronomique (INRA) (PRNA-2006), par les fondations Cœur et Artères et Louis D. et par les Hôpitaux universitaires de Strasbourg. L'objectif initial de cette étude était d'étudier les effets d'une modification de l'AP sur l'oxydation des lipides alimentaires (entraînement ou désentraînement) chez des sujets de poids normal ou en surpoids, indépendamment des effets propres de l'AP sur le poids. L'hypothèse sous-tendant cette étude était que l'altération de la capacité d'utilisation des lipides alimentaires observée chez l'obèse était liée à leur niveau de sédentarité plutôt qu'à l'excès de poids. Plus spécifiquement le devenir du palmitate et de l'oléate (le principal acide gras saturé et mono-insaturé de l'alimentation respectivement) en réponse à une intervention sur l'AP ont été étudiés.

Le protocole précis de l'étude LIPOX a été décrit ailleurs [167]. Nous nous limiterons aux éléments essentiels dans le cadre de notre étude.

### 2.1. POPULATION D'ETUDE ET PROTOCOLE EXPERIMENTAL

#### 2.1.1. Population d'étude

Pour répondre à l'objectif initial de l'étude LIPOX, 36 sujets répartis en 3 groupes ont été inclus. Les 3 groupes de 12 sujets comprenaient des sujets actifs de poids normal pour le premier, sédentaires de poids normal pour le second, et sédentaires en surpoids pour le dernier. Les sujets ont été qualifiés de sédentaires ou d'actifs à partir de l'utilisation d'un questionnaire d'AP.

Ce protocole, construit avec 3 groupes, permet d'obtenir les effets, sur les paramètres biologiques, de l'AP seule par comparaison des résultats des groupes actifs et sédentaires de poids normal ; et ceux de la surcharge pondérale seule par comparaison des résultats des groupes sédentaires de poids normal et en surpoids.

#### 2.1.2. La phase de pré-inclusion

Après avoir été sélectionnés par téléphone, les sujets potentiels ont effectué une première visite à l'hôpital pendant laquelle la taille et le poids (afin de calculer l'IMC) ont été mesurés. Afin de définir le statut actif ou sédentaire des sujets potentiels, le questionnaire MOSPA (MONICA Optional Study of Physical Activity), développé par l'OMS leur a été

administré. A partir du MOSPA, les sujets sédentaires ont été sélectionnés comme étant ceux qui ne pratiquent pas d'AP régulière pendant leurs loisirs. Les sujets actifs choisis pratiquaient des AP modérées à intenses au moins 2 à 3 h par semaine. Les autres sujets n'ont pas été retenus.

### 2.1.3. Les critères d'inclusion et d'exclusion

Les différents critères d'inclusion et d'exclusion sont regroupés dans le Tableau 18 et le Tableau 19.

**Tableau 18. Les différents critères d'inclusion des sujets de l'étude LIPOX.**

Critères d'inclusion	Actifs poids normal	Sédentaires poids normal	Sédentaires surpoids
Homme de 18 à 55 ans	x	x	x
Consommation d'alcool < 40 g/j	x	x	x
Affiliation à un régime de sécurité sociale	x	x	x
Majeur libre (pas de régime de protection judiciaire)	x	x	x
Obtention du consentement éclairé	x	x	x
IMC < 25 kg/m <sup>2</sup>	x	x	
IMC > 25 kg/m <sup>2</sup> et tour de taille > 102 cm			x
Niveau d'activité physique sédentaire		x	x
Niveau d'activité physique actif	x		
Antécédents familiaux d'obésité			x

**Tableau 19. Les différents critères d'exclusion des sujets de l'étude LIPOX.**

Critères d'exclusion	Actifs poids normal	Sédentaires poids normal	Sédentaires surpoids
Prise médicamenteuse susceptible d'interférer avec le métabolisme énergétique, glucidique ou lipidique	x	x	x
Dépendance tabagique	x	x	x
Diabète ou hypertension artérielle ou autre pathologie évolutive associée	x	x	x
Contre-indication à la pratique d'exercices physiques	x	x	x
Voyage en dehors de la France 15 j avant l'inclusion	x	x	x
Antécédents familiaux d'obésité (1 <sup>er</sup> degré)	x	x	
Antécédents de néoplasie	x	x	
Modification de poids récente, volontaire ou non			x

### 2.1.4. Le protocole expérimental

#### 2.1.4.1. L'intervention

Les sujets de chaque groupe ont subi une intervention (Figure 20) portant sur une modification de leur AP habituelle. Les sujets sédentaires ont été entraînés pendant huit semaines en respectant les recommandations de santé de l'OMS (30 min d'exercice d'intensité modéré par jour, modifiées en 4 fois 1 h par semaine). L'intensité de

l'entraînement a été fixée à 50 % de la VO<sub>2</sub>max mesurée au préalable par un test d'effort sur bicyclette ergométrique.

Les sujets actifs ont été désentraînés pendant 4 semaines. Il leur a été demandé de cesser toute activité structurée pendant cette période et de réduire les activités spontanées de leur quotidien. La DET a été mesurée par EDM avant et les derniers jours de l'intervention.

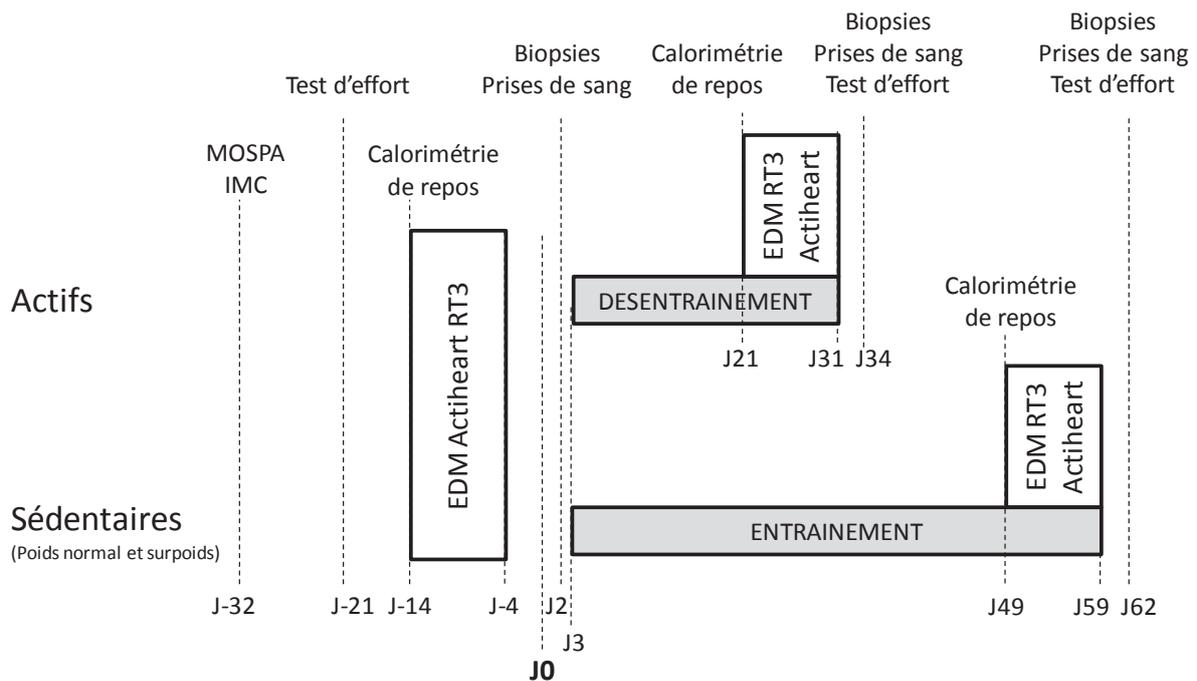


Figure 20. Déroulement de l'étude LIPOX.

#### 2.1.4.2. Le maintien du poids

Pour maintenir un poids stable au cours de l'intervention malgré une modification de la dépense énergétique, un diététicien a suivi les sujets pour régulièrement ajuster leur régime alimentaire.

#### 2.1.4.3. Prélèvements et tests biologiques

Avant et après intervention, plusieurs prélèvements de sang, d'urine et de tissus ont été effectués, voir Figure 20.

Afin de mesurer la DET en conditions de vie libre par la technique de l'EDM (entre J-14 et J-4 et les 10 derniers jours de l'intervention) plusieurs prélèvements d'urines ont été effectués, sur lesquels la décroissance des isotopes stables de l'EDM a été mesurée. La DER a été mesurée le jour de l'ingestion de la dose d'EDM. Enfin, un test d'effort a été effectué avant et après l'intervention.

Le devenir des lipides alimentaires a été étudié grâce au suivi de lipides marqués ingérés lors d'un repas test précédé d'un test à l'acétate nécessaire pour corriger le calcul de l'oléate à partir de son marquage isotopique. Cette correction a fait l'objet d'une publication (présentée en Annexes) à laquelle j'ai participé [168]. C'est lors de cette journée test que des prélèvements de sang et de tissu sur lesquels s'appuie la deuxième partie de ma thèse ont été effectués. Ainsi, les marqueurs d'inflammation, de stress oxydatif et l'adiponectine ont pu être mesurés avant et après l'intervention. Une étude de gènes a été effectuée à partir des biopsies de muscle et de tissu adipeux sous-cutané, effectuées sous anesthésie locale (Lidocaïne 2 %). La biopsie de tissu adipeux a été effectuée par une aiguille permettant un prélèvement de 100 à 200 mg de tissu dans la région péri-ombilicale. La biopsie de muscle a été faite avec une aiguille modifiée de Bergström dans le muscle vaste latéral de la cuisse.

## **2.2. DONNEES ANTHROPOMETRIQUES ET COMPOSITION CORPORELLE**

La taille et le poids ont été mesurés avant et après intervention. L'IMC a été calculé.

La composition corporelle a été mesurée par hydrométrie à partir de l'eau corporelle totale issue de la technique de l'EDM selon le protocole décrit par Zahariev *et al.* [169].

Après avoir fourni un échantillon d'urines à jeun pour mesurer l'enrichissement isotopique basal, les sujets ont ingéré une dose d'EDM. Un second échantillon d'urines a été prélevé 3h après l'ingestion de l'EDM afin de déterminer l'espace de dilution isotopique.

L'eau corporelle totale a été déduite de l'espace de dilution après un ajustement par 1,007 pour prendre en compte les échanges isotopiques du corps humain. La masse maigre été calculée à partir de l'eau corporelle totale en prenant un facteur d'hydratation de 73,2 %. La masse grasse a été calculée comme la différence entre le poids du sujet et la masse maigre.

## **2.3. EVALUATION DE LA CAPACITE PHYSIQUE**

Des tests d'effort sur bicyclette ergométrique à résistance électronique (Medifit 1000S, Belgique) ont été effectués avant et après intervention selon un protocole standardisé.

Chaque test d'effort comprenait une période d'échauffement de 3 min à 50 W, puis un effort dont l'intensité initialement à 70 W a été augmentée toutes les minutes de 20 W jusqu'à épuisement (Protocole de Daussin *et al.* [170]).

Au cours de ce test, la FC par électrocardiogramme, la  $VO_2$  et la  $VCO_2$  par calorimétrie indirecte ont été enregistrées en continu. L'incrément de 20 W à chaque palier étant faible, une limitation périphérique est souvent survenue avant l'atteinte de la capacité cardio-respiratoire maximale pour la plupart des sujets. La valeur de  $VO_{2max}$  du sujet a ainsi fait

l'objet d'un calcul ultérieur. Pour ce calcul, une valeur de FC et de VO<sub>2</sub> ont été relevées pour chaque palier de puissance et la relation FC/VO<sub>2</sub> a été représentée graphiquement. Une droite de régression a été tracée entre les points. Cette droite a été prolongée jusqu'à la valeur de FC max théorique calculée par la formule d'Astrand (220 – âge) de façon à obtenir une valeur de VO<sub>2</sub> correspondante. La VO<sub>2</sub>max a été définie comme la valeur la plus élevée entre celle calculée à partir de la FC max théorique et celle mesurée lors du test d'effort.

## 2.4. EVALUATION DU BILAN ENERGETIQUE

### 2.4.1. La dépense énergétique totale

La DET en conditions de vie libre a été mesurée en utilisant la technique de l'EDM sur une période de dix jours selon une procédure routinière utilisée par l'équipe du docteur Stéphane Blanc au Département Ecologie Physiologie et Ethologie de l'Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien à Strasbourg [171, 172].

Les sujets ont ingéré de l'eau marquée à la fois par de l'<sup>18</sup>O et par du <sup>2</sup>H<sub>2</sub> (0,2 g par kg de H<sub>2</sub><sup>18</sup>O à 10 % et 0,15 g par kg de <sup>2</sup>H<sub>2</sub>O à 99,85 % (Cil, Andover, Etats-Unis). Les enrichissements isotopiques en <sup>2</sup>H<sub>2</sub> et <sup>18</sup>O ont été mesurés sur différents prélèvements d'urine par pyrolyse sur un analyseur Flash HT (ThermoFisher) connecté à un spectromètre de masse à flux continu de ratio d'isotope (Delta V; ThermoFisher, Scwerle, Allemagne).

Le jour de l'ingestion de la dose d'EDM, les urines ont été collectées à l'hôpital. Un premier échantillon a été prélevé à 7h30 pour mesurer l'enrichissement isotopique basal. L'EDM a été ingérée à 8h (T0). Les urines ont été prélevées à T0 + 1 h (urines jetées), T0+3 h et T0+4 h. L'apport hydrique a été le même pour tous les sujets pendant la matinée de collecte des urines. Les sujets devaient boire 100 mL d'eau à T0 + 3 h et T0 + 4 h. Les horaires exacts des prélèvements d'urine et de l'ingestion de l'eau ont été relevés.

La production de CO<sub>2</sub> a été calculée à partir de l'équation de Schoeller *et al.* [171]. Dans cette étude, le Qr moyen supposé égal au quotient alimentaire moyen a été évalué par enquête alimentaire. Il était de 0,86. L'équivalent énergétique d'une mole de CO<sub>2</sub> (Eeq CO<sub>2</sub>) a été calculé par la formule suivante :

$$Eeq\ CO_2(kJ/L) = \frac{15,48}{Qr} + 5,55$$

La DET a été calculée par l'équation :

$$DET\ (kJ/j) = EeqCO_2 \times rCO_2 \times 22,4$$

### 2.4.2. La dépense énergétique de repos

La DER a été mesurée par calorimétrie indirecte le matin du premier et du dernier jour de mesure de la DET par EDM. Les sujets sont arrivés au laboratoire entre 6h et 7h du

matin après une période de jeûne d'au moins 12 h. Après un repos de 30 min allongé sur le dos, les échanges gazeux respiratoires ont été mesurés dans un environnement thermo-régulé pendant 60 min en utilisant un chariot métabolique ventilé à capot ouvert Deltatrac II (Datex-Ohmeda, Finlande).

La DER a été calculée à partir de la consommation d'O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>), la production de CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) et l'excrétion urinaire d'azote (Nu) en utilisant l'équation de Weir [6].

$$DER (kJ/min) = \frac{3,913 \times \dot{V}O_2(L/min) + 1,093 \times \dot{V}CO_2(L/min) - 3,341 \times Nu (g/min)}{4,18}$$

### **2.4.3. La dépense énergétique liée à l'activité physique**

La DEAP a été calculée à partir de la DET mesurée par EDM et de la DER mesurée par calorimétrie indirecte. 10 % de la DET correspondant à la dépense énergétique liée à la thermogénèse alimentaire, la DEAP était égale à 90 % de la DET – la DER.

## **2.5. ESTIMATION DE LA DEAP AVEC L'ACTIHEART ET LE RT3**

Les calculs de dépense énergétique de l'Actiheart sont présentés à la partie 4 de ce chapitre de Matériels et Méthodes.

### **2.5.1. Les données enregistrées**

L'Actiheart et l'accéléromètre RT3 (StayHealthy, Monrovia, Californie, Etats-Unis) ont été portés par les sujets pendant au moins les 7 premiers jours de la période de mesure de 10 j de l'EDM de jour comme de nuit. Les appareils ne devaient être enlevés que pour se laver ou effectuer des activités aquatiques.

L'Actiheart a été configuré pour enregistrer les données sur une période longue (supérieur à 24 h) à partir de la version 2,2 du logiciel du constructeur. Ce mode d'enregistrement stocke en mémoire une valeur par minute de FC et d'accélérométrie qui est une valeur moyenne de toutes les valeurs mesurées pendant la minute écoulée.

Le RT3 a été configuré pour enregistrer un point d'accélérométrie par minute à partir du logiciel constructeur.

A la fin de la période de mesure, les données de l'Actiheart et du RT3 ont été transférées sur ordinateur *via* les logiciels constructeurs. Les données de l'Actiheart sont regroupées par défaut dans une base Access sur le disque dur de l'ordinateur. Elles ont été analysées *via* la version 4 du logiciel. Chaque enregistrement a été exporté sous forme de classeur Excel à partir de l'option de calcul de la DEAP. Pour chaque sujet, deux classeurs Excel ont été créés, un premier pour l'enregistrement effectué avant l'intervention et un

second pour l'enregistrement effectué à la fin de l'intervention. Les données du RT3 ont été stockées directement dans des classeurs Excel.

### **2.5.2. Utilisation des carnets d'activité**

Un carnet d'activité a été remis à chaque sujet pendant chaque période de mesure de l'Actiheart et du RT3. Dans ce carnet, les sujets devaient noter pour chaque jour :

- les périodes où l'Actiheart et/ou le RT3 ont été enlevés et la cause (par exemple le remplacement des électrodes, la douche...),
- l'heure de lever et de coucher,
- toutes les AP spéciales effectuées dans la journée, leur durée et leur heure de début.

Ce carnet d'activité permet un traitement des données de l'Actiheart en ayant l'information sur le type de donnée perdue : jour, nuit, ou pratique d'AP.

### **2.5.3. Traitement des données**

Les cpm enregistrés minute par minute par le RT3 ont été convertis en DEAP instantanées par le logiciel constructeur d'après des équations non publiées. Les valeurs de DEAP ont été ensuite additionnées sur 24 h pour effectuer une estimation journalière de la DEAP en conditions de vie libre.

Le logiciel de l'Actiheart a été utilisé pour nettoyer, récupérer et interpoler les données de FC bruitées ou manquantes selon un algorithme propre. Pour limiter l'impact des données manquantes, les valeurs de DEAP instantanées manquantes ont été remplacées. Lorsque cette valeur concernait une période d'éveil, elle a été remplacée par la moyenne des DEAP d'éveil du même jour. Lorsque cette valeur concernait une période de sommeil, elle a été remplacée par 0. Tous les jours pour lesquels la durée d'éveil avec des données valides était inférieure à 10 h ou à 80 % de la durée totale d'éveil ont été supprimés des analyses. 7 j valides enregistrés pendant la période de mesure de l'EDM au maximum ont été conservés pour les analyses. Les sujets possédant moins de 3 j d'enregistrement valide ont été exclus des analyses. Cela concerne un sujet actif avant l'intervention et 3 sujets à la fin de l'intervention.

### **2.5.4. Equations de dépense énergétique utilisées**

Les classeurs Excel extraits à partir du logiciel de l'Actiheart pour chaque sujet ont été importés dans le logiciel SAS V9.2 (SAS Institute Inc., Cary, Etats-Unis) pour les différents calculs.

Les calculs de DEAP de l'Actiheart sont présentés dans la partie 4.4. Les équations G\_Brage1, G\_Brage2 et G\_JAP07 issues du modèle branché ont été utilisées. Les équations

de DEAP de la FC et de l'accélérométrie seuls ont également été utilisées pour le modèle G\_JAP07.

En plus de l'utilisation des équations de groupe, un modèle d'individualisation des calculs de DEAP par la FC a été utilisé. Il s'agit d'une régression quadratique entre les valeurs de VO<sub>2</sub> élevées au carré et celles de FC (I\_Quad).

En parallèle de la DEAP, les METs ont été calculés à partir des équations G\_JAP07 et I\_Quad pour chaque minute d'enregistrement. Ces calculs de METs ont été effectués à partir des valeurs de DEAP estimées à chaque minute et de la DER mesurée par calorimétrie indirecte :

$$METs = \frac{(DEAP + DER)/0,9}{DER}$$

Le nombre moyen de minutes passées à moins de 1,5 METs, entre 1,5 et 3 METs, entre 3 et 6 METs, entre 6 et 9 METs et au-delà de 9 METs a été calculé pour chaque sujet à partir des METs issus des deux équations G\_JAP07 et I\_Quad.

## **2.6. PARAMETRES METABOLIQUES PLASMATIQUES ET TISSULAIRES**

A partir des prélèvements de sang et de tissus, plusieurs dosages ont été effectués. L'adiponectine totale et ses isomères ont été dosés dans le plasma. L'expression de ses ARNm a été mesurée dans le tissu adipeux. L'expression des ARNm de ses récepteurs a été évaluée dans le muscle. En parallèle, des marqueurs d'inflammation ont été dosés dans le plasma. Enfin, des marqueurs de stress oxydatif ont été dosés dans le muscle et dans le plasma.

### **2.6.1. Paramètres métaboliques d'intérêt**

La glycémie, l'insuline, les triglycérides et le cholestérol ont été mesurés à jeun et sur tous les prélèvements effectués toutes les heures pendant les 8 h passées par le sujet à l'hôpital pour la journée test.

La glycémie a été évaluée par réaction chimique à l'aide du kit Synchron GLUCm glucose. Les triglycérides ont été dosés par réaction chimique à partir du kit Synchron GPO Beckman Coulter system. L'insuline a été dosée par test immunologique à partir du kit Siesmens ADVIA Centaur Insulin Iri.

### **2.6.2. Adiponectine plasmatique**

L'adiponectine plasmatique a été mesurée par 3 kits ELISA différents. Le premier kit, le kit Millipore, permet de mesurer l'adiponectine HMW. Le second, le kit R&D, permet de mesurer l'adiponectine totale. Le kit Bühlmann, enfin, permet de quantifier les formes

plasmatiques de l'adiponectine HMW, MMW et LMW, leur somme donnant l'adiponectine totale. Les détails des techniques de ces kits sont présentés dans la partie 5, spécifique à la mesure de l'adiponectine. Les caractéristiques de ces 3 kits sont présentées dans le Tableau 20.

**Tableau 20. Caractéristiques des kits ELISA de mesure de l'adiponectine utilisés dans l'étude LIPOX selon les procédures des fournisseurs.**

Fournisseur (Référence)	Adiponectine	Limite de détection	Domaine de mesure	CV intra-essai	CV inter-essai
Millipore (EZHMWA-64K)	HMW	0,5 ng/mL	1,56 - 200 ng/mL	2,4 %	5,5 %
R&D Systems (DRP300)	Totale	0,246 ng/mL	NC	3,5 %	6,5 %
Bühlmann (EK-MADP)	HMW	NC	0,08 - 4,8 ng/mL	4,2 %	5,7 %
	MMW	NC	0,08 - 4,8 ng/mL	12 %	NC
	LMW	NC	0,08 - 4,8 ng/mL	10,2 %	NC
	Totale	NC	0,08 - 4,8 ng/mL	5,4 %	5 %

### 2.6.3. Adiponectine tissulaire

A partir des biopsies de muscle et de tissu adipeux, l'expression des ARNm de l'adiponectine et de ses récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 a été mesurée par RT qPCR.

Les ARNm ont été extraits à partir d'une solution de phénol et de guanidinium d'après la méthode de Chomczynski et Sacchi [173]. Les ADN complémentaires (ADNc) ont été formés à partir des ARNm par RT. Ces ADNc ont été amplifiés et analysés par qPCR en utilisant des amorces spécifiques pour l'adiponectine, AdipoR1 et AdipoR2. La technique est détaillée à la partie 5.2 de ce chapitre de Matériels et Méthodes.

### 2.6.4. Les marqueurs plasmatiques de l'Inflammation

Pour rechercher un lien possible entre l'adiponectine et l'inflammation, plusieurs marqueurs ont été dosés dans le plasma par ELISA. Il s'agit du récepteur I soluble au TNF $\alpha$  (sTNF RI), les interleukines-1 $\beta$  et 6, la lipocaline et la visfatine. Les techniques utilisées sont détaillées à la partie 6 de ce chapitre Matériels et Méthodes.

#### 2.6.4.1. Le sTNF RI

Les TNFs sont des cytokines considérées comme principaux médiateurs des réactions immunitaires et inflammatoires produites en réponse à une blessure ou une infection. Ils jouent un rôle nécessaire et bénéfique dans l'immunité anti-tumorale et anti-infectieuse. Toutefois, une surproduction ou une expression inappropriée des TNFs peut conduire à une variété de conditions pathologiques telles que le choc septique. Les effets des TNFs passent par leurs récepteurs qui sont de deux types, TNF RI et TNF RII. Ces récepteurs présentent des formes solubles tronquées, sTNF RI et sTNF RII. Ces formes peuvent neutraliser l'activité biologique des TNFs. Une concentration de 1 à 2 ng/mL est retrouvée dans le sérum de sujets sains. Les niveaux de ces récepteurs solubles varient d'un individu à un autre mais

restent stables au cours du temps pour un individu donné. Des niveaux élevés des récepteurs solubles des TNFs ont été notamment retrouvés dans le plasma ou le sérum de patients atteints d'endotoxémie, de méningococcémie, ou de SIDA. Cette présence accrue de sTNF RI empêche l'action du TNF sur sa cible cellulaire, ce qui est néfaste au déroulement de la réaction immunitaire.

Le sTNF RI a été mesuré par ELISA sandwich grâce au kit R&D Quantikine DRT100.

#### 2.6.4.2. L'IL-1 $\beta$

L'IL-1 comprend deux protéines distinctes, l'IL-1 $\alpha$  et l'IL-1 $\beta$ , qui jouent un rôle central dans l'inflammation aiguë et chronique, à la fois au niveau local et systémique. L'IL-1 $\beta$  est produite principalement par les monocytes et les macrophages. La fonction la plus étudiée de l'IL-1 $\beta$  est l'initiation de l'inflammation. L'endotoxine bactérienne ou d'autres substances pro-inflammatoires non-microbiennes induisent la production d'IL-1 $\beta$ , qui est libérée dans l'environnement local. L'IL-1 $\beta$  induit la sécrétion de chimiokines (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1) par les cellules endothéliales et augmente l'expression des molécules d'adhésion vasculaire. MCP-1 active les intégrines des cellules mononucléées, facilitant leur infiltration sur le site de l'inflammation. Les effets bénéfiques de l'IL-1 $\beta$  ne sont pas limités à l'inflammation. L'IL-1 $\beta$  est notamment associée au remodelage osseux, à la sécrétion d'insuline, à la régulation de l'appétit et à la physiologie de l'IGF et de l'hormone de croissance. Un niveau élevé d'IL-1 $\beta$  retrouvé chez un sujet est le reflet d'un état inflammatoire en réponse à une agression.

L'IL-1 $\beta$  a été mesurée par ELISA sandwich grâce au kit R&D Quantikine à haute sensibilité HSLB00C.

#### 2.6.4.3. L'IL-6

L'IL-6 est une cytokine  $\alpha$ -hélicoïdale pléiotropique. L'IL-6 humaine mature est une protéine de 183 acides aminés. Les cellules connues pour exprimer l'IL-6 incluent notamment les cellules immunitaires (lymphocytes T CD8+, neutrophiles, monocytes...), les adipocytes, les cellules endothéliales et les cellules pancréatiques. La production d'IL-6 est généralement associée à l'activation cellulaire ; elle est contrôlée par les glucocorticoïdes, les catécholamines et les stéroïdes sexuels secondaires. La concentration normale d'IL-6 humaine circulante est de 1 pg/mL, avec des élévations légères pendant le cycle menstruel, modérées dans certains cancers et très importantes après une intervention chirurgicale. La signalisation de l'IL-6 est induite par un récepteur membranaire hétérodimère composé d'une sous-unité de liaison au ligand (IL-6 R) et d'une sous-unité de transduction du signal (gp130). L'IL-6 se lie à l'IL-6 R, déclenchant l'association de l'IL-6 R avec la gp130 et la dimérisation de gp130. La signalisation croisée grâce à l'expression ubiquitaire de gp130 permet à un large éventail de cellules de répondre à l'IL-6 (alors que l'expression des IL-6 R est essentiellement limitée aux hépatocytes, aux monocytes et aux lymphocytes au repos).

L'IL-6, au même titre que le TNF $\alpha$  et l'IL-1, est une cytokine pro-inflammatoire. Elle a un rôle majeur dans la transition de l'inflammation aiguë vers l'immunité adaptative et vers les maladies inflammatoires chroniques. L'IL-6 contribue notamment à l'inflammation chronique dans certaines conditions pathologiques telles que l'obésité ou l'insulino-résistance. Elle intervient également dans le développement et la déstabilisation de la plaque d'athérome. L'IL-6 peut aussi avoir des effets anti-inflammatoires, comme dans le muscle squelettique où elle est sécrétée en réponse à un exercice physique. L'IL-6 a été mesurée par ELISA sandwich grâce au kit R&D Quantikine à haute sensibilité HSL600B.

#### 2.6.4.4. La visfatine

La visfatine est une adipocytokine sécrétée essentiellement par la graisse viscérale. Elle a un effet insulino-mimétique, elle abaisse la glycémie. La visfatine stimule le récepteur de l'insuline par fixation à un site différent de celui de l'insuline. La visfatine est présente dans le plasma à une concentration d'autant plus importante que la masse grasseuse est importante.

Cette cytokine a été mesurée par ELISA grâce au kit Phoenix Pharmaceuticals EK-003.

#### 2.6.4.5. La lipocaline

Les protéines de la famille de la lipocaline sont connues pour leurs actions en tant que transporteurs de petites molécules hydrophobes telles que des hormones stéroïdes, des vitamines et des produits métaboliques. La lipocaline-2 a été initialement identifiée comme un composant de granules neutrophiles. Son expression a été observée dans la plupart des tissus et sa synthèse est induite dans les cellules épithéliales lors de l'inflammation. La lipocaline-2 a été impliquée dans une variété de processus cellulaires, y compris la réponse immunitaire innée, la différenciation et la survie cellulaire et la tumorigenèse. C'est une protéine existante sous forme monomérique, homodimérique et hétérodimérique. Elle agit à la fois comme un facteur de survie et un facteur pro-apoptotique. La lipocaline-2 a été associée à plusieurs processus pathologiques. Elle est élevée chez les patients atteints de syndrome respiratoire aigu sévère et peut être considérée comme un biomarqueur de lésions rénales aiguës. Elle a été associée à plusieurs types de tumeurs (sein, ovaire, cancer colorectal et cancer du pancréas).

La lipocaline-2 a été mesurée par ELISA sandwich grâce au kit R&D Quantikine DLCN20.

### **2.6.5. Les marqueurs plasmatiques et tissulaires du stress oxydatif**

Le stress oxydatif, par l'intermédiaire des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, cause des dommages oxydatifs sur l'ADN, les protéines et les lipides, qui entraînent la production d'éléments spécifiques mesurables dans le plasma, les tissus ou l'urine.

Plusieurs dosages ont été effectués dans le plasma et les tissus adipeux et musculaire. Le détail des dosages fait l'objet de la partie 7 de ce chapitre Matériels et Méthodes.

#### 2.6.5.1. Les marqueurs plasmatiques du stress oxydatif

Dans le plasma, le stress oxydatif a été évalué à partir de 3 marqueurs différents. Le pouvoir antioxydant de la barrière plasmatique a été évalué par colorimétrie à partir du kit Diacron Oxy absorbent test. Les métabolites réactifs de l'oxygène ont été mesurés par le kit Diacron d-ROMs test par colorimétrie. La 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OHdG) est un produit de l'attaque radicalaire de l'ADN. Elle a été mesurée par ELISA compétitif grâce au kit Stressgen EKS-350.

#### 2.6.5.2. Les marqueurs tissulaires du stress oxydatif

Les TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) permettent de mesurer la peroxydation lipidique. Le kit Cell Biolabs STA 330 a été utilisé sur les échantillons de muscle et de tissu adipeux. Ce test permet la mesure du malondialdéhyde (MDA), l'un des principaux éléments formés par la peroxydation lipidique, à partir de sa liaison avec l'acide thiobarbiturique (TBA).

Parmi les nombreuses modifications du type de protéines engendrées par le stress oxydatif, les plus communes sont les différentes formes de protéines carbonylées. Ces dérivés protéiques sont chimiquement stables. Les protéines carbonylées ont été mesurées dans le tissu musculaire par spectrophotométrie grâce au kit Cell Biolabs Oxiselect STA 315.

### 2.6.6. **L'expression des gènes tissulaires**

A partir des biopsies de muscle, l'expression des ARNm de différents gènes a été mesurée par RT qPCR. Les ARNm ont été extraits à partir d'une solution de phénol et de guanidinium d'après la méthode de Chomczynski et Sacchi [173]. Les ADN complémentaires (ADNc) ont été formés à partir des ARNm par RT. Ces ADNc ont été amplifiés et analysés par qPCR en utilisant des amorces spécifiques pour ces gènes. Les différents gènes pour lesquels l'expression de leurs ARNm a été mesurée ainsi que les séquences de leurs amorces sont présentés Tableau 21.

ACC2 est une enzyme qui catalyse la carboxylation d'Acétyl CoA en Malonyl CoA. CPT1 est une enzyme mitochondriale permettant le transport d'acides gras à longue chaîne dans la mitochondrie pour être oxydés. UCP3 (Uncoupling protein 3) est une protéine qui transporte des anions impliquée dans la phosphorylation oxydative. PRKAA2 est l'isoforme  $\alpha 2$  de la sous-unité catalytique de l'AMPK. BHLHB2 (bHLH, class B2), FOXO1, FOXO3a, MYOD1 (myogenic differentiation 1), MYOG (myogénine) et SREBP1c sont des facteurs de transcription. PGC1 $\alpha$  est un facteur de transcription impliqué dans le métabolisme des acides gras. BHLHB3 est un répresseur transcriptionnel. SPTLC1 (serine palmitoyltransferase,

long chain base subunit 1) et SPTLC2 sont impliqués dans la voie de synthèse des sphingolipides. PPAR $\beta$ , enfin, est un récepteur hormonal du noyau.

**Tableau 21. Les différents gènes dont l'expression des ARNm a été mesurée par RT qPCR et leurs amorces utilisées. Les gènes concernant l'adiponectine et ses récepteurs sont décrits au paragraphe 5.2.**

Gène	Amorce sens	Amorce anti sens
ACC2	GGT-GGA-GAT-GAA-CCG-ACT-TC	TGA-TGT-CAT-TGC-CGA-TGA-CG
BHLHB2	GCA-GTG-GTT-CTT-GAA-CTT-ACC	CTG-AGC-AGA-ACA-TCT-CTT-GAC
BHLHB3	TTG-CTT-TAC-AGA-ATG-GGG-AGC	ATT-GCA-AGA-CTT-CTT-TGG-CGC
CPT1	TAC-AAC-AGG-TGG-TTT-GAC-A	CAG-AGG-TGC-CCA-ATG-ATG
FOXO1	TCA-AGA-CAA-CGA-CAC-ATA-GC	AGA-CAT-CTT-TGG-ACT-GCT-TC
FOXO3a	CCC-AGA-TCT-ACG-AGT-GGA-TG	GTT-GAT-GAT-CCA-CCA-AGA-GC
MYOD1	TCG-ACA-CCG-CCG-CAC-TCT-TCC	TCC-AGC-CCG-CGC-TCC-AAC-TGC
MYOG	CAG-TGC-ACT-GGA-GTT-CAG-CG	CAC-ATC-TTC-CAC-TGT-GAT-GC
PGC1 $\alpha$	TCC-TCT-GAC-CCC-AGA-GTC-AC	CTT-GGT-TGG-CTT-TAT-GAG-GAG-G
PRKAA2	GAG-CTT-ACA-ACT-TTA-CCT-GC	GAA-CCA-GAT-CTC-TGC-TCC-AC
PPAR $\beta$	ACT-GCC-GCT-TCC-AGA-AGT-GC	GCC-ACC-AGC-TTC-CTC-TTC-TC
SPTLC1	GAT-TTG-CCA-CCA-TAG-CCA-G	GAG-CCT-TGC-GAG-GAT-TCT-TTT-G
SPTLC2	GAG-ACG-CCT-GAA-AGA-GAT-GG	TGG-TAT-GAG-CTG-CTG-ACA-GG
SREBP1c	GCA-GAT-CGC-GGA-GCC-ATG-GAT-TGC	GAG-GTG-GAG-ACA-AGC-TGC-CTG-G
UCP3	ATG-GAC-GCC-TAC-AGA-ACC-AT	CTG-GGC-CAC-CAT-CTT-TAT-CA

## 3. ETUDE SVELTE

---

L'objectif de notre étude était de valider l'Actiheart en situation de laboratoire afin de mieux comprendre l'origine des limites de l'Actiheart étudié en conditions de vie libre et des modèles utilisés. L'objectif secondaire était de définir les conditions que devraient remplir de nouveaux modèles d'équation basés sur cet appareil ou de nouveaux appareils de mesure pour espérer pallier aux possibles limites de l'Actiheart.

Cette étude s'intègre dans un projet plus global visant à développer et à valider un nouvel appareil de mesure de l'AP multi-capteurs associant un magnétomètre et un gyroscope à un accéléromètre triaxial et à l'utilisation d'algorithmes complexes de reconnaissance des activités. L'étude complète, le projet SVELTE, est menée dans le cadre d'un projet financé par l'Agence nationale de la recherche (ANR) TecSan 2009, coordonné par Pierre Jallon. Ce projet regroupe plusieurs partenaires, l'industriel Movéa, le laboratoire LETI du CEA de Grenoble, Télécom ParisTech, la ligue Nord Pas-de-Calais d'athlétisme et le Centre de recherche en nutrition humaine (CRNH) Rhône-Alpes. L'étude de validation du projet SVELTE est sous la responsabilité du CRNH-Rhône-Alpes et du professeur Chantal Simon. Les expérimentations ont été effectuées en collaboration avec le docteur Muriel Bourdin du Laboratoire de Biomécanique et Mécanique Humaine (LBMH).

### 3.1. POPULATION D'ETUDE ET PROTOCOLE EXPERIMENTAL

#### 3.1.1. Population de l'étude

Les sujets de l'étude SVELTE ont été recrutés d'une part *via* un affichage dans le Centre Hospitalier Lyon Sud et d'autre part *via* l'appel de personnes présentes dans la base de volontaires du CRNH-Rhône-Alpes.

60 sujets ont été recrutés pour ce protocole. Un s'est désisté juste avant la visite de test. Les sujets ont été choisis de telle façon qu'il y ait une bonne représentation :

- du sexe (30 hommes et 29 femmes),
- de différents niveaux de corpulence : poids normal ( $18 < \text{IMC} < 25$ ), surpoids ( $25 < \text{IMC} < 30$ ) et obésité ( $30 < \text{IMC} < 40$ ) (25, 17, 17 sujets respectivement),
- du NAP habituel tel qu'établi par le questionnaire MOSPA (NAP  $< 1,5$  pour les sédentaires et  $> 1,7$  pour les actifs, 28 et 31 sujets respectivement),
- de l'âge (30 sujets de 18 à 40 ans et 29 sujets de 40 à 55 ans), Tableau 22.

**Tableau 22. Répartition des sujets inclus en fonction de l'âge, de l'IMC, du niveau d'activité physique et du sexe.**

	Actifs		Sédentaires	
	18-40 ans	40-55 ans	18-40 ans	40-55 ans
Hommes :				
Poids normal	4	3	2	3
Surpoids	3	2	2	2
Obésité	2	3	2	2
Femmes :				
Poids normal	3	3	4	3
Surpoids	2	2	2	2
Obésité	2	2	2	2

### 3.1.2. Les critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Age compris entre 18 et 55 ans (bornes incluses),
- Poids stable (5 % de variation maximum de poids corporel) depuis 3 mois,
- Pression artérielle contrôlée : systolique < 140 mmHg et diastolique < 90 mmHg,
- Examen médical préalable au cours de la visite d'inclusion,
- Electrocardiogramme (EGC) de repos normal,
- Affiliation à la sécurité sociale,
- Signature de la fiche de consentement éclairé pour participer à l'étude.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Critères généraux :
  - Sujets qui ne répondent pas aux critères d'inclusion précédents,
  - Sujets claustrophobes (à cause de la calorimétrie indirecte),
  - Sujets majeurs sous mesure de protection juridique,
  - Sujets privés de leur liberté par décision judiciaire ou administrative,
- Critères médicaux et thérapeutiques :
  - Sujets traités par un médicament pouvant interférer avec le métabolisme énergétique,
  - Toute pathologie évolutive associée (pathologie cardiaque, diabète, hypertension artérielle, psychiatrique, rénale ou hépatique) contre-indiquant la réalisation d'AP d'intensité modérée,
  - Antécédents médicaux ou chirurgicaux jugés par l'investigateur comme étant non compatibles avec cette étude.

### 3.1.3. Le protocole expérimental

Le protocole expérimental était divisé en deux parties. Une visite d'inclusion a été effectuée au CRNH-Rhône-Alpes. Une visite dite de test s'est déroulée au plateau technique

du LBMH situé au sein de la faculté de médecine Charles Mérieux Lyon Sud. Le déroulement général de l'étude est schématisé sur la Figure 21.

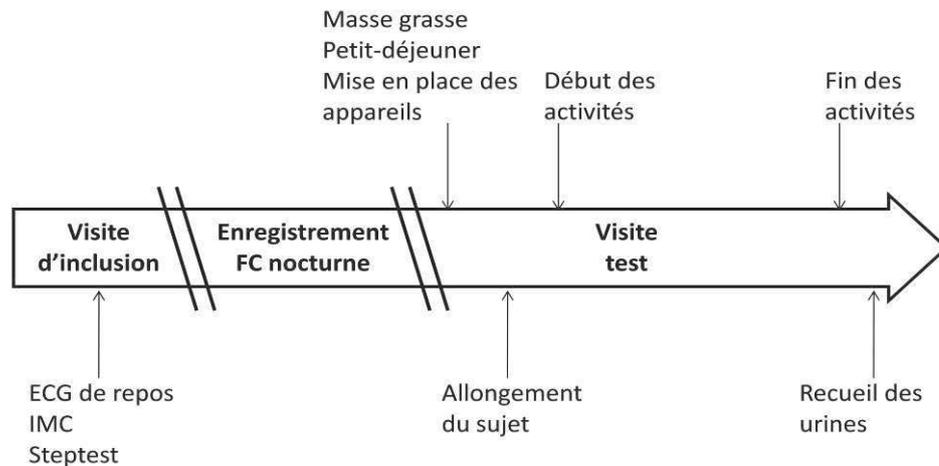


Figure 21. Déroulement de l'étude SVELTE.

### 3.1.3.1. La visite d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion, chaque sujet a été informé des buts, de la nature et des risques possibles de l'étude et leur consentement éclairé signé a été recueilli par l'investigateur. Lors de cette visite d'inclusion, les sujets ont été soumis à un temps « médical » puis ont effectué une mesure de la relation FC dépense énergétique à l'aide d'un steptest. Nous avons utilisé ce test pour avoir une mesure indirecte de la condition physique des individus et adapter les intensités des activités.

#### 3.1.3.1.1. *Le temps médical*

Le temps « médical » comportait un interrogatoire sur les antécédents médicaux personnels et familiaux du sujet, sur ses traitements pharmacologiques en cours ainsi qu'un examen médical standard (mesure du poids, de la taille, du rapport taille/hanches, de la pression artérielle), un électrocardiogramme de repos et un questionnaire pour évaluer le NAP, le MOSPA.

Une fois le temps médical effectué, les critères d'inclusion et de non inclusion vérifiés et le consentement signé par le sujet, le steptest a été effectué.

#### 3.1.3.1.2. *Evaluation de la condition physique*

La condition physique du sujet a été évaluée par l'Actiheart sur un protocole de steptest spécialement conçu pour cet appareil et dicté par le logiciel Actiheart V4 (voir 4.2.3). Il a été effectué sur une marche de 21,7 cm de hauteur se rapprochant le plus de la hauteur validée pour ce test (21,5 cm).

Avant d'effectuer le steptest, un test de signal a été effectué avec l'Actiheart pour attester du bon positionnement de ses électrodes (voir 4.2.1).

A partir des données de FC et de puissance du steptest, le logiciel de l'Actiheart calcule une valeur de  $VO_2max$ . Cette valeur correspond à la valeur de dépense énergétique maximale ( $DE_{max}$  en J/min/kg), c'est-à-dire celle atteinte pour la FC max calculée par la formule de Tanaka :

$$FC_{max} = 208 - 0,7 \times \text{âge}$$

La  $VO_2max$  est alors calculée par la formule :

$$\dot{V}O_2max \text{ (mL/min/kg)} = \frac{DE_{max}}{20,2}$$

En effet, à 1 mL d' $O_2$  consommé correspond une dépense énergétique de 20,2 J.

### 3.1.3.1.3. Calcul des vitesses et des puissances des activités de marche, course et vélo

Les calculs de vitesse ou de puissance ont été basés sur la valeur de  $VO_2max$  calculée à partir du steptest et sur la valeur  $VO_2$  de repos communément admise dans la littérature : 3,5 mL/min/kg. La  $VO_2$  de réserve a alors été calculée ( $VO_2max - VO_2$  de repos).

Pour les activités de marche sans pente, l'intensité a été fixée à 20 %, 30 % et 40 % de la  $VO_2$  de réserve. Pour la course, cette intensité était de 70 % et pour le vélo de 50 % et 70 % de la  $VO_2$  de réserve.

Une valeur de  $VO_2$  spécifique ( $VO_{2s}$ ) à chaque intensité a été calculée en utilisant la valeur de  $VO_2max$  du steptest et la valeur de  $VO_2$  de repos moyenne admise dans la littérature (3,5 mL/min/kg) :

$$\dot{V}O_{2s} = \text{intensité} \times (\dot{V}O_2max - 3,5) + 3,5$$

A partir de cette valeur de  $VO_{2s}$ , les puissances (P) cibles pour le vélo ont été calculées par la formule :

$$P = \frac{\dot{V}O_{2s} \times 20,2 \times \text{poids}}{60} \times 20 \%$$

En effet, la puissance est exprimée en Watts et  $1 W = 1 J/s$ . Le rendement de la puissance à vélo est de 20 % en moyenne.

A partir de la  $VO_{2s}$ , les vitesses cibles de la marche et de la course ont été calculées par la formule de Léger et Mercier de 1983 [174] :

$$\text{Vitesse (km/h)} = \dot{V}O_{2s} \times 3,5$$

Dans cette formule, la valeur 3,5 correspond au coût énergétique de la course sur tapis roulant.

### 3.1.3.2. Enregistrement de la fréquence cardiaque nocturne

A la fin de la visite d'inclusion, l'Actiheart a été configuré selon l'option « Short term » pour enregistrer le soir même la FC nocturne selon un échantillonnage de 15 s. Les données ont été déchargées de l'appareil le jour de la visite test puis la FC de sommeil a été relevée sur l'enregistrement comme étant la 120<sup>e</sup> valeur non nulle.

### 3.1.3.3. La demi-journée comprenant les activités physiques

Le sujet a été convoqué à 7h45 après 12 h de jeûne au plateau technique du LBMH. Dès son arrivée, le sujet a été pesé et sa masse grasse a été calculée grâce à une balance à impédancemétrie de type Tanita. Il a ensuite consommé un petit déjeuner composé de deux biscottes contenant chacune 5 g de beurre et une boisson non sucrée (thé ou café) à 8h.

Après avoir été équipé des différents dispositifs de mesure de l'AP et de la dépense énergétique, le sujet a été allongé pour effectuer des mesures de repos pendant 45 min. Les différentes activités effectuées par le sujet ainsi que leur horaire indicatif sont présentés dans Tableau 23.

**Tableau 23. Les différentes activités effectuées au cours du protocole de l'étude SVELTE.**

Activité	Durée	Heure début
Allongé inactif	45 min	08:30:00
Allongé en effectuant des mouvements des bras toutes les 30 s	5 min	09:15:00
Allongé en effectuant des mouvements des bras toutes les 15 s	5 min	09:20:00
Assis inactif	5 min	09:27:00
Assis avec une posture tonique	5 min	09:34:00
Assis en levant et baissant une bouteille de 50 cm à 2 mains de façon continue	5 min	09:40:00
Debout inactif	5 min	09:47:00
Debout en levant et baissant une bouteille de 50 cm à 2 mains de façon continue	5 min	09:53:00
Debout en levant et baissant une bouteille de 100 cm à 2 mains de façon continue	5 min	09:58:00
Assis accoudé à une table	5 min	10:05:00
Assis en tapant un texte à l'ordinateur	5 min	10:11:00
Assis en effectuant des passes avec une balle	5 min	10:17:00
Piétinements	5 min	10:24:00
Debout en effectuant des passes avec une balle	5 min	10:30:00
Balayer	5 min	10:36:00
Essuyer le mur	5 min	10:42:00
Marcher à vitesse lente à 20 % de la VO <sub>2</sub> de réserve	5 min	10:57:00
Marcher à vitesse modérée à 30 % de la VO <sub>2</sub> de réserve	5 min	11:02:00
Marcher à vitesse rapide à 40 % de la VO <sub>2</sub> de réserve	5 min	11:07:00
Marcher à vitesse modérée avec une pente de 5 %	5 min	11:12:00
Marcher à vitesse modérée avec une pente de 10 %	5 min	11:17:00
Pédaler entre 60 et 80 rpm à une intensité de 50 % de la VO <sub>2</sub> de réserve	5 min	11:32:00
Pédaler entre 60 et 80 rpm à une intensité de 70 % de la VO <sub>2</sub> de réserve	5 min	11:37:00
Courir à 70 % de la VO <sub>2</sub> de réserve	5 min	11:52:00
Monter et descendre les 3 étages de la faculté de médecine 5 fois.	5 min	12:07:00

A l'issue de ces activités, un prélèvement urinaire a été effectué dans le but d'affiner le calcul de dépense énergétique à partir de la calorimétrie indirecte. Ce prélèvement a été congelé puis transmis au Centre de Biologie Sud (Centre Hospitalier Lyon Sud) pour le dosage de l'azoturie.

### **3.2. EVALUATION DE LA DEAP PAR LA CALORIMETRIE INDIRECTE**

Les mesures de dépense énergétique de référence ont été effectuées par un système ouvert non ventilé de calorimétrie indirecte.

#### **3.2.1. La chaîne de mesure de calorimétrie indirecte**

En début de chaîne, un masque ou un embout buccal a été installé sur le sujet. La taille du masque a été choisie pour chaque sujet de façon à ce qu'aucune fuite d'air entre la peau du sujet et le masque ne soit possible. Une valve à deux voies de faible résistance (valve Hans Rudolph 2700, Hans Rudolph Inc., Kansas City, M.O., Etats-Unis) a été connectée

sur l'embout buccal ou sur le masque. Elle permet à l'air ambiant d'être inspiré par le sujet et à l'air expiré de sortir dans un tuyau relié à une chambre de mélange. Les fractions d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans l'air expiré ont été mesurées dans la chambre de mélange au moyen d'analyseurs de précision d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> (Servopro 4100, Servomex, Crowborough, Royaume-Uni) précédemment calibrés avec des mélanges gazeux de composition connue. La chambre de mélange était connectée à un spiromètre de Tissot, grande cuve qui recueille tout l'air expiré et permet la mesure de son volume.

La précision du Servopro 4100 est de 0,15 % pour l'analyseur paramagnétique d'O<sub>2</sub> pour un temps de réponse de 15 s et de 1 % pour l'analyseur SBSW infrarouge de CO<sub>2</sub> pour un temps de réponse de 20 s. La reproductibilité des mesures de cet appareil est de 2,5 %.

### 3.2.2. Les mesures effectuées

La mesure des échanges gazeux respiratoires a été effectuée sur tout l'air expiré lors de la dernière minute de chaque activité. Le volume d'air expiré en conditions ambiantes (Vm) a été mesuré grâce à la hauteur atteinte par le couvercle du spiromètre de Tissot qui s'élève lorsque le spiromètre se remplit d'air. Le volume expiré en conditions standard de température (0°C) et de pression (760 mmHg) (VE<sub>STPD</sub>) a été calculé par la formule suivante, avec PB la pression barométrique, PH<sub>2</sub>O la pression partielle de la vapeur d'eau du mélange de gaz mesuré, et t la température du gaz :

$$\dot{V}E_{STPD}(\text{en L/min}) = \dot{V}m \times \frac{PB - PH_2O}{760} \times \frac{273,31}{273,1 + t}$$

Les analyseurs mesurent les fractions (F) d'O<sub>2</sub> et de CO<sub>2</sub> dans l'air inspiré (i) et expiré (e). Ces fractions permettent de calculer la VO<sub>2</sub> et la VCO<sub>2</sub> à partir des formules suivantes (simplifiées en estimant que la FiCO<sub>2</sub> est nulle) :

$$\dot{V}CO_2(\text{en L/min}) = \dot{V}E_{STPD} \times FeCO_2$$

$$\dot{V}O_2(\text{en L/min}) = \dot{V}E_{STPD} \times \frac{FiO_2 - FeO_2 - FiO_2 \times FeCO_2}{1 - FiO_2}$$

### 3.2.3. L'azoturie

A partir du prélèvement d'urines effectué à la fin des activités de la journée test, l'azote urinaire (Nu) a été estimé à partir du dosage de l'urée par le Centre de Biologie Sud et rendu en grammes par litre. Cette valeur a été convertie en litres par minute grâce au relevé du délai qui sépare l'horaire de la dernière miction et la miction prélevée à l'issue des AP ; et au relevé du volume total cette miction.

### 3.2.4. Calculs de dépense énergétique

La DET de chaque activité a été calculée par la formule modifiée de Weir :

$$DET (kJ/min) = \frac{3,913 \times \dot{V}O_2(L/min) + 1,093 \times \dot{V}CO_2(L/min) - 3,341 \times Nu (g/min)}{4,18}$$

Pour obtenir la dépense énergétique de l'activité, à 90 % de cette DET, la valeur de DET mesurée lors de la phase « allongé inactif » prise comme référence de repos a été soustraite.

### **3.3. EVALUATION DE LA DEPENSE ENERGETIQUE A L'AIDE DE L'ACTIHEART**

L'Actiheart a été porté sur des périodes courtes dans l'étude SVELTE. Le premier enregistrement a été celui du steptest. L'Actiheart a ensuite été porté pendant une nuit complète et pendant la matinée test. Les données du steptest et de l'enregistrement nocturne ont été utilisées pour calculer la DEAP. L'Actiheart a mesuré en continu la FC et les mouvements par accélérométrie pendant toute la matinée test et stocké en mémoire une valeur toutes les 15 s.

#### **3.3.1. Traitement des données**

##### **3.3.1.1. Evaluation de la fréquence cardiaque de sommeil**

A partir de l'enregistrement nocturne, la FC de sommeil a été évaluée comme la 120<sup>e</sup> valeur non nulle la plus basse.

##### **3.3.1.2. Validation des données du steptest**

Pour chaque enregistrement de steptest, les parties qui présentaient des artefacts ont été manuellement exclues de l'analyse. La puissance développée pendant le steptest a été calculée en J/min/kg à chaque instant comme le produit de la hauteur de la marche et le nombre de montées de marche effectuées par minute. La droite de régression de la relation Puissance/FC a ensuite été tracée à partir des valeurs de FC conservées. L'ordonnée à l'origine ( $\alpha_{step}$ ) et la pente ( $\beta_{step}$ ) ont été utilisées par la suite dans une équation pour calculer la dépense énergétique (voir 4.4.2.2.1).

##### **3.3.1.3. Exportation des données de l'Actiheart**

Les données du steptest, de l'enregistrement nocturne et de l'enregistrement de la matinée test ont été exportées sous forme de feuilles Excel. Un classeur Excel regroupant les 3 feuilles a été créé pour chaque sujet.

Deux autres feuilles Excel ont été créées à partir des données de la matinée test. La première correspondait à l'ajout des valeurs de DEAP calculées avec l'équation de groupe G\_JAP07 pour chaque point de FC et d'accélérométrie. La seconde correspondait à l'ajout des valeurs de DEAP calculées à partir de l'équation individualisée par le steptest (I\_Step).

#### 3.3.1.4. Traitement des données avec le logiciel SAS

Les feuilles Excel exportées ont été traitées avec le logiciel SAS 9.2.

Les activités durant 5 min, l'enregistrement Actiheart comportait 20 valeurs pour chaque activité. Lorsque moins de 8 valeurs valides ont été recueillies pour une activité pour un sujet, cette activité a été supprimée des analyses pour ce sujet. Au maximum 12 valeurs parmi les 20 disponibles ont été utilisées pour estimer la DEAP de l'activité. Ces 12 valeurs ont été choisies les plus proches possible du milieu de l'activité. C'est-à-dire que lorsque l'enregistrement ne comprenait aucune valeur manquante, les 3 minutes intermédiaires de l'enregistrement ont été conservées.

#### **3.3.2. Calculs de la dépense énergétique de chaque activité**

La DEAP a été calculée en J/min/kg pour chaque activité à partir de l'équation de groupe G\_JAP07. L'équation individualisée par le step test a également été utilisée (I\_Step). Ces calculs de DEAP sont détaillés dans la partie 4.4.

## 4. EVALUATION DE L'ACTIVITE PHYSIQUE A L'AIDE DE L'ACTIHEART

---

### 4.1. DESCRIPTIF DE L'APPAREIL

L'Actiheart est un dispositif qui combine l'enregistrement de la FC et du mouvement (avec un accéléromètre uni axial) dans une seule unité qui pèse 10 g et mesure 188 mm de long. Il a été placé comme recommandé par le constructeur (Mini Mitter Company Inc., 2004), sur deux électrodes ECG, Figure 22. L'électrode centrale était située soit au niveau du processus xiphoïde soit au milieu du sternum, selon la corpulence des sujets. Le signal enregistré au niveau du processus xiphoïde est de meilleure qualité mais la présence de tissu adipeux au niveau du pectoral nous a parfois contraints à choisir l'autre positionnement.

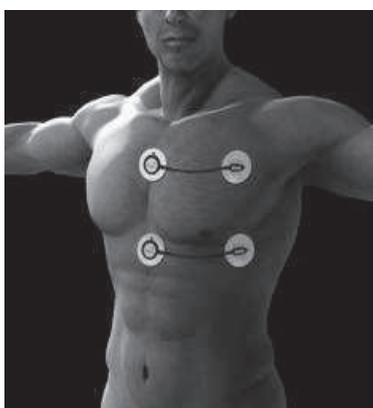


Figure 22. Les différents positionnements de l'Actiheart. Le choix a été fait de façon à obtenir le meilleur signal dans l'étude SVELTE. Dans l'étude LIPOX, la position inférieure a été préférée sauf en cas d'une présence adipeuse nécessitant un positionnement supérieur.

#### 4.1.1. Capteur accélérométrique de l'Actiheart

Le capteur accélérométrique de l'Actiheart est un élément piézoélectrique avec une gamme de fréquence de 1 à 7 Hz. Il génère une charge transitoire lorsqu'il est soumis à une variation temporelle d'accélération. Il produit ainsi un signal de voltage. Ce signal est converti en un signal binaire par un convertisseur A/D de 8 bits. Ceci conduit à 256 niveaux distinctifs d'accélération (128 négatifs et 128 positifs). L'accéléromètre de l'Actiheart a une gamme dynamique de  $\pm 25 \text{ m/s}^2$  ( $\pm 2,5 \text{ g}$ ) et une sensibilité par bit de  $0,2 \text{ m/s}^2$  ( $0,02 \text{ g}$ ). Le signal binaire est stocké dans la mémoire cache 32 fois par seconde et additionné sur la période d'échantillonnage (15 s pour l'étude SVELTE et 60 s pour l'étude LIPOX). A la fin de cette période, cette somme de signaux binaires est divisée N fois par 16, puis par 2, jusqu'à ce que le résultat soit inférieur à 32. Le nombre entier restant ainsi que N sont stockés dans la mémoire non vive de l'appareil. La mémoire cache est réinitialisée pour recevoir les valeurs de l'échantillonnage suivant. Chaque Actiheart a une calibration d'usine faite à partir d'accélération sinusoïdales de  $\pm 1 \text{ g}$  obtenues à une fréquence de calibration de 3 Hz. [22]

### 4.1.2. Capteur électrocardiographique de l'Actiheart

L'Actiheart a une sensibilité de 0,250 mV. Le signal ECG est amplifié électroniquement par un facteur de 900. Le signal ECG résultant est échantillonné à une fréquence de 128 Hz. Chaque limite de décroissance de l'onde R est identifiée par les échantillons ECG  $n_i$  et  $n_{i+1}$  et les échantillons ECG  $n_i$  et  $n_{i+2}$ . La sensibilité des seuils de détection est modifiée par la quantité de mouvements détectés. A la fin de la période d'échantillonnage, la moyenne réduite aux 16 derniers intervalles R-R est calculée en supprimant les valeurs qui dépassent la moyenne initiale de  $\pm 25\%$ . Cet intervalle R-R moyen est transformé en bpm et stocké dans la mémoire à la fin de chaque période d'échantillonnage. La gamme de mesure donnée par le constructeur est de 31 à 250 bpm. [22]

## 4.2. PROCEDURES ET MODALITES D'ENREGISTREMENT DES DONNEES

### 4.2.1. Test de signal

Avant chaque enregistrement, un test de signal a été effectué. Ce test permet de tester la qualité de l'onde R enregistrée.

Pour ce test, l'Actiheart a été porté pendant 1 min. L'enregistrement « signal test » comprend tout l'ECG. Le logiciel Actiheart V4 analyse la qualité du signal enregistré et renvoie un code de couleur : vert si l'enregistrement est valide et rouge s'il ne l'est pas. Les critères d'enregistrement valide sont les suivants :

- Signal de l'onde R > 9,6
- Signal/bruit > 4,75
- $16 - 2 \times (\text{signal/bruit}) < 7$ .

Lorsque tout l'enregistrement était rouge, les électrodes ont été déplacées et le test de signal a été refait. Pour certains sujets, l'enregistrement ne peut pas être valide à cause d'un volume de tissu adipeux trop important. Le positionnement des électrodes a alors été choisi de façon à obtenir le rapport signal sur bruit le plus élevé. Lorsqu'une partie de l'enregistrement était valide, le test de signal a été considéré comme valide.

Une fois cette phase de test de signal terminée, l'enregistrement « Short term » (SVELTE) ou « Long term » (LIPOX) a été initialisé.

### 4.2.2. Enregistrements « Short term » et « Long term »

L'enregistrement « Short term » est conçu pour stocker en mémoire un point d'accélérométrie et un point de FC toutes les 15 s. Sa capacité de mesure est de 24 h. Il a été utilisé pour l'étude SVELTE. L'enregistrement « Long term » a un échantillonnage de 60 s. Cet

échantillonnage a été réduit avec la nouvelle version du logiciel à 15 s, non disponible avant la fin de l'étude LIPOX. Sa capacité de mesure est de 21 j.

Les deux enregistrements diffèrent dans l'accès à l'information concernant l'intervalle entre deux battements (IBI). Dans l'enregistrement « Short term », les valeurs moyenne, maximale, minimale et d'écart-type d'IBI et la valeur de moyenne quadratique (RMSSD) des différences entre les IBI successifs sont stockées toutes les 15 s. Dans l'enregistrement « Long term », seules les valeurs minimale et maximale de la période d'échantillonnage sont stockées. Ces valeurs d'IBI sont nécessaires à la récupération des données manquantes (voir 4.3.1.2).

### 4.2.3. Steptest

Le steptest est une fonction du logiciel de l'Actiheart qui permet d'utiliser la calibration individuelle pour calculer la DEAP à partir de la relation FC/puissance sans recourir à l'utilisation de la calorimétrie indirecte. Le protocole a été validé par Brage *et al.* en 2005 [22].

Le test dure au maximum 8 min. Pendant ces 8 min, la vitesse est tout d'abord constante pendant 1 min 15 s à 15 cycles par minute (un cycle correspond à une montée alternative des deux jambes sur la marche, puis une descente alternative des deux jambes). Cette vitesse est ensuite augmentée linéairement pour atteindre 33 cycles par minute au bout des 8 min de test, Figure 23. La vitesse de montée de marche est dictée par une voix préenregistrée.

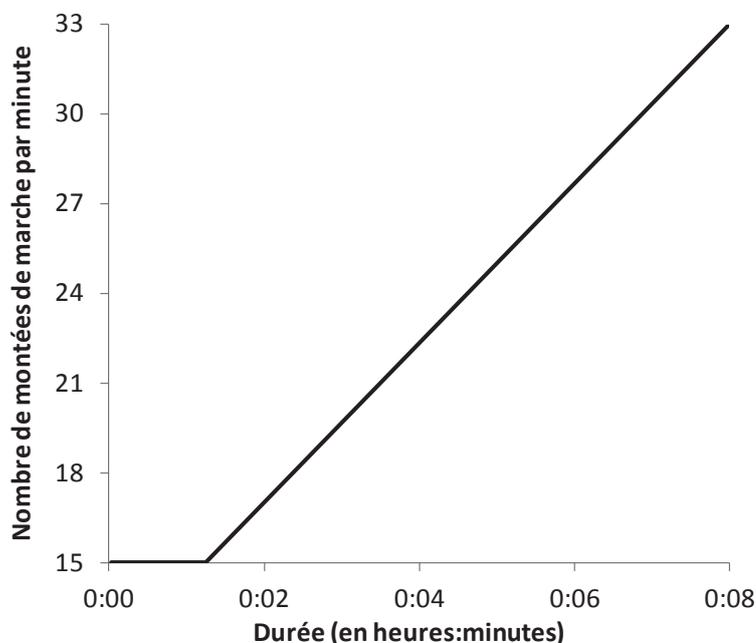


Figure 23. Augmentation de la vitesse de montée de marche en fonction du temps pour le steptest utilisé.

Lorsque l'Actiheart est configuré en mode steptest, celui-ci enregistre en continu l'ECG depuis le début du steptest jusqu'à la fin de la période de récupération de 2 min sans

parler ni bouger qui suit les 8 min d'exercice. Une fois cette période terminée, les données de l'Actiheart ont été déchargées dans le logiciel Actiheart V4.

La hauteur de marche étant connue et stable et la vitesse de montée de marche augmentant linéairement, la puissance fournie par le sujet est croissante pendant le test. Elle est égale à la hauteur du step en mètre multipliée par la fréquence de montée de marche et par  $9,81 \text{ m/s}^2$ . Elle est exprimée en J/min/kg. Une droite de régression entre la puissance et la FC a été utilisée pour modéliser la puissance à partir de la FC au dessus du sommeil, sans tenir compte de la première minute du test. Cette équation de droite correspondant à une DET, les paramètres de la droite de régression ont été utilisés par la suite dans un algorithme pour calculer la DEAP individualisée à partir de ce steptest, voir 4.4.2.2.1.

#### **4.2.4. Exportation des données**

Deux types d'exportation des données dans Excel existent dans le logiciel de l'Actiheart. Le premier est une exportation simple sans traitement des données où les valeurs de FC et d'accélérométrie sont présentes telles qu'elles ont été enregistrées. Le second est une exportation après traitement. Les valeurs initiales de FC et d'accélération sont toujours disponibles mais à ces valeurs ont été ajoutées les valeurs nettoyées (voir 4.3.1). Cette procédure d'exportation ajoute également à chaque valeur de FC et d'accélérométrie le calcul de DEAP selon la formule sélectionnée à l'avance. Les enregistrements de l'étude LIPOX ont été exportés à partir de la formule JAP07. Ceux de l'étude SVELTE ont été exportés à la fois par la formule JAP07 et par la formule individualisée par le steptest.

### **4.3. PRETRAITEMENT, VERIFICATION ET VALIDATION DES DONNEES EN VUE DE LEUR ANALYSE**

#### **4.3.1. Nettoyage des données**

Le logiciel Actiheart V4 effectue un nettoyage des données de FC en 2 étapes. La première consiste à repérer et à mettre à zéro les données manquantes pour obtenir les données nettoyées. La deuxième consiste à remplacer les valeurs de FC nulles par une valeur calculée.

##### **4.3.1.1. Définition d'une donnée manquante**

La valeur de FC est désignée manquante et mise à zéro par le logiciel lorsque :

- la FC est inférieure à 30 bpm,
- l'écart entre deux valeurs de FC est supérieur à 100 bpm (pour un échantillonnage de 15 s) ou 160 bpm (pour un échantillonnage de 60 s),

- la valeur de FC est supérieure à 1,75 fois la moyenne des FC des quatre dernières minutes.

#### 4.3.1.2. Remplacement des données manquantes

Ce remplacement comprend deux étapes, une étape de récupération suivie d'une étape d'interpolation. Pour chaque valeur de FC à 0, les valeurs d'IBI maximale et minimale de la minute correspondant à la donnée manquante sont utilisées pour calculer une nouvelle valeur de FC. Une valeur de FC est calculée pour une valeur d'IBI ce qui veut dire que pour un échantillonnage de 60 s, 2 valeurs de FC sont disponibles (une pour l'IBI max et l'autre pour l'IBI min) et pour un échantillonnage de 15 s, 8 valeurs sont disponibles. Les valeurs de FC calculées sont ensuite comparées avec la valeur valide précédente. La valeur calculée la plus proche remplace la valeur manquante si l'écart avec la valeur précédente n'excède pas 30 bpm. Dans le cas contraire la valeur reste à zéro et la procédure d'interpolation est utilisée.

L'interpolation correspond à tracer une ligne droite entre les valeurs valides qui entourent la ou les valeurs manquantes. La FC est interpolée si l'écart entre deux valeurs manquantes est de moins de 5 min.

#### **4.3.2. Estimation de la fréquence cardiaque de sommeil**

Pour chaque jour d'enregistrement, la FC de sommeil est désignée comme étant la 30<sup>e</sup> valeur la plus basse (les valeurs nulles ne sont pas prises en compte) lorsque la fréquence d'échantillonnage est d'un point par minute. Elle est la 120<sup>e</sup> valeur la plus basse lorsque la fréquence d'échantillonnage est d'un point toutes les 15 s. La valeur de sommeil définitive est calculée en faisant la moyenne des valeurs des FC de sommeil relevées pour chaque journée. Dans l'étude LIPOX, les jours dont la valeur de FC de sommeil dépassait la moyenne  $\pm 2$  écarts-types n'ont pas été retenus.

### **4.4. ESTIMATION DE LA DEPENSE ENERGETIQUE LIEE A L'ACTIVITE PHYSIQUE**

L'intérêt de l'Actiheart est qu'il combine la mesure de la FC et des mouvements par accélérométrie. La DEAP peut être estimée à partir des deux techniques isolées. Brage *et al.* [21] ont mis en place un modèle branché pour associer les deux mesures selon les valeurs de FC et de cpm enregistrées.

#### **4.4.1. Le modèle branché de Brage**

L'objectif de ce modèle est d'utiliser les deux mesures en tenant compte des limites de chacune pour évaluer la DEAP. La FC étant une mesure fiable de l'AP modérée à intense, elle est majoritairement utilisée lorsque ce type d'activité est détecté. A l'inverse, pour des

activités de faible intensité, la FC évalue mal la DEAP. Dans ce cas, c'est l'accélérométrie qui a le plus de poids.

Ce modèle branché s'applique quelle que soit l'équation utilisée issue de la FC, c'est-à-dire qu'il s'agisse d'une équation de groupe ou d'une équation individualisée par un test d'effort. Le modèle branché est présenté sur la Figure 24. Tous les paramètres sont personnalisables. Nous avons utilisé le modèle branché avec ses paramètres par défaut dans le logiciel.

Le modèle a quatre branches et deux étapes de séparation. Il s'applique à chaque valeur de FC et de cpm enregistrée.

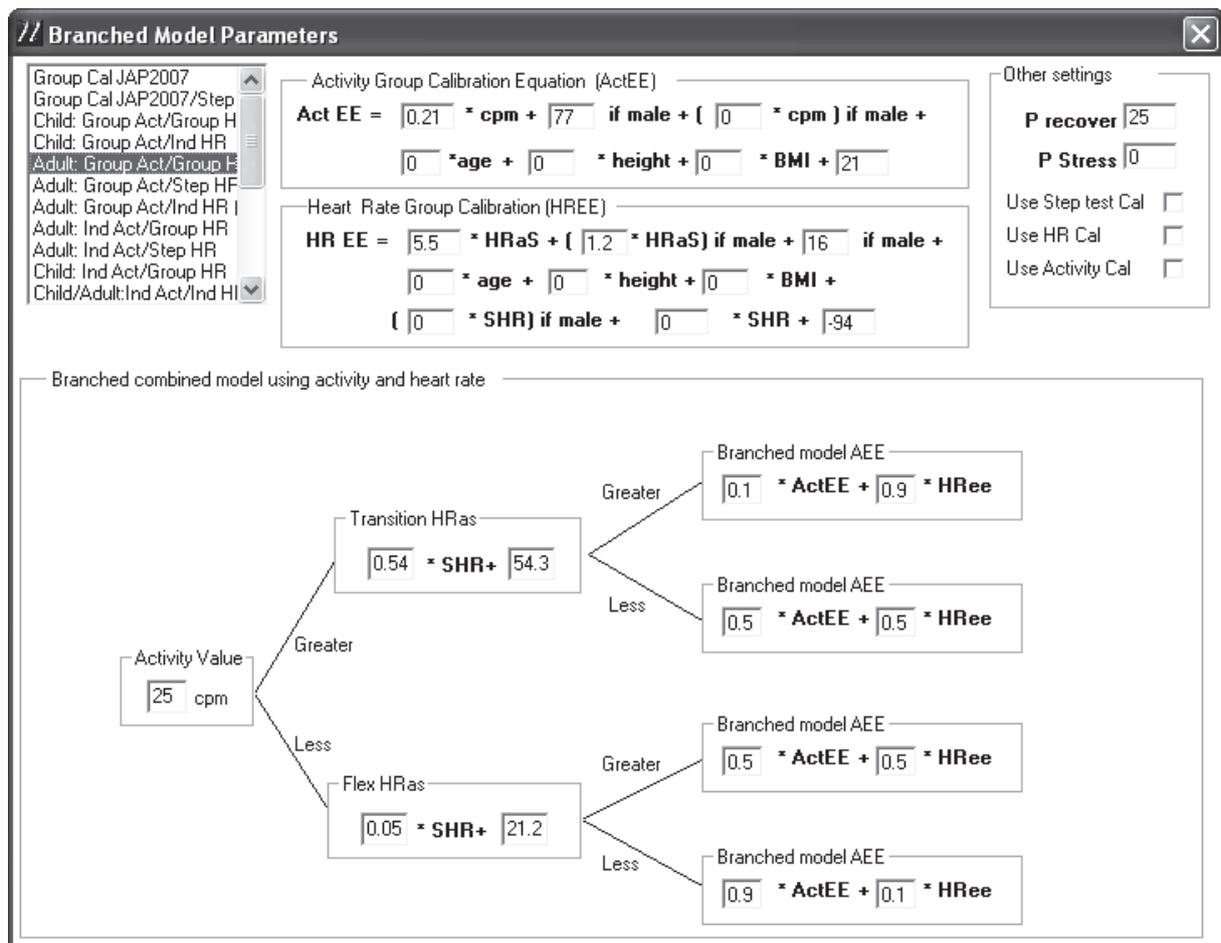


Figure 24. Les paramètres du modèle branché du logiciel Actiheart V4. En haut à gauche, est sélectionné le modèle pour adultes ou enfants, avec ou sans individualisation des paramètres. Les équations de l'accélérométrie (Act EE) et de la fréquence cardiaque (HR EE) sont détaillées. En-dessous, il s'agit du modèle branché proprement dit. HRaS est la fréquence cardiaque au dessus du sommeil et SHR la fréquence cardiaque de sommeil.

#### 4.4.1.1. Séparation par l'accéléromètre

Dans le modèle branché, la première valeur qui est prise en compte est la valeur d'accélérométrie. L'objectif est de savoir si une AP d'intensité au moins faible est effectuée ou non. La valeur de cpm prise en compte par défaut est 25. Une première séparation est

ainsi effectuée avec d'un côté des activités d'intensité faible à très forte et de l'autre des activités d'intensité très faible ou aucune activité.

#### 4.4.1.2. Séparation par la fréquence cardiaque

Une fois les données séparées par l'accélérométrie, la FC enregistrée entre en jeu. Dans le modèle branché, c'est la FC au-dessus du sommeil (FCaS) calculée à partir de la FC mesurée moins la FC de sommeil (FCS) qui intervient.

En cas d'activité supérieure à 25 cpm, la FCaS est comparée à la valeur de FC dite de transition au-dessus du sommeil (TransFCaS). Cette valeur correspond au passage d'une activité d'intensité modérée à une activité d'intensité plus élevée. La formule de cette TransFCaS est donnée sur la Figure 24. Si la FCaS est supérieure à la TransFCaS, l'intensité de l'AP est élevée. La DEAP de la FC est majoritairement utilisée (90 % du calcul de DEAP final contre 10 % de celle calculée à partir des cpm). Si la FCaS est inférieure à la TransFCaS, l'intensité de l'AP est faible à modérée, les estimations de DEAP de la FC et des cpm ont le même poids dans le calcul de DEAP de l'Actiheart.

Dans le cas d'une activité inférieure à 25 cpm, la FCaS est comparée avec la valeur de FC d'inflexion au-dessus du sommeil (FlexFCaS). Dans le modèle branché, la valeur du point d'inflexion est donnée en bpm au-dessus du sommeil Son calcul est présenté sur la Figure 24. Cette valeur correspond à la plus faible valeur de FCaS mesurée pendant la marche. Lorsque la FCaS est supérieure à la FlexFCaS, les calculs des DEAP de la FC et de l'accélérométrie ont le même poids. Lorsque la FCaS est inférieure à la FlexFCaS, le calcul issu de la FC interviendra dans 10 % de l'estimation finale de DEAP contre 90 % pour celui de l'accélérométrie.

#### 4.4.1.3. Ajustement sur le stress

Dans le modèle branché, l'option stress (P Stress sur la Figure 24) permet de réduire l'importance de la FC lorsque celle-ci augmente sans lien avec une activité suffisante. Les différentes équations peuvent être utilisées avec ou sans cette option. Le critère suivant est utilisé pour décider si la FC augmentée est liée ou non au stress. Lorsque l'activité dans les 3 min précédentes est inférieure à 25 cpm, la correction par le stress est appliquée. Au lieu d'avoir 50 % de la valeur de DEAP issue de la FC, la pondération est modifiée en 10 % pour la FC ( $P_{\text{Stress}} = 0,1$ ) et 90 % pour les cpm.

## 4.4.2. Utilisation du modèle branché avec différents modèles d'ajustement

### 4.4.2.1. Equations de groupe

Parmi les quatre équations de groupe utilisées dans la littérature, seules trois équations développées par S. Brage ont été utilisées. La première équation est l'équation initiale utilisée dans les premières versions du logiciel constructeur (G\_Brage1). La seconde est l'équation qui a été utilisée par Crouter *et al.* dans leur article de validation (G\_Brage2). La dernière est l'équation publiée en 2007 dans le Journal of Applied Physiology, référence de la dernière version du logiciel constructeur (G\_JAP07). L'équation présentée par Assah *et al.* dans leur article de validation de l'Actiheart n'a pas été utilisée. Cette équation a été construite à partir de l'équation G\_Brage1 pour correspondre à la population spécifique étudiée, des adultes aux Cameroun. Dans toutes les équations, le sexe vaut 1 s'il s'agit d'un homme et 0 s'il s'agit d'une femme.

Les équations de groupe utilisées sont les équations G\_JAP07, G\_Brage1 et G\_Brage2. Ces équations peuvent être ajustées par la prise en compte du stress (G\_JAP07\_stress, G\_Brage1\_stress et G\_Brage2\_stress). Elles sont issues du modèle branché et sont ainsi formées à partir d'une équation de FC (G\_JAP07\_FC, G\_Brage1\_FC, G\_Brage2\_FC) et d'une équation d'accélérométrie (G\_JAP07\_cpm, G\_Brage1\_cpm, G\_Brage2\_cpm).

#### 4.4.2.1.1. *Equations issues de la fréquence cardiaque*

Les équations qui mesurent la DEAP à partir de la FC sont les plus nombreuses. Quelles que soient ces équations, elles utilisent toutes la valeur de FCaS. Ces équations ont été utilisées avec ou sans ajustement sur le stress.

- Equation G\_Brage1\_FC

*Si FCaS < FlexFCaS :*

$$G\_Brage1\_FC = \frac{5,5 \times FlexFCaS + 1,2 \times FlexFCaS \times sexe + 16 \times sexe - 94}{FlexFCaS} \times FCaS$$

*Si FCaS ≥ FlexFCaS : G\_Brage\_FC*

$$= 5,5 \times FCaS + 1,2 \times FCaS \times sexe + 16 \times sexe - 94$$

- Equation G\_Brage2\_FC

*Si FCaS < FlexFCaS :*

$$G\_Brage2\_FC = \frac{5,95 \times FlexFCaS + 0,23 \times Age + 84 \times sexe - 134}{FlexFCaS} \times FCaS$$

$$\begin{aligned} \text{Si } FCaS \geq FlexFCaS : G\_Brage2\_FC \\ = 5,95 \times FCaS + 0,23 \times Age + 84 \times sexe - 134 \end{aligned}$$

- Equation G\_JAP07\_FC

L'équation G\_JAP07 est la formule de référence du logiciel de l'Actiheart. Cette formule qui ne tient pas compte du point d'inflexion est la suivante :

$$G\_JAP07\_FC = 5,5 \times FCaS + 1,6 \times FCaS \times sexe - 7,8 \times FCS \times sexe + 338 \times sexe - 4,7 \times FCS - 207$$

#### 4.4.2.1.2. Equations issues de l'accélérométrie

Les équations de Brage (G\_Brage1\_cpm et G\_Brage2\_cpm) utilisées pour calculer la dépense énergétique à partir de l'accélérométrie sont construites sur un modèle avec un point d'inflexion (Flexcpm) de 133 cpm. L'équation G\_JAP07\_cpm plus récente que les deux précédentes est basée sur plusieurs points d'inflexion. Le premier est de 160 cpm ce qui correspond au début de la marche. Le second est de 720 cpm. Brage *et al.* considèrent que cette valeur est supérieure à celles mesurées lors de la marche. Ils proposent une transition jusqu'à la course qui démarre à un point d'inflexion de 1555 cpm.

- Equation G\_Brage1\_cpm

$$\text{Si } cpm < Flexcpm : G\_Brage1\_cpm = \frac{0,21 \times Flexcpm + 77 \times sexe + 21}{Flexcpm} \times cpm$$

$$\text{Si } cpm \geq Flexcpm : G\_Brage1\_cpm = 0,21 \times cpm + 77 \times sexe + 21$$

- Equation G\_Brage2\_cpm

Si  $cpm < Flexcpm$  :

$$G\_Brage2\_cpm = \frac{0,203 \times Flexcpm - 0,75 \times Age + 83 \times sexe + 46}{Flexcpm} \times cpm$$

Si  $cpm \geq Flexcpm$  :  $G\_Brage2\_cpm$

$$= 0,203 \times cpm - 0,75 \times Age + 83 \times sexe + 46$$

- Equation G\_JAP07\_cpm

$$\text{Si } cpm < 160 \text{ cpm} : G\_JAP07\_cpm = \frac{248}{320,15} \times cpm$$

$$\text{Si } 160 \leq cpm < 720 : G\_JAP07\_cpm = \frac{68}{320,15} \times cpm + 90$$

$$\text{Si } 720 \leq cpm < 1555 : G\_JAP07\_cpm = \frac{64}{320,15} \times cpm + 99$$

$$\text{Si } cpm \geq 1555 : G\_JAP07\_cpm = \frac{78}{320,15} \times cpm + 31$$

#### 4.4.2.2. Equations individualisées

Deux modèles d'individualisation ont été utilisés, le modèle I\_Quad dérivé d'un test d'effort sur bicyclette ergométrique avec mesure des échanges gazeux respiratoires pour l'étude LIPOX et le modèle I\_Step dérivé du steptest pour l'étude SVELTE. Ces deux modèles peuvent être ajustés par la prise en compte du stress (I\_Quad\_stress et I\_Step\_stress). L'individualisation a concerné uniquement les calculs de DEAP issus de la FC. Les équations I\_Quad et I\_Step ont été formées par le modèle branché à partir de l'équation individualisée de la FC (I\_Quad\_FC et I\_Step\_FC) et de l'équation de groupe de l'accélérométrie G\_JAP07\_cpm.

##### 4.4.2.2.1. *L'équation du steptest (étude SVELTE)*

A partir du steptest, les paramètres de la droite de régression entre la FC et la puissance sont calculés ( $\beta_{step}$  son coefficient directeur et  $\alpha_{step}$  son ordonnée à l'origine). L'équation de la DEAP issue du steptest ne se limite pas à une équation de droite entre la FC et la puissance (exprimée en J/min/kg). La puissance ne correspond en effet pas à une DEAP mais à une DET. L'équation du steptest permet alors à la fois de convertir la puissance en DEAP et de prendre en compte le sexe qui est un facteur important de la dépense énergétique.

$$I\_Step\_FC = 2,9 \times FCaS + 1,1 \times FCaS \times \text{sexe} + 2,9 \times FCaS \times \beta_{step} + 1,3 \times \alpha_{step} - 10 \times \text{sexe} - 75$$

##### 4.4.2.2.2. *L'équation individualisée par un test d'effort avec calorimétrie indirecte (étude LIPOX)*

Lors d'un test d'effort, à chaque valeur de FC correspond une valeur de  $VO_2$ . Puisque la valeur énergétique d'un litre d' $O_2$  est de 20,35 kJ, la valeur de  $VO_2$  mesurée (en L/min) est convertie en DET par la formule :

$$DET (J/min/kg) = \frac{VO_2 \times 20,35 \times 1000}{poids}$$

Le modèle de calcul choisi pour individualiser l'estimation de la DEAP par la FC repose sur une régression quadratique entre la FC au dessus du sommeil et la DEAP. La valeur du point d'inflexion fixée à 23,6 bpm au dessus du sommeil permet de prendre en compte deux équations dans ce modèle. Au-dessus du point d'inflexion, la DEAP correspond à la régression quadratique évaluée. A partir de ce point, une équation de droite est calculée pour passer par le point d'inflexion et par le point de coordonnées 0 en abscisses et 0 en ordonnées.

## 5. LA MESURE DE L'ADIPONECTINE

---

### 5.1. MESURE DE L'ADIPONECTINE PLASMATIQUE ET DE SES DIFFERENTES FRACTIONS

L'adiponectine HMW a été montrée comme étant une des formes principalement actives de l'adiponectine. Nous l'avons tout d'abord dosée par l'ELISA commercialisé par Millipore. Plusieurs études ayant montré que le pourcentage d'adiponectine HMW variait avec l'AP, l'adiponectine totale a ensuite été dosée avec le kit R&D pour mesurer ce pourcentage. Enfin, le kit Bühlmann qui permet de mesurer l'adiponectine et ses différentes fractions a été utilisé pour confirmer les dosages précédents.

#### 5.1.1. Dosage de l'adiponectine HMW par le kit Millipore

##### 5.1.1.1. L'ELISA sandwich

L'ELISA Millipore de l'adiponectine HMW a été utilisé pour quantifier l'adiponectine HMW dans le plasma. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un prétraitement est effectué pour supprimer les formes hexamériques et trimériques et mesurer uniquement la forme HMW. Un anticorps monoclonal spécifique de l'adiponectine est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons dilués au 200<sup>e</sup> sont déposés dans les puits et chaque molécule d'adiponectine se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps polyclonal spécifique de l'adiponectine associé à une enzyme, la peroxydase de raifort, est ajouté dans le puits. Après lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat contenant du 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine (TMB) est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité d'adiponectine liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé et son intensité est mesurée par spectrophotométrie dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 450 nm et 590 nm.

##### 5.1.1.2. Caractéristiques du test

Les précisions intra-essai et inter-essai fournies par le kit sont présentées Tableau 24. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,5 ng/mL. La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 25.

**Tableau 24. Précisions intra-essai et inter-essai du kit Millipore EZHWA-64K pour évaluer l'adiponectine HMW.**

Echantillon	Intra-essai (n=4)		Inter-essai (n=3)	
	Moyenne (ng/mL)	CV (%)	Moyenne (ng/mL)	CV (%)
1	5,95	0,97%	13,33	4,13 %
2	11,10	1,27 %	21,23	8,14 %
3	13,65	3,41 %	26,60	5,03 %
4	21,33	2,14 %	28,65	3,14 %
5	25,43	3,31 %	34,78	7,79 %
6	27,25	2,62 %	38,35	9,1 %
7	39,45	3,08 %	60,75	3,01 %
8	65,33	2,62 %	61,5	3,8 %

**Tableau 25. Linéarité du kit Millipore EZHWA-64K pour évaluer l'adiponectine HMW.**

Dilution	Moyenne estimée en % (min-max)
1 : 2	102 (100 – 105)
1 : 4	107 (105 – 111)
1 : 8	113 (109 – 118)

## **5.1.2. Mesure de l'adiponectine totale par le kit R&D**

### **5.1.2.1. L'ELISA sandwich**

L'ELISA R&D Quantikine de l'adiponectine totale est un test permettant de mesurer la somme des isoformes HMW, MMW et LMW notamment dans le sérum et le plasma. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un anticorps monoclonal spécifique du domaine globulaire de l'adiponectine est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons dilués au 100<sup>e</sup> sont déposés dans les puits et chaque molécule d'adiponectine se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps monoclonal spécifique de l'adiponectine associé à une enzyme, la peroxydase de raifort, est ajouté dans le puits. Après lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité d'adiponectine liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 450 nm.

### **5.1.2.2. Caractéristiques du test**

La valeur moyenne mesurée dans le plasma chez 35 sujets sains fournie par le kit est de  $6\,026 \pm 3\,728$  ng/mL (min 1 359 – max 20 691). La précision intra-essai et la précision inter-essai fournies par le kit sont présentées dans le Tableau 26. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,246 ng/mL (min 0,079 – max 0,891). La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 27.

**Tableau 26. Précisions intra-essai et inter-essai du kit R&D Quantikine DRP300 pour évaluer l'adiponectine totale.**

Echantillon	Intra-essai (n=20)		Inter-essai (n=20)	
	Moyenne ± ET (pg/mL)	CV (%)	Moyenne ± ET (pg/mL)	CV (%)
1	19,8 ± 0,5	2,5 %	20,5 ± 1,4	6,8 %
2	69,9 ± 2,40	3,4 %	74,4 ± 4,3	5,8 %
3	143 ± 6,76	4,7 %	157 ± 10,8	6,9 %

**Tableau 27. Linéarité du kit R&D Quantikine DRP300 pour évaluer l'adiponectine totale.**

Dilution	Moyenne estimée en % (min-max)
1 : 2	99 (93 – 106)
1 : 4	99 (92 – 109)
1 : 8	104 (97 – 107)
1 : 16	104 (103 – 105)

### 5.1.3. Mesure de l'adiponectine totale et de ses isoformes par le kit Bühlmann

La technique ELISA sandwich développée conjointement par Bühlmann AG (Schönenbuch, Suisse) et Daiichi Pure Chemicals Co, Ltd. (Tokyo, Japon) permet la mesure de l'adiponectine totale (somme des 3 isomères LMW, MMW et HMW, sans les fragments globulaires) ainsi que des 3 isomères de l'adiponectine. Différents types de prétraitement sont requis avant le test ELISA proprement dit pour différencier les isoformes de l'adiponectine.

#### 5.1.3.1. Prétraitement des échantillons

Un volume de 10 µL d'échantillon de plasma du sujet est prélevé 3 fois dans l'échantillon à doser. Chaque prélèvement va recevoir un prétraitement différent. (Figure 25)

**Option 1 de prétraitement pour mesurer l'adiponectine totale.** Le tampon protéase (tampon Tris de pH 8) est ajouté à l'échantillon de plasma. La solution de prétraitement est également ajoutée (tampon citrate de pH 3 contenant du dodécylsulfate de sodium). Cette solution est utilisée pour séparer les formes multimériques de l'adiponectine en dimères et monomères en cassant les ponts disulfures.

**Option 2 de prétraitement pour mesurer l'adiponectine MMW et HMW.** La solution protéase I (la protéase I est dissoute dans le tampon de protéase) est ajoutée à l'échantillon de plasma. Cette protéase I digère l'adiponectine LMW pendant une phase d'incubation. L'adiponectine HMW et MMW restante est traitée avec la solution de prétraitement qui la convertit en dimères et monomères tout en stoppant la réaction de digestion.

**Option 3 de prétraitement pour mesurer l'adiponectine HMW.** La solution protéase II (la protéase II est dissoute dans le tampon de protéase) est ajoutée à l'échantillon de

plasma. Cette protéase II digère l'adiponectine LMW et MMW pendant une phase d'incubation. L'adiponectine HMW restante est traitée avec la solution de prétraitement qui la convertit en dimères et monomères tout en stoppant la réaction de digestion.

Ainsi, l'adiponectine totale est directement mesurée à partir du premier prétraitement. L'adiponectine HMW est directement mesurée à partir du troisième prétraitement. L'adiponectine MMW est calculée par soustraction des résultats issus du second et du troisième prétraitements. L'adiponectine LMW est calculée par soustraction des résultats issus du premier et du second prétraitement.

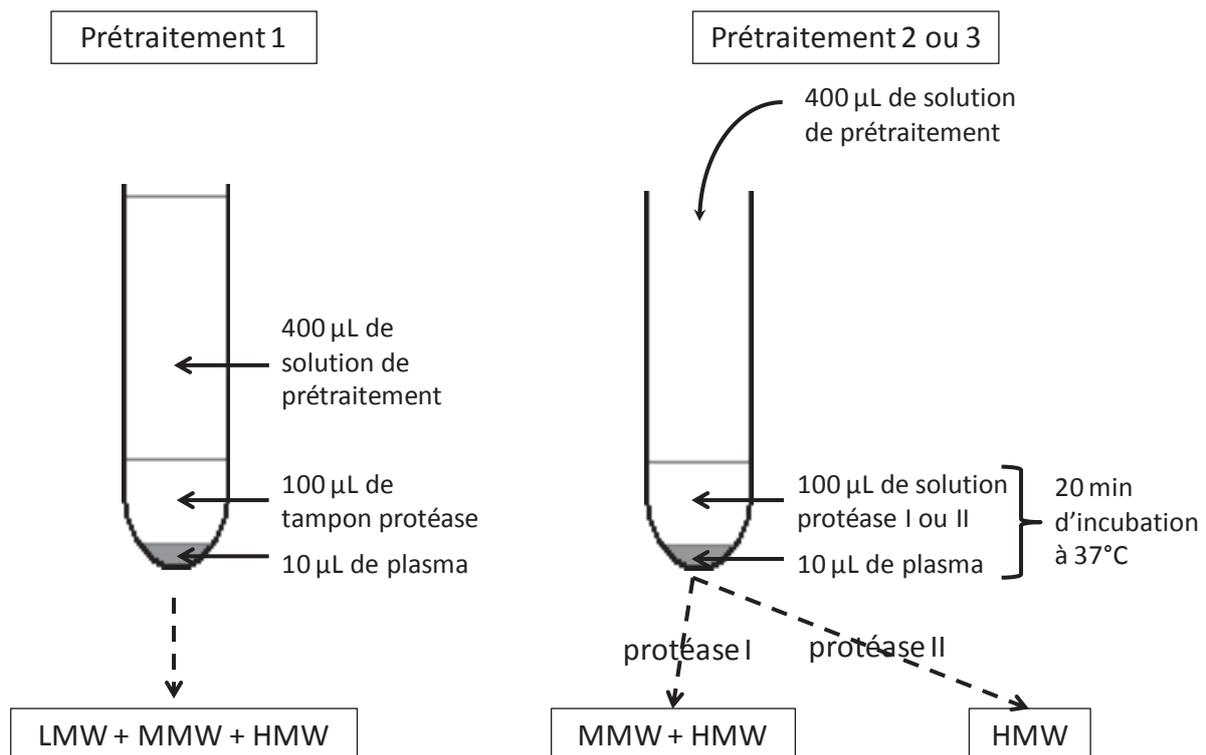


Figure 25. Les différents prétraitements du plasma pour mesurer les isomères de l'adiponectine.

### 5.1.3.2. L'ELISA sandwich

L'ELISA sandwich utilise deux anticorps monoclonaux anti-adiponectine humaine qui reconnaissent deux épitopes différents.

La plaque du kit possède l'anticorps monoclonal de souris anti-adiponectine humaine fixé dans ses puits. Les standards et les échantillons dilués au 5 000<sup>e</sup> sont déposés dans les puits et chaque molécule d'adiponectine présente se lie avec l'anticorps immobilisé lors d'une phase d'incubation. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps monoclonal anti-adiponectine humaine couplé à la biotine est ajouté puis son enzyme associée, la peroxydase de raifort marquée à la streptavidine. Après une période d'incubation et un lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat contenant de l'O-phénylènediamine (OPD) est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité d'adiponectine liée à l'étape

initiale (Figure 26). Le développement de la couleur est ensuite stoppé par ajout d'acide sulfurique et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 492 nm.

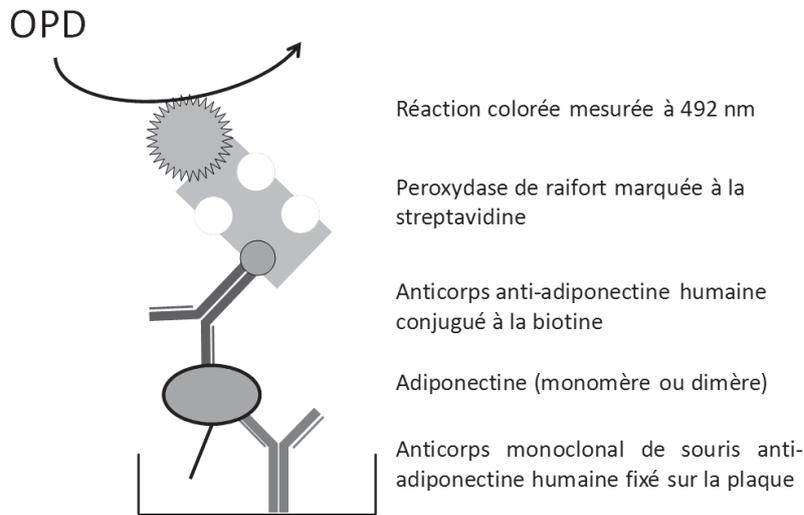


Figure 26. Le principe de l'ELISA sandwich de Bühlmann et Daiichi Pure Chemicals Co.

### 5.1.3.3. Caractéristiques du test

Ce test est linéaire entre 0,08 et 4,8 ng/mL. Les coefficients de variation de l'adiponectine totale et de l'adiponectine HMW ne dépassent pas 15 % lorsque le même échantillon est mesuré huit fois. Ce test reconnaît uniquement l'adiponectine. Aucune réactivité croisée n'a été observée avec la résistine, la leptine, le TNF $\alpha$ , et l'IL-6.

## 5.2. MESURE DE L'ADIPONECTINE TISSULAIRE ET DE SES RECEPTEURS

### 5.2.1. Extraction des ARN

Les ARN ont été extraits à partir d'une solution de phénol et de guanidinium d'après la méthode de Chomczynski et Sacchi [173]. Cette méthode comprend plusieurs phases :

- Homogénéisation

50 à 100 mg de tissu (préalablement réduit en poudre dans de l'azote liquide) ont été homogénéisés avec 1 mL d'une solution de phénol et de guanidinium.

- Séparation

Après incubation à température ambiante pour permettre la dissociation des complexes nucléoprotéiques, 200  $\mu$ L de chloroforme ont été ajoutés. Après une nouvelle incubation à température ambiante, une centrifugation de 20 min à 12 000 g à 4°C a été effectuée. Elle permet d'obtenir trois phases : une phase supérieure aqueuse contenant les

ARN, une interphase contenant les protéines et l'ADN et une phase organique contenant les débris cellulaires et protéiques. Seule la phase supérieure a été conservée.

- Précipitation des ARN

500  $\mu$ L d'isopropanol ont été ajoutés, puis une incubation de 10 min à température ambiante suivie d'une centrifugation de 10 min à 12 000 *g* à 4°C ont été effectuées. Le surnageant a ensuite été éliminé.

- Lavage des ARN

Le culot d'ARN a ensuite été lavé avec 1 mL d'éthanol à 75 %. Après centrifugation de 5 min à 7 500 *g* à 4°C, le surnageant a de nouveau été éliminé.

- Séchage et remise en suspension des ARN

Le culot d'ARN a été séché pendant 2 min dans un bain sec à 37°C, puis remis en suspension dans de l'eau.

- Quantification de l'ARN

La quantité d'ARN présente a été mesurée au Nanodrop.

### **5.2.2. Transcription des ARN en ADNc (Reverse Transcription)**

Les ARN présents dans l'eau ont ensuite subi une phase de RT pendant laquelle les ADNc ont été produits. Pour ceci, l'ARN a été placé dans une solution tampon contenant du DTT (DL-dithiothréitol), des dNTP (désoxyribonucléotide phosphate, Invitrogen), de l'Oligo dT (Promega), des hexamères aléatoires (Promega) et de la RT Superscript II (Invitrogen).

La RT SuperScript II est une ADN polymérase qui synthétise un brin d'ADNc à partir d'un simple brin d'ARN. Le DTT est utilisé pour stabiliser l'ADN polymérase. Le dNTP est un mélange des quatre désoxyribonucléotides : dATP (désoxy adénine triphosphate), dCTP (désoxy cytosine triphosphate), dGTP (désoxy guanine triphosphate), dTTP (désoxy thymine triphosphate). A partir de ces quatre désoxyribonucléotides, le brin d'ADN peut être formé. Les hexamères aléatoires sont des amorces aléatoires adaptées à la synthèse d'ADNc. L'Oligo dT permet à l'amorce de s'hybrider à l'extrémité de l'ARN. La réaction de RT démarre ainsi à l'extrémité de l'ARN et permet de créer un brin d'ADNc d'une longueur plus importante.

Le programme de RT utilisé comprend des cycles successifs de 10 min à 25°C, 60 min à 42°C et 15 min à 70°C.

Les échantillons ont ensuite été traités à la Rnase H, une enzyme qui permet de lyser tout l'ARN restant.

### 5.2.3. Dosage de l'adiponectine par qPCR

Les échantillons d'ADNc obtenus précédemment sont mélangés avec des amorces et de l'Absolute qPCR Mix (Abgene). Ce mix contient notamment de la Taq polymérase, des nucléotides et du SYBR GREEN. Ce dernier est un marqueur d'amplification de l'ADN. Les amorces suivantes ont été utilisées (présentées avec l'amorce sens au-dessus de l'amorce anti-sens) :

Adiponectine :       AGG-CCG-TGA-TGG-CAG-AGA-TG  
                          CTT-CTC-CAG-GTT-CTC-CTT-TCC-TGC

AdipoR1 :       AAG-CAC-CGG-CAG-ACA-AGA-GC  
                    AGG-AAG-AAC-CAG-CCC-ATC-TG

AdipoR2 :       CTG-TGT-GCT-GGG-CAT-TGC-AG  
                    CCT-CCG-AGA-TGA-CAT-AGT-GC

De façon à rapporter l'expression de l'adiponectine et de ses récepteurs par rapport à un gène standard, le gène de l'HPRT (hypoxanthine-guanine phospho ribosyl transferase) a été amplifié dans les biopsies de tissu adipeux et celui de la TBP (TATA box binding protein) a été amplifié dans les biopsies de muscle. Les amorces étaient les suivantes :

HPRT :       TTG-CTG-ACC-TGC-TGG-ATT-AC  
                  AGT-TGA-GAG-ATC-ATC-TCC-AC

TBP :       TGG-TGT-GCA-CAG-GAG-CCA-AG  
              TTC-ACA-TCA-CAG-CTC-CCC-AC

La qPCR a été effectuée par l'appareil Rotor-Gene 6200.

## 6. LES MARQUEURS PLASMATIQUES DE L'INFLAMMATION (ETUDE LIPOX)

### 6.1. MESURE DU sTNF RI

#### 6.1.1. L'ELISA sandwich

L'ELISA R&D Quantikine du sTNF RI est un test permettant de mesurer le sTNF RI notamment dans le sérum et le plasma. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un anticorps monoclonal spécifique du sTNF RI est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons sont déposés dans les puits et chaque molécule de sTNF RI se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps polyclonal spécifique de sTNF RI associé à la peroxydase de raifort est ajouté dans le puits. Après lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat (TBS) est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité de sTNF RI liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 450 nm.

#### 6.1.2. Caractéristiques du test

La valeur moyenne mesurée dans le plasma chez 40 sujets sains fournie par le kit est de 1 015 pg/mL (min 512 – max 1 739). La précision intra-essai et la précision inter-essai fournies par le kit sont présentées dans le Tableau 28. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,77 pg/mL (min 0,43 – max 1,2). La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 29.

**Tableau 28. Précisions intra-essai et inter-essai du kit R&D Quantikine DRT100 pour évaluer le sTNF RI.**

Echantillon	Intra-essai (n=20)		Inter-essai (n=20)	
	Moyenne ± ET (pg/mL)	CV (%)	Moyenne ± ET (pg/mL)	CV (%)
1	69 ± 3,24	4,7 %	54,8 ± 4,8	8,8 %
2	198 ± 7,17	3,6 %	252 ± 9,3	3,7 %
3	355 ± 17,8	5,0 %	356 ± 20,6	5,8 %

**Tableau 29. Linéarité du kit R&D Quantikine DRT100 pour évaluer le sTNF RI.**

Dilution	Moyenne estimée en % (min-max)
1 : 2	97 (82 – 112)
1 : 4	96 (82 – 106)
1 : 8	93 (81 – 101)
1 : 16	88 (82 – 97)

## 6.2. MESURE DE L'IL-1B

### 6.2.1. L'ELISA sandwich

L'ELISA R&D Quantikine à haute sensibilité IL-1 $\beta$  permet de mesurer les niveaux de l'IL-1 $\beta$  active dans le sérum et le plasma. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un anticorps monoclonal spécifique de l'IL-1 $\beta$  est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons sont déposés dans les puits et chaque molécule d'IL-1 $\beta$  se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps polyclonal spécifique de l'IL-1 $\beta$  associé à la phosphatase alcaline est ajouté dans le puits. Après une période d'incubation et un lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité d'IL-1 $\beta$  liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 490 nm.

### 6.2.2. Caractéristiques du test

La valeur moyenne mesurée dans le plasma chez 44 sujets sains fournie par le kit est de 0,218 pg/mL. Chez la plupart des sujets sains, l'IL-1 $\beta$  n'est pas détectable par ce test. La précision intra-essai et la précision inter-essai fournies par le kit sont présentées dans le Tableau 30. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,057 pg/mL (min 0,023 – max 0,14). La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 31.

**Tableau 30. Précisions intra-essai et inter-essai du kit R&D Quantikine à haute sensibilité HSLB00C pour évaluer l'IL-1 $\beta$ .**

Echantillon	Intra-essai (n=20)		Inter-essai (n=40)	
	Moyenne $\pm$ ET (pg/mL)	CV (%)	Moyenne $\pm$ ET (pg/mL)	CV (%)
1	0,284 $\pm$ 0,029	10,2 %	0,306 $\pm$ 0,032	10,4 %
2	1,725 $\pm$ 0,096	5,6 %	1,655 $\pm$ 0,121	7,3 %
3	3,269 $\pm$ 0,14	4,3 %	3,195 $\pm$ 0,29	9,1 %

**Tableau 31. Linéarité du kit R&D Quantikine DRT100 à haute sensibilité HSLB00C pour évaluer l'IL-1 $\beta$ .**

Dilution	Moyenne estimée en % (min-max)
1 : 2	96 (90 – 100)
1 : 4	94 (87 – 101)
1 : 8	95 (88 – 102)
1 : 16	98 (93 – 105)

## 6.3. MESURE DE L'IL-6

### 6.3.1. L'ELISA sandwich

L'ELISA R&D Quantikine à haute sensibilité IL-6 permet la mesure des niveaux de l'IL-6 dans le sérum, le plasma et l'urine. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un anticorps monoclonal spécifique de l'IL-6 est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons sont déposés dans les puits et chaque molécule d'IL-6 se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps polyclonal spécifique de l'IL-6 associé à la phosphatase alcaline est ajouté dans le puits. Après une période d'incubation et un lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité d'IL-6 liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 490 nm.

### 6.3.2. Caractéristiques du test

La valeur moyenne mesurée dans le plasma chez 35 sujets sains fournie par le kit est de 1,49 pg/mL (min 0,428 – max 8,67). La précision intra-essai et la précision inter-essai fournies par le kit sont présentées dans le Tableau 32. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,77 pg/mL (min 0,43 – max 1,2). La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 33.

**Tableau 32. Précisions intra-essai et inter-essai du kit R&D Quantikine à haute sensibilité HS600B pour évaluer l'IL-6.**

Echantillon	Intra-essai (n=20)		Inter-essai (n=34)	
	Moyenne ± ET (pg/mL)	CV (%)	Moyenne ± ET (pg/mL)	CV (%)
1	0,436 ± 0,03	6,9 %	0,49 ± 0,047	9,6 %
2	2,45 ± 0,19	7,8 %	2,78 ± 0,2	7,2 %
3	5,53 ± 0,41	7,4 %	5,65 ± 0,37	6,5 %

**Tableau 33. Linéarité du kit R&D Quantikine à haute sensibilité HS600B pour évaluer l'IL-6.**

Dilution	Moyenne estimée en % (min-max)
1 : 2	107 (99 – 114)
1 : 4	107 (102 – 115)
1 : 8	103 (90 – 116)
1 : 16	98 (78 – 114)

## 6.4. MESURE DE LA VISFATINE

### 6.4.1. L'ELISA sandwich

La visfatine a été dosée par le kit Phoenix Pharmaceuticals EK-003. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un anticorps spécifique de la visfatine est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons sont déposés dans les puits et chaque molécule de visfatine se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un autre anticorps spécifique de la visfatine associé à la peroxydase de raifort est ajouté dans le puits. Après une période d'incubation et un lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat contenant du TMB est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité de visfatine liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé par ajout d'acide chlorhydrique et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 450 nm.

### 6.4.2. Caractéristiques du test

La valeur moyenne mesurée dans le plasma chez des sujets obèses était de  $37 \pm 1$  pg/mL. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 1,85 pg/mL. La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 34.

**Tableau 34. Linéarité du kit Phoenix Pharmaceuticals EK-003 pour évaluer la visfatine.**

Dilution	Moyenne estimée en %
1 : 2	88,7
1 : 4	89,5
1 : 8	127,6
1 : 16	139

## 6.5. MESURE DE LA LIPOCALINE

### 6.5.1. L'ELISA sandwich

L'ELISA R&D Quantikine de la lipocaline-2 est un test permettant de mesurer la lipocaline-2 humaine notamment dans le sérum et le plasma. Ce test est basé sur une technique ELISA sandwich dans laquelle un anticorps monoclonal spécifique de la lipocaline-2 est fixé dans une microplaque. Les standards et les échantillons sont déposés dans les puits et chaque molécule de lipocaline-2 se lie avec l'anticorps immobilisé. Après lavage de toutes les substances non liées, un anticorps polyclonal spécifique de la lipocaline-2 associé à la peroxydase de raifort est ajouté dans le puits. Après une période d'incubation et un lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe proportionnellement à la quantité de

lipocaline-2 liée à l'étape initiale. Le développement de la couleur est ensuite stoppé et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 450 nm.

### 6.5.2. Caractéristiques du test

Les valeurs mesurées dans le plasma chez des sujets sains fournies par le kit sont de  $94 \pm 28,7$  ng/mL (min 36 – max 149). La précision intra-essai et la précision inter-essai fournies par le kit sont présentées dans le Tableau 35. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,012 ng/mL (min 0,003 – max 0,04). La linéarité de ce test est présentée dans le Tableau 36.

**Tableau 35. Précisions intra-essai et inter-essai du kit R&D Quantikine DLCN20 pour évaluer la lipocaline-2.**

Echantillon	Intra-essai (n=20)		Inter-essai (n=40)	
	Moyenne $\pm$ ET (ng/mL)	CV (%)	Moyenne $\pm$ ET (ng/mL)	CV (%)
1	$1,14 \pm 0,041$	3,6 %	$1,05 \pm 0,083$	7,9 %
2	$3,45 \pm 0,107$	3,1 %	$3,37 \pm 0,204$	6,1 %
3	$7,54 \pm 0,334$	4,4 %	$6,92 \pm 0,387$	5,6 %

**Tableau 36. Linéarité du kit R&D Quantikine DLCN20 pour évaluer la lipocaline-2.**

Dilution	Moyenne estimée en % (min-max)
1 : 2	104 (102 – 106)
1 : 4	107 (104 – 110)
1 : 8	111 (107 – 116)
1 : 16	109 (103 – 113)

## 7. LES MARQUEURS PLASMATIQUES ET TISSULAIRES DU STRESS OXYDATIF (ETUDE LIPOX)

---

### 7.1. MESURES PLASMATIQUES

La barrière antioxydante plasmatique ainsi que les métabolites réactifs de l'oxygène ont été mesurés sur des échantillons de plasma prélevés à jeun et après un repas servi 4 h après les premiers prélèvements.

#### 7.1.1. Mesure de l'efficacité de la barrière antioxydante

Le kit Diacron Oxy absorbent test a été utilisé pour ce dosage. Il s'agit d'un test colorimétrique qui évalue le pouvoir antioxydant de la barrière plasmatique en mesurant la capacité de cette barrière à s'opposer à l'action oxydante massive de l'acide hypochloreux (HClO). L'échantillon de plasma est soumis à une solution contenant suffisamment de HClO pour que la barrière antioxydante plasmatique soit dépassée. Le plasma va lutter contre une partie de ce HClO. La quantité de HClO restante est inversement proportionnelle à la capacité de défense du plasma. Pour mesurer cette quantité, un alkyl substitué d'une amine aromatique (A-NH<sub>2</sub>) solubilisé dans une solution de chromogène est ajouté. Cette amine est oxydée par le HClO et transformée en un composé de couleur rose. Plus la couleur rose est intense, plus l'amine a été oxydée et plus il y avait d'HClO restant.

Les échantillons de plasma sont répartis dans une plaque 96 puits en même temps que le blanc et le standard. Le standard a une concentration en HClO de 220 µmol/mL. L'absorbance est mesurée par un lecteur de plaque à 490 nm.

Le résultat du test est donné en µmol/mL par la formule suivante :

$$[HClO] = \frac{(Absorbance\ blanc - Absorbance\ échantillon)}{(Absorbance\ blanc - Absorbance\ standard)} \times concentration\ du\ standard$$

Les valeurs données par le kit sont présentées dans le Tableau 37.

**Tableau 37. Degrés d'efficacité de la barrière antioxydante associés aux valeurs de concentration d'acide hypochloreux mesurées.**

[HClO] µmol/mL	Degré d'efficacité de la barrière antioxydante
> 350	Valeur normale
350 – 320	Petite réduction
319 – 280	Réduction modérée
279 – 250	Forte réduction
< 250	Très forte réduction

Dans la littérature, les valeurs de ce test sont dispersées. Trotti *et al.* [175] en mesurant le HClO chez des sujets alcooliques ont trouvé des valeurs plasmatiques normales de concentration de HClO (360 à 369 µmol/mL). Coaccioli *et al.* [176] ont rapporté des valeurs correspondant à des réductions fortes à très fortes de la barrière antioxydante, que ce soit pour des sujets sains (259 µmol/mL en moyenne) ou des sujets atteints du VIH (218 µmol/mL en moyenne).

### 7.1.2. Mesure des métabolites réactifs de l'oxygène

Le kit Diacron d-ROMs test a été utilisé pour ce dosage. Il s'agit d'un test colorimétrique de détection des métabolites réactifs de l'oxygène (ROMs) dans le sérum ou le plasma. Les radicaux libres oxydent des molécules organiques à cause de leur grande réactivité. Ceci génère les ROMs. Ces ROMs sont également des oxydants mais ils sont plus stables que les radicaux libres et ainsi plus faciles à mesurer. Ce test mesure principalement les hydroperoxydes (ROOH) en présence de fer. Les ROMs d'un prélèvement biologique en présence de fer génèrent des radicaux alkoxy ( $R-O^\bullet$ ) et peroxy ( $R-OO^\bullet$ ) à partir de la réaction de Fenton. Ces radicaux formés sont capables d'oxyder un alkyl substitué d'une amine aromatique (A-NH<sub>2</sub>) solubilisé dans une solution de chromogène. L'oxydation de cette amine provoque une coloration rose. Cette coloration est quantifiée par photométrie. L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de ROMs selon la loi de Beer-Lambert. Cavalleri *et al.* [177] ont montré que la congélation des échantillons n'influe pas sur les résultats de ce test.

Les échantillons de plasma sont répartis dans une plaque 96 puits en même temps que le blanc et le standard. Le standard a une concentration de 300 CARR U. L'absorbance est mesurée par un lecteur de plaque à 490 nm.

Les résultats du test ont été exprimés en unités Carratelli (CARR U). Cette unité est égale à la moyenne des différences d'absorbance enregistrées à 1, 2 et 3 min divisée par un facteur de correction F. Ce facteur de correction dépend de la valeur de standard obtenue. Les résultats du test en CARR U sont donnés par la formule suivante :

$$CARR U = \frac{Absorbance \text{ échantillon}}{Absorbance \text{ standard}} \times concentration \text{ du standard}$$

Cette valeur en CARR U peut être convertie en ROMs par le rapport suivant :  
1 CARR U = 0,08 mg H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/dL.

Les valeurs données par le kit sont présentées dans le Tableau 38.

**Tableau 38. Correspondance entre les valeurs du test Diacron d-ROMs pour évaluer les métabolites réactifs de l'oxygène.**

ROMs (CARR U)	ROMs (mg H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> /dL)	Sévérité du stress oxydatif
250 – 300	20,08 – 24,00	Valeur normale
300 – 320	24,08 – 25,60	Valeur limite
321 – 340	25,68 – 27,20	Faible niveau de stress oxydatif
341 – 400	27,28 – 32,00	Niveau moyen de stress oxydatif
401 – 500	32,08 – 40,00	Niveau élevé de stress oxydatif
> 500	> 40,00	Niveau très élevé de stress oxydatif

Les auteurs qui ont utilisé ce kit ont trouvé des valeurs dispersées. Par exemple, Banfi *et al.* [178] qui ont dosé les ROMs sur des échantillons issus de sujets contrôles et footballeurs présentent des valeurs de ROMs plus faibles que les valeurs normales du kit : 232 CARR U en moyenne chez les footballeurs et 220 CARR U chez les sujets contrôles. Trotti *et al.* [175] rapportent des valeurs conformes au kit (250 CARR U en moyenne pour des sujets contrôles et 328 pour des sujets alcooliques).

### 7.1.3. Mesure de la 8-OHdG

#### 7.1.3.1. L'ELISA compétitif

La 8-OHdG a été mesurée par le kit Stressgen EKS 350. Ce test est basé sur une technique ELISA compétitive dans laquelle de la 8-OHdG est fixée dans une microplaque. L'échantillon contenant la 8-OHdG à doser puis un anticorps monoclonal sont ajoutés dans chaque puits. Pendant une période d'incubation, cet anticorps se fixe soit sur la 8-OHdG présente initialement dans l'échantillon, soit sur celle fixée dans la plaque. Ainsi, la 8-OHdG fixée dans le puits est en compétition avec celle de l'échantillon vis à vis de leur anticorps monoclonal spécifique. Plus la quantité de 8-OHdG présente dans l'échantillon est importante, plus la quantité d'anticorps fixé sur la 8-OHdG de la plaque est faible. Après lavage des complexes antigène-anticorps non fixés à la plaque et de l'antigène en excès, un anticorps anti-Immunoglobuline G (IgG) conjugué à la peroxydase de raifort est ensuite ajouté. Cet anticorps se fixe sur l'anticorps lié à la 8-OHdG fixée dans le puits. Après une période d'incubation et un lavage pour retirer une nouvelle fois toutes les substances non liées, une solution de substrat contenant du TMB est ajoutée à chaque puits et une couleur se développe de façon inversement proportionnelle à la concentration de 8-OHdG présente dans l'échantillon. Le développement de la couleur est ensuite stoppé par de l'acide et son intensité est mesurée dans un lecteur de plaque à une longueur d'onde de 450 nm, Figure 27.

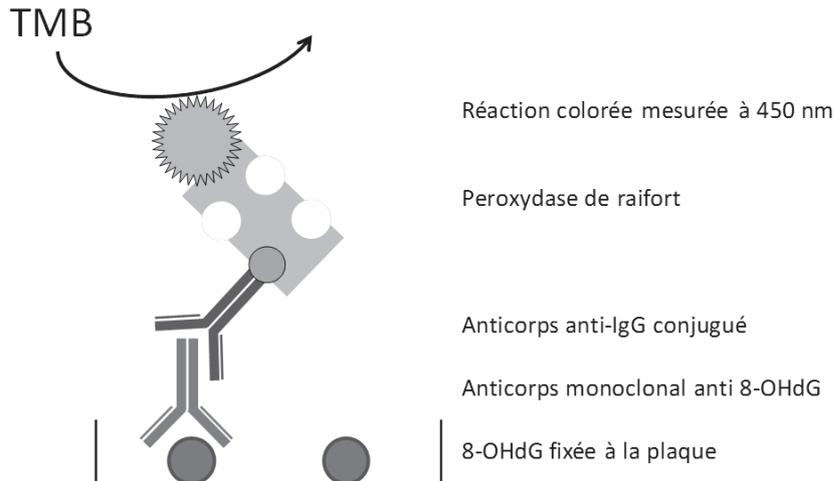


Figure 27. Principe du test ELISA compétitif effectué pour doser la 8-OHdG dans le plasma.

### 7.1.3.2. Caractéristiques du test

La précision intra-essai fournie par le kit a un CV < 10 % tout comme la précision inter-essai. La sensibilité du test évaluée par la dose minimale détectable est en moyenne de 0,59 ng/mL. La courbe standard a une gamme de 0,94 à 60 ng/mL.

## 7.2. MESURES TISSULAIRES

### 7.2.1. Les MDA-TBARS

Le kit Cell Biolabs STA 330 a été utilisé pour doser le MDA à partir de sa liaison avec le TBA dans le muscle et dans le tissu adipeux. Comme l'hémoglobine interfère avec le test, le sang a dû être complètement retiré des biopsies. Pour cela, les prélèvements de tissu ont été mis dans du tampon phosphate salin (PBS) contenant du BHT (butylated hydroxytoluene), un antioxydant, à une concentration de 50 à 100 mg/mL. Après centrifugation, le surnageant a été prélevé et utilisé directement pour le dosage.

Le surnageant contenant le MDA à doser est placé dans un tampon de lyse puis incubé. Le TBA est ensuite ajouté puis une incubation d'une heure à 95°C est effectuée afin de favoriser la fixation du MDA de l'échantillon sur le TBA. Après l'incubation, les tubes sont centrifugés et le surnageant placé dans une plaque 96 puits. La quantité de MDA-TBA est mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 532 nm.

### 7.2.2. Les protéines carbonylées

Le kit Cell Biolabs STA 315 a été utilisé pour doser les protéines carbonylées dans le muscle.

Avant l'utilisation de ce kit, les protéines ont été extraites du tissu musculaire grâce au Bradford. Pour cela, un morceau de biopsie a été broyé dans du PBS pour obtenir une

concentration moyenne de 50 mg/mL. Cette solution a été ajoutée à du Bradford dilué 4 fois. Le Bradford contient du bleu de Coomassie qui change de couleur après liaison avec les acides aminés. Ce changement de couleur a été déterminé par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 595 nm. Après le dosage, la concentration des protéines a été ramenée à 1 mg/mL en ajoutant un volume de PBS dépendant de la valeur de protéine mesurée.

La solution contenant du 2,4-dinitrophénylhydrazine (DNPH) est ensuite ajoutée à l'échantillon de protéines puis une incubation est effectuée. Le DNPH se fixe sur les protéines carbonylées spécifiquement. Ces protéines sont ensuite précipitées par centrifugation grâce à l'acide tricarboxylique ajouté. Le surnageant est éliminé et les colonnes lavées 5 fois avec une solution éthanol/éthyle acétate. Le culot est ensuite remis en suspension dans une solution de solubilisation de la protéine, puis centrifugé pour supprimer tous les résidus. La quantité de protéines carbonylées est mesurée par spectrophotométrie à 450 nm.

## 8. METHODES D'ANALYSE DES RESULTATS ET STATISTIQUES

---

Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS V9.2 à partir de données rassemblées dans des classeurs Excel. Le seuil de significativité a été fixé à 5 % pour les différentes analyses. La normalité des données a été testée. En cas de variables non normales, elles ont été transformées en log ou des tests non paramétriques ont été utilisés.

Les résultats sont séparés en deux grandes parties. La première concerne la validation de l'estimation de la DEAP par l'Actiheart. La seconde traite des effets de l'AP sur l'adiponectine.

### 8.1. VALIDATION DES DONNEES D'ESTIMATION DE LA DEAP PAR L'ACTIHEART

La validation de l'Actiheart est composée de deux parties. La première concerne la comparaison des estimations de DEAP de l'Actiheart en conditions de vie libre avec celle de l'EDM. Cette partie présente certains résultats de l'étude LIPOX. La seconde est basée sur la comparaison des estimations de DEAP de l'Actiheart en laboratoire avec celle issue d'une technique de calorimétrie indirecte à circuit ouvert. Ces données sont celles issues de l'étude SVELTE.

#### 8.1.1. Comparaison de l'Actiheart avec l'eau doublement marquée en conditions de vie libre sur 10 jours (étude LIPOX)

##### 8.1.1.1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques anthropométriques (âge, taille, poids, IMC, pourcentage de masse grasse), physiologiques (FC de sommeil et  $VO_2\text{max}$ ) et énergétiques (NAP, DER, DET et DEAP mesurés par EDM) des sujets ont été analysées en basal par ANOVA entre les groupes actif, sédentaire de poids normal et sédentaire en surpoids. Les données sont présentées avec leur moyenne  $\pm$  leur écart-type pour chaque groupe et pour la population totale.

La variation de ces mêmes caractéristiques (sauf l'âge et la taille) avec l'intervention a été analysée par des tests de Student pour échantillons appariés pour chaque groupe.

##### 8.1.1.2. Les modèles de calcul utilisés

La valeur de DEAP issue de l'EDM a été prise comme mesure de référence pour valider les estimations de DEAP de l'Actiheart. Plusieurs modèles d'estimation de la DEAP avec l'Actiheart ont été utilisés et sont regroupés dans le Tableau 39. Les estimations de DEAP issues des différents modèles de l'Actiheart ont été comparées avec celle de l'EDM

avant l'intervention. Les variations de DEAP induites par l'intervention ont également été comparées.

**Tableau 39. Les différentes équations d'estimation de la DEAP par l'Actiheart utilisées dans les analyses en comparaison avec l'eau doublement marquée.**

Equation	Données d'Actiheart	Option Stress	Valeurs
<i>Equations de groupe :</i>			
G_JAP07_FC	FC	Non	Basales
G_JAP07_cpm	Accélérométrie	Non	Basales
G_JAP07	FC + accélérométrie	Non	Basales
G_JAP07_stress	FC + accélérométrie	Oui	Basales et deltas
G_Brage1	FC + accélérométrie	Non	Basales
G_Brage1_stress	FC + accélérométrie	Oui	Basales
G_Brage2	FC + accélérométrie	Non	Basales
G_Brage2_stress	FC + accélérométrie	Oui	Basales
<i>Individualisation :</i>			
I_Quad_FC	FC	Non	Basales
I_Quad	FC + accélérométrie	Non	Basales
I_Quad_stress	FC + accélérométrie	Oui	Basales et deltas

#### 8.1.1.2.1. Analyse des données basales

Dans un premier temps, la combinaison des valeurs de FC et d'accélérométrie pour estimer la DEAP a été comparée avec chaque paramètre isolé. Pour ce faire, les estimations de DEAP des algorithmes utilisant le modèle branché ont été comparées avec celles de la FC et de l'accélérométrie séparément pour les mêmes algorithmes. Elles ont également été comparées avec l'estimation de DEAP du RT3.

Dans un second temps, les différents modèles utilisant la combinaison de la FC et de l'accélérométrie ont été comparés. Dans cette partie, le modèle d'équations de groupe le plus précis a été distingué puis comparé avec le modèle individualisé. La prise en compte ou non du stress dans les calculs a également été étudiée.

#### 8.1.1.2.2. Analyse des données avant et après intervention

Une fois l'analyse basale effectuée, les données de DEAP des équations de G\_JAP07\_stress et de I\_Quad\_stress ont été converties en valeurs delta (différence entre la mesure pré-intervention et la mesure post-intervention) pour être comparées avec la valeur delta de DEAP issue de l'EDM.

### 8.1.1.3. Les analyses statistiques effectuées

Les différentes analyses comparatives entre la DEAP estimée par les modèles de l'Actiheart et celle de l'EDM ont été effectuées sur les valeurs basales et sur la différence entre la valeur pré-intervention et la valeur post-intervention.

Les coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés. Lorsque les données ne suivaient pas une loi normale les coefficients de corrélation non paramétriques de Kendall ou Spearman ont été utilisés.

Un modèle mixte a été effectué pour attester d'une possible différence entre la mesure de DEAP par l'EDM et la DEAP calculée à partir de l'Actiheart. Dans ce modèle les deux variables ont été comparées sans ajustement.

Des graphiques présentant les données de DEAP de l'Actiheart en fonction de celles de l'EDM ont été tracés pour les modèles G\_JAP07\_stres et I\_Quad\_stress à l'aide d'Excel. Sur ces graphiques figurent la droite de régression linéaire ainsi que le  $R^2$  associé.

Afin de juger de la validité de l'Actiheart par rapport à l'EDM, le coefficient de corrélation intra classe (entre l'appareil et la méthode de référence, ICC) au niveau individuel a été estimé [179]. L'ICC est le rapport entre la variabilité inter-sujets et la variabilité totale. Plus celui-ci est proche de 1, moins la variabilité de la mesure est due à des différences inter-méthodes.

Une analyse graphique par Bland-Altman a également été effectuée pour les modèles G\_JAP07\_FC, G\_JAP07\_cpm, G\_JAP07, G\_JAP07\_stress et I\_Quad\_stress et celui du RT3. La différence entre l'estimation de la DEAP de l'Actiheart (ou celle du RT3) et celle de l'EDM y est présentée en fonction de la moyenne des deux mesures. Les limites de concordance ont été fixées à la moyenne des différences plus ou moins deux fois son écart-type. Une droite de régression a été tracée sur chaque graphique de Bland-Altman.

La RMSE (Root mean square error) est la racine carrée du carré moyen des erreurs, c'est-à-dire la racine carrée de la moyenne des carrés des écarts entre la prévision et l'observation. La MAPE (Mean absolute percentage error) est l'erreur absolue moyenne en pourcentage, c'est-à-dire la moyenne en pourcentage des écarts en valeur absolue par rapport aux valeurs observées. La RMSE et la MAPE ont été évaluées à partir de chaque graphique de Bland-Altman.

Des tests de Student pour échantillons appariés ont été effectués pour comparer le nombre de minutes passées dans la journée à certaines intensités en METs estimés par le modèle de groupe G\_JAP07 et le modèle individualisé I\_Quad. Ces analyses ont été effectuées en basal pour la population totale et au sein de chaque groupe.

## 8.1.2. Validation des données d'estimation de la DEAP par Actiheart en comparaison avec la calorimétrie indirecte pour une série d'épreuve (étude SVELTE)

### 8.1.2.1. Description de la population étudiée

Les caractéristiques (âge, poids, IMC, pourcentage de masse grasse, FC de sommeil, VO<sub>2</sub>max estimée par le steptest et DER) des sujets sont présentées avec leur moyenne  $\pm$  leur écart-type pour la population totale. Aucune séparation en sous-groupe n'a été effectuée.

### 8.1.2.2. Les variables utilisées

Dans l'étude SVELTE, les sujets ont effectué une série d'AP. Pour chaque activité, la dépense énergétique qui lui est associée a été mesurée par un système ouvert de calorimétrie indirecte et estimée par différents modèles avec l'Actiheart. Deux approches ont été effectuées. La première a été d'analyser l'adéquation entre la calorimétrie indirecte et l'Actiheart toutes activités confondues. La seconde a été de l'analyser pour chaque activité séparément.

### 8.1.2.3. Les modèles de calcul utilisés

Les modèles de calcul de DEAP estimée par l'Actiheart sont présentés dans le Tableau 40.

Dans un premier temps, l'équation de groupe G\_JAP07\_stress et celle du RT3 ont été comparées avec la calorimétrie indirecte pour chaque activité. Afin de montrer l'intérêt de l'individualisation des équations par rapport aux équations de groupe, la DEAP issue d'un modèle individualisé par un steptest a été comparée avec celle de la calorimétrie indirecte.

**Tableau 40. Les différentes équations de calcul de la dépense énergétique liée à l'activité physique de l'Actiheart utilisées dans les analyses en comparaison avec la calorimétrie indirecte.**

Equation	Donnée d'Actiheart	Option Stress
<i>Equations de groupe :</i>		
G_JAP07_stress	FC + accélérométrie	Oui
<i>Individualisation :</i>		
I_Step	FC + accélérométrie	non
I_Step_stress	FC + accélérométrie	oui

### 8.1.2.4. Les analyses statistiques effectuées

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SAS 9.2. Les dépenses énergétiques calculées ont été moyennées par sujet en J/min/kg. Elles sont présentées sous la forme moyenne  $\pm$  écart-type. Dans le cadre d'une comparaison par activité entre méthodes de calculs de la dépense énergétique, l'intensité de la liaison entre les méthodes a

été évaluée par les coefficients de corrélation de Pearson et de Spearman ainsi que par un modèle de régression linéaire généralisé. Les résultats étant similaires et les variables étant normales, seules les corrélations de Pearson sont présentées.

La RMSE a été calculée. L'analyse graphique de Bland-Altman a été utilisée pour comparer les méthodes entre elles [180]. La différence entre l'estimation de la DEAP de l'Actiheart (ou celle du RT3) et celle de la calorimétrie indirecte y est présentée en fonction de la moyenne des deux mesures. Pour déterminer des différences entre l'estimation des mesures avec l'appareil et la méthode de référence, des tests de Student pour échantillons appariés ont été réalisés. La significativité statistique a été fixée *a priori* à  $p \leq 0,05$ .

En conditions de laboratoire, la DEAP étant peu variable entre les sujets pour une activité standardisée donnée, la variabilité de la dépense énergétique est très faible, conduisant à une sous-estimation des corrélations inter-méthodes et rend les résultats peu interprétables. Afin de modéliser la corrélation sur l'ensemble des données, il a fallu tenir compte du caractère répété des données. Pour cela un modèle mixte linéaire a été estimé [181, 182]. La méthode de calcul de la dépense énergétique et l'activité ont été modélisées en tant qu'effets fixes et les sujets en tant qu'effets aléatoires tout en tenant compte du caractère répété des mesures sur les activités. Dans ce modèle, la matrice de covariance entre les mesures (pour une activité donnée) est supposée de type « compound symmetry ».

## **8.2. ANALYSES STATISTIQUES DES DONNEES BIOLOGIQUES DE L'ETUDE DE L'ADIPONECTINE**

### **8.2.1. Description de la population étudiée**

Les caractéristiques anthropométriques (âge, taille, poids, IMC, masse grasse en kilogrammes et en pourcentage), physiologiques ( $VO_2\max$ ), énergétiques (NAP, DER, DET et DEAP mesurés par EDM) et biologiques (glycémie, insulinémie, cholestérolémie et triglycéridémie basales et sur la journée) ont été analysées en basal par ANOVA entre les groupes actif, sédentaire de poids normal et sédentaire en surpoids. Seules les différences entre les valeurs des sujets actifs et sédentaires de poids normal ou entre les valeurs des sujets sédentaires de poids normal ou en surpoids sont présentées. Les données sont présentées avec leur moyenne  $\pm$  leur écart-type pour chaque groupe et pour la population totale.

### **8.2.2. Adiponectine plasmatique et tissulaire**

#### **8.2.2.1. Analyse des données basales**

Les valeurs mesurées d'adiponectine totale et de ses différentes isoformes dans le plasma ont été comparées par ANOVA entre les groupes actifs de poids normal et sédentaires de poids normal d'une part et entre les groupes sédentaires de poids normal et

sédentaires en surpoids d'autre part. Cette même analyse a été effectuée pour l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux et celle des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 dans le muscle.

#### 8.2.2.2. Analyse des données avant et après intervention

Les variations des différentes mesures de l'adiponectine, de ses isoformes et de ses récepteurs avec l'intervention ont été comparées pour chaque groupe par des tests de Student pour échantillons appariés et exprimées en deltas (la valeur post-intervention moins la valeur pré-intervention).

#### **8.2.3. Corrélations entre l'adiponectine et l'activité physique**

Des corrélations ont été effectuées entre les différentes mesures d'adiponectine, de ses isoformes et de ses récepteurs, d'un côté, et la DEAP ou la VO<sub>2</sub>max, de l'autre côté, avant intervention et en deltas. Ces corrélations ont également été ajustées sur l'IMC ou la masse grasse. Un exemple de corrélation avant intervention (adiponectine HMW et DEAP) et en delta (adiponectine HMW et VO<sub>2</sub>max) a été tracé. Toutes les corrélations sont présentées avec leur bêta et leur significativité.

#### **8.2.4. Corrélations entre l'adiponectine et les paramètres sanguins ou tissulaires dosés**

Des corrélations ont été effectuées entre les différentes mesures d'adiponectine, de ses isoformes et de ses récepteurs et la glycémie, l'insuline, le cholestérol et les triglycérides avant intervention ou alors en deltas. D'autres corrélations ont été faites avec les marqueurs de l'inflammation, ceux du stress oxydatif et l'expression des différents gènes impliqués dans le métabolisme. Toutes les corrélations sont présentées avec leur bêta et leur significativité.

## 9. RESUME DES DEUX PROTOCOLES DE RECHERCHE

Les protocoles LIPOX et SVELTE sont résumés dans le Tableau 41.

**Tableau 41. Résumé des protocoles de recherche LIPOX et SVELTE**

	LIPOX	SVELTE
Nombre de sujets	36	59
Groupes considérés	Actifs de poids normal, sédentaires de poids normal et sédentaires en surpoids	Aucun
Caractéristiques des sujets	Poids normal ou surpoids	Poids normal, surpoids et obésité
Niveau d'activité physique	Actifs ou sédentaires	Actifs et sédentaires
Intervention	Oui	Non
Condition de mesure	Vie libre	Laboratoire
Méthode de référence de dépense énergétique	Eau doublement marquée	Calorimétrie indirecte en système ouvert non ventilé
Mesure DER	Calorimétrie indirecte avec canopy	Calorimétrie indirecte en système ouvert non ventilé
Test d'effort	Bicyclette avec calorimétrie indirecte	Steptest avec Actiheart
Appareils portés	Actiheart et RT3	Actiheart, RT3 et MotionPOD
Modèles d'Actiheart utilisés	G_JAP07, G_Brage1, G_Brage2, G_JAP07_FC, G_JAP07_cpm, G_JAP07_stress, G_Brage1_stress, G_Brage2_stress, I_Quad, I_Quad_FC, I_Quad_stress	G_JAP07 et I_Step
Prélèvements	Sang, urine, biopsie de muscle vaste externe et de tissu adipeux sous-cutané abdominal	Aucun
-----		
Marqueurs dosés :		
-----		
Adiponectine	Totale, HMW, MMW, LMW, expression dans le tissu adipeux, expression d'AdipoR1 et AdipoR2 dans le muscle	
Paramètre métaboliques	Glucose, insuline, triglycérides, cholestérol	
Inflammation	sTNF R1, IL-1 $\beta$ , IL-6, visfatine, lipocaline	
Stress oxydatif plasmatique	Pouvoir antioxydant de la barrière plasmatique, métabolites réactifs de l'oxygène, 8-OHdG	
Stress oxydatif tissulaire	MDA-TBARS, protéines carbonylées	
Expression des gènes	ACC2, bHLHB2, bHLHB3, CPT1, FOXO1, FOXO3a, MYOD1, MYOG, PGC1 $\alpha$ , PRKAA2, PPAR $\beta$ , SPTLC1, SPTLC2, SREBP1c, UCP3	

# CHAPITRE 4 :

# RESULTATS



# 1. MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE AVEC L'ACTIHEART

---

## 1.1. VALIDATION DES DONNEES D'ESTIMATION DE LA DEPENSE ENERGETIQUE PAR L'ACTIHEART EN COMPARAISON AVEC L'EAU DOUBLEMENT MARQUEE SUR 10 JOURS (ETUDE LIPOX)

### 1.1.1. Descriptif des sujets

L'enregistrement Actiheart basal d'un sujet actif était trop bruité pour permettre son inclusion dans l'étude de validation de l'appareil. Les résultats présentés concernent 11 sujets actifs, 12 sujets sédentaires de poids normal et 12 sujets sédentaires en surpoids.

Les différentes caractéristiques des 35 sujets de l'étude LIPOX inclus dans les analyses sont présentées dans le Tableau 42. En accord avec les critères d'inclusion de l'étude, l'IMC et le poids des sujets en surpoids étaient plus élevés que ceux des sujets de poids normal ( $p < 0,0001$ ), de même que le pourcentage de masse grasse ( $p = 0,0002$ ). Les sujets actifs avaient une  $VO_2max$ , une DET, une DEAP et un NAP supérieurs aux sujets sédentaires ( $p = 0,0002$ ,  $p = 0,003$ ,  $p < 0,0001$ ,  $p < 0,0001$  respectivement). Leur pourcentage de masse grasse était en revanche plus faible, ce qui est normal pour ce type de population ( $p = 0,0003$ ). En dépit de l'absence de pratique d'activités modérées à intenses chez les sujets en surpoids, leur DET était supérieure à celle des sujets sédentaires de poids normal ( $p = 0,005$ ). Ceci peut s'expliquer par le fait que la DET ne soit pas exprimée en kilogrammes. Rapportée au poids, leur DER et leur  $VO_2max$  étaient plus faibles que celles des sujets sédentaires de poids normal ( $p = 0,0009$  et  $p = 0,0008$  respectivement).

**Tableau 42. Caractéristiques des sujets inclus dans les analyses (moyenne ± écart-type). \* : différence significative entre la valeur des sujets actifs de poids normal et sédentaires de poids normal. † : différence significative entre la valeur des sujets sédentaires de poids normal et sédentaires en surpoids. \* ou † : 0,05 < p < 0,01 ; \*\* ou †† : 0,01 < p < 0,001 ; \*\*\* ou ††† : p < 0,001.**

	Total n=35	Actifs minces n=11	Sédentaires minces n=12	Sédentaires en surpoids n=12
Age (années)	27,6 ± 6,5	24,2 ± 4,1	28,3 ± 9,4	29,8 ± 5,3
Poids (kg)	82,3 ± 14,4	72,1 ± 7,6	76,0 ± 9,0	97,8 ± 9,8†††
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	25,2 ± 4	22,4 ± 1,6	22,8 ± 2,0	30,1 ± 1,8†††
Masse grasse (%)	18,5 ± 6,5	13,4 ± 2,9	15,7 ± 4,6***	25,9 ± 2,6†††
FC sommeil (bpm)	52,2 ± 5,7	47,7 ± 5,1	53,7 ± 4,6	54,9 ± 4,9
VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg)	40,2 ± 9,1	49,7 ± 5,9	40,2 ± 5,7***	31,6 ± 4,2†††
DET (MJ/j)	12,8 ± 2,2	13,8 ± 1,7	11,0 ± 1,6**	13,6 ± 2,2††
DER (kJ/j/kg)	58,3 ± 5,8	61,4 ± 3,7	60,6 ± 6,0	53,2 ± 3,3†††
DEAP (kJ/j/kg)	58,1 ± 23,7	84,5 ± 18,9	44,1 ± 16,2***	47,8 ± 10,8
NAP	1,9 ± 0,3	2,2 ± 0,2	1,7 ± 0,2***	1,8 ± 0,2

### 1.1.2. Données enregistrées par l'Actiheart et le RT3

Les analyses basales de la DEAP ont été effectuées chez 35 sujets pour lesquels au moins 3 j valides ont pu être analysés. Parmi les 35 sujets, 28 d'entre eux avaient au moins 6 j d'enregistrement valides. Les données sont présentées dans le Tableau 43. En moyenne, 6,7 ± 0,8 j ont été analysés par sujet, dont seulement 2,1 ± 1,9 % des données étaient manquantes.

Concernant l'accéléromètre RT3, le nombre de jours disponibles pour les analyses était en moyenne de 8,8 ± 2,5 j. 26 sujets avaient plus de 7 j valides, dans ce cas, seulement 7 j ont été retenus.

**Tableau 43. Qualité des données enregistrées en basal par l'Actiheart et le RT3.**

	Total n=35	Actifs minces n=11	Sédentaires minces n=12	Sédentaires en surpoids n=12
<b>Actiheart</b>				
Jours valides	6,7 ± 0,8	6,4 ± 1,3	6,8 ± 0,5	6,8 ± 0,6
Minutes d'éveil manquantes (%)	2,1 ± 1,9	3,2 ± 2,2	1,8 ± 1,7	1,4 ± 1,6
<b>RT3</b>				
Jours valides	8,8 ± 2,5	7,5 ± 2,4	9,7 ± 2,4	9,1 ± 2,4

### 1.1.3. DEAP estimée par l'Actiheart en basal chez tous les sujets

La présentation des différentes estimations de la DEAP sur la population totale est découpée en quatre parties.

Le choix du modèle combiné de groupe de référence fait l'objet du premier point. Dans un second temps, ce modèle de référence est comparé avec des modèles prenant en compte uniquement la FC ou l'accélérométrie de l'Actiheart et avec le RT3. L'intérêt de la prise en compte du stress dans les modèles fait l'objet de la troisième partie. Le dernier point concerne l'intérêt de l'individualisation des modèles.

### 1.1.3.1. Choix du modèle de groupe de référence

Les moyennes et les écarts-types des différents modèles de groupe de l'Actiheart pour estimer la DEAP ainsi que leur comparaison avec la technique de référence sont présentés dans le Tableau 44. Les ICC des modèles G\_JAP07 (0,47), G\_Brage1 (0,41) et G\_Brage2 (0,41) sont proches, de même que le r de Pearson (0,49 pour le modèle G\_JAP07 contre 0,42 pour les deux autres). Le modèle G\_JAP07 explique 24 % de la variance de l'EDM contre 18 % pour les deux modèles de Brage. De plus, l'écart moyen entre la valeur de DEAP estimée par l'Actiheart et par l'EDM est légèrement plus faible pour le modèle G\_JAP07 (7,4 kJ/j/kg contre 15,4 pour le modèle G\_Brage1 et 18,3 pour le modèle G\_Brage2).

Le modèle G\_JAP07 apparaît ainsi légèrement plus précis. Ce modèle étant le modèle par défaut de la dernière version (V4) du logiciel constructeur, il a été choisi comme modèle de groupe de référence pour les analyses.

**Tableau 44. Estimation de la DEAP en basal par les différents modèles de groupe combinés de l'Actiheart pour la population totale (35 sujets).**

Modèle	Moy. ± ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	Biais (moy. ± ET) (kJ/j/kg)
EDM	58,1 ± 23,7					
G_JAP07	65,5 ± 29,8	0,47	0,49	0,003	0,24	7,4 ± 27,6
G_Brage1	73,5 ± 19,9	0,41	0,42	0,01	0,18	15,4 ± 23,7
G_Brage2	76,4 ± 19,8	0,41	0,42	0,01	0,18	18,3 ± 23,7

### 1.1.3.2. Intérêt de la combinaison de la fréquence cardiaque et de l'accélérométrie par rapport à l'utilisation de ces techniques seules dans les modèles de groupe

D'après le Tableau 45, l'ICC du modèles G\_JAP07\_FC (0,24) est plus faible que celui des modèles G\_JAP07 (0,47) et G\_JAP07\_cpm (0,45). Les graphiques de Bland-Altman (Figure 28) montrent également que ce modèle basé sur la FC a un écart-type plus important et une moyenne des différences avec l'EDM plus éloignée de 0. La FC utilisée seule avec une équation de groupe n'est pas un modèle précis.

Le modèle d'accélérométrie de l'Actiheart présente un r de Pearson plus élevé que le modèle combiné (0,6 contre 0,49) ou le RT3 (0,47) et une valeur de RMSE plus faible. Le Bland-Altman (Figure 28) met en évidence ses limites. La valeur de la DEAP estimée par l'accélérométrie est en moyenne sous-estimée de 27,9 kJ/j/kg. De plus, les points sont

alignés selon une droite de régression significative ( $R^2 = 0,54$  ;  $p < 0,0001$ ), ce qui implique que l'erreur de mesure est dépendante de la valeur mesurée. Ceci n'est pas le cas du modèle combiné G\_JAP07, pour lequel la valeur de DEAP est légèrement surestimée de 7,4 kJ/j/kg et les points sont alignés selon une droite de régression non significative ( $R^2 = 0,07$  ;  $p > 0,1$ ).

Pour le RT3 qui est composé d'un accéléromètre triaxial contrairement à l'Actiheart, son ICC est de 0,40. La valeur de DEAP estimée par le RT3 est en moyenne sous-estimée de 19,1 kJ/j/kg. Comme pour l'accéléromètre de l'Actiheart, les points sont alignés selon une droite de régression significative ( $R^2 = 0,29$  ;  $p < 0,0001$ ).

Le modèle combiné de groupe permet ainsi une meilleure estimation de la DEAP que le modèle issu de la FC, de l'accélérométrie uniaxiale ou du RT3.

**Tableau 45. Estimation de la DEAP en basal par un modèle combiné de l'Actiheart (G\_JAP07), par la fréquence cardiaque de l'Actiheart (G\_JAP07\_FC), par l'accélérométrie de l'Actiheart (G\_JAP07\_cpm) et par le RT3 pour la population totale (35 sujets).**

Modèle	Moy. ± ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	RMSE	MAPE	Biais (moy. ± ET) (kJ/j/kg)
EDM	58,1 ± 23,7							
G_JAP07_FC	104,6 ± 60,0	0,24	0,36	0,03	0,13	56,9	54,4	46,5 ± 56,1
G_JAP07_cpm	30,2 ± 10,9	0,45	0,60	< 0,0001	0,36	8,8	29,2	-27,9 ± 19,2
G_JAP07	65,5 ± 29,8	0,47	0,49	0,003	0,24	26,4	40,3	7,4 ± 27,6
RT3	39,7 ± 13,3	0,40	0,47	0,004	0,22	11,9	30,1	-19,1 ± 21,0

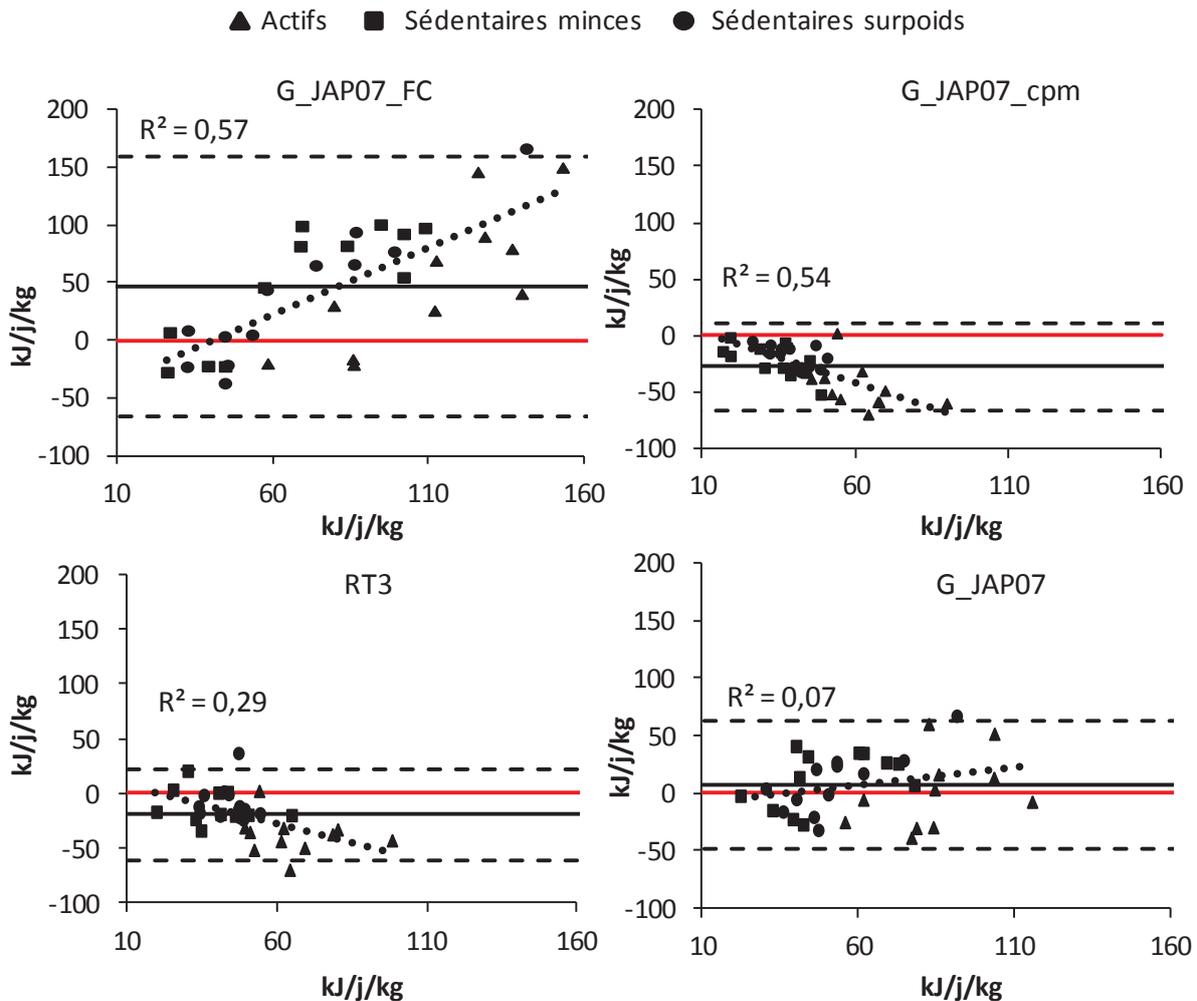


Figure 28. Graphiques de Bland-Altman du modèle de fréquence cardiaque (G\_JAP07\_FC) d'accélérométrie (G\_JAP07\_cpm), du RT3, et combiné (G\_JAP07). Les graphiques de Bland-Altman sont présentés avec en abscisses la moyenne entre l'estimation de la DEAP de l'Actiheart et celle de l'EDM et en ordonnées la différence entre les deux mesures (Actiheart – EDM).

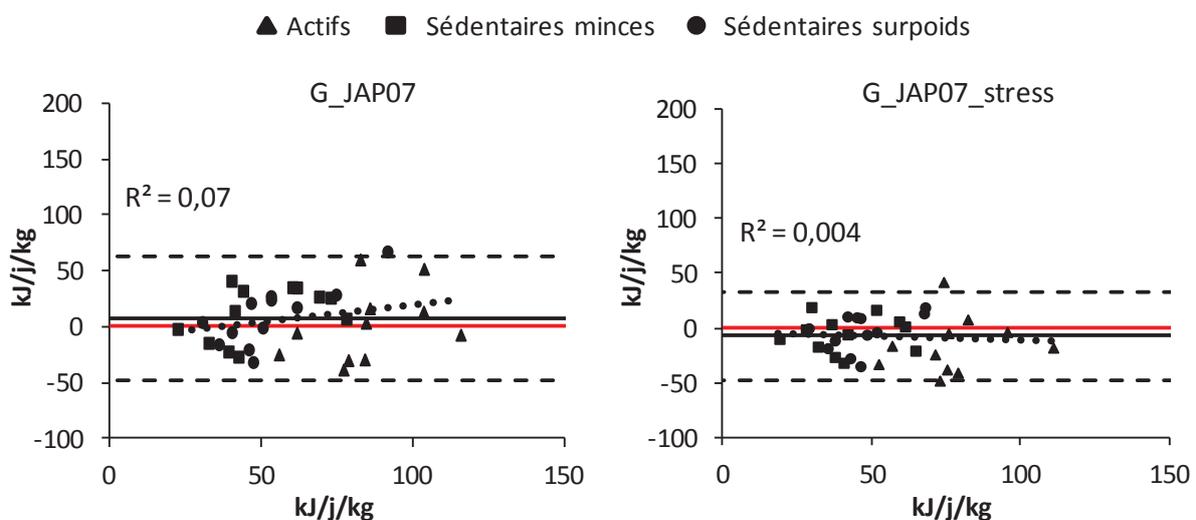
### 1.1.3.3. Intérêt de la prise en compte du stress dans les modèles de groupe combinés

Parmi les deux modèles combinés issus des calculs JAP07, le modèle G\_JAP07\_stress présente un ICC (0,62) et un r de Pearson (0,62) plus élevés que le modèle G\_JAP07 qui ne prend pas en compte le stress (ICC = 0,47 et r = 0,49), Tableau 46. Les graphiques de Bland-Altman de la Figure 29 montrent que le biais du modèle avec stress ou sans stress est équivalent. Par contre, l'écart-type des différences et le R<sup>2</sup> du Bland-Altman sont plus faibles pour le modèle avec stress. Bien que le modèle de référence du logiciel Actiheart V4 soit le modèle G\_JAP07, la prise en compte du stress dans ce modèle améliore les résultats. Ce modèle G\_JAP07\_stress est comparé avec les modèles individualisés par la suite.

La prise en compte du stress améliore également les autres modèles de groupe (G\_Brage1 et G\_Brage2) pour lesquels l'ICC augmente de 0,41 à 0,57 (Tableau 46).

**Tableau 46. Estimation de la DEAP en basal par les modèles combinés de l'Actiheart avec ou sans prise en compte du stress pour la population totale (35 sujets).**

Modèle	Moy. ± ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	Biais (moy. ± ET) (kJ/j/kg)
EDM	58,1 ± 23,7					
G_JAP07	65,5 ± 29,8	0,47	0,49	0,003	0,24	7,4 ± 27,6
G_JAP07_stress	50,5 ± 22,5	0,62	0,62	<0,0001	0,38	-7,6 ± 20,2
G_Brage1	73,5 ± 19,9	0,41	0,42	0,01	0,18	15,4 ± 23,7
G_Brage1_stress	56,3 ± 16,7	0,57	0,60	<0,0001	0,36	-1,8 ± 19,1
G_Brage2	76,4 ± 19,8	0,41	0,42	0,01	0,18	18,3 ± 23,7
G_Brage2_stress	58,4 ± 16,8	0,57	0,61	<0,0001	0,37	0,3 ± 19,0



**Figure 29. Graphiques de Bland-Altman des modèles de groupe combinés : G\_JAP07 et G\_JAP07\_stress. Les graphiques de Bland-Altman sont présentés avec en abscisses la moyenne entre l'estimation de la DEAP de l'Actiheart et celle de l'EDM et en ordonnées la différence entre les deux mesures (Actiheart – EDM).**

#### 1.1.3.4. Intérêt de l'individualisation pour le calcul de la DEAP

##### 1.1.3.4.1. *En population totale*

Le modèle I\_Quad a trois variantes propres : I\_Quad\_FC, I\_Quad et I\_Quad\_stress. Ce modèle ne possède pas de variante cpm puisque l'individualisation des données n'a concerné que la FC. Dans les modèles combinés I\_Quad et I\_Quad\_stress, la DEAP issue de l'accélérométrie a été calculée à partir de l'équation G\_JAP07\_cpm.

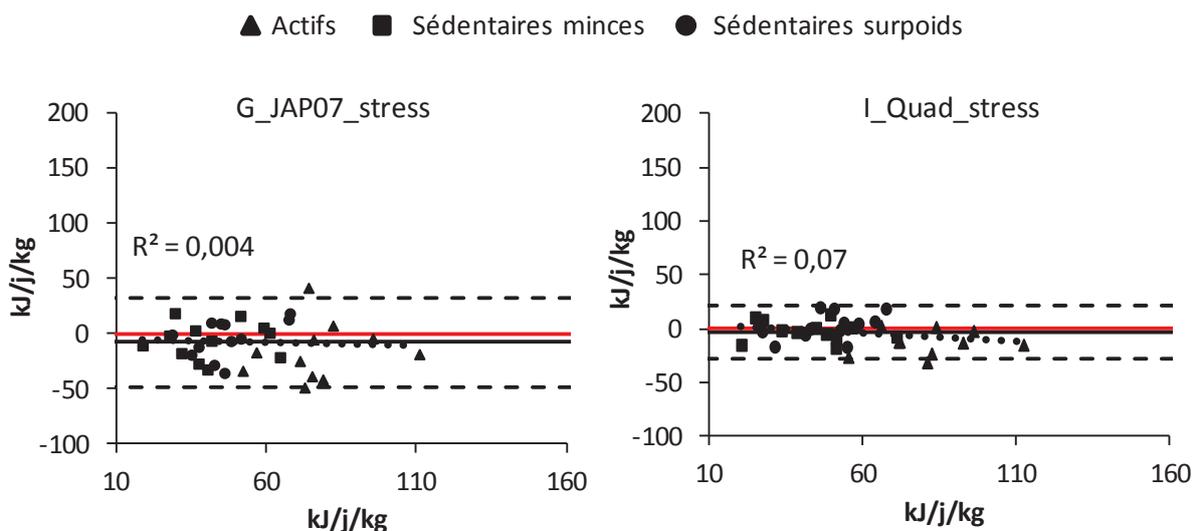
Le modèle I\_Quad\_FC présente un ICC de 0,32 et un r de Pearson de 0,57, plus élevés que ceux du modèle G\_JAP07\_FC. La précision de ce modèle pour évaluer la DEAP reste inférieure aux modèles combinés qu'il soit individualisé ou non (Tableau 47).

La prise en compte du stress améliore l'équation combinée individualisée par quadratique (ICC de 0,84 pour le modèle avec stress et 0,68 sans). Le biais est plus faible pour le modèle avec stress (-3,6 ± 12,6 kJ/j/kg contre 13,7 ± 21,2). Le modèle I\_Quad\_stress apparaît ainsi comme le modèle individualisé le plus représentatif des valeurs d'EDM.

Les graphiques de Bland-Altman qui comparent la DEAP estimée par l'EDM et par les modèles G\_JAP07\_stress et I\_Quad\_stress sont représentés sur la Figure 30. La moyenne de la différence entre le modèle et l'EDM est plus proche de 0 pour le modèle I\_Quad\_stress et son écart-type et plus faible. Ce modèle a également un ICC (0,84 contre 0,62) et une corrélation ( $r = 0,85$  contre  $0,62$ ) supérieurs, Figure 31. L'individualisation par le modèle quadratique avec prise en compte du stress est le modèle qui obtient les meilleurs résultats pour la population totale de l'étude LIPOX.

**Tableau 47. Estimation de la DEAP en basal par un modèle combiné de groupe de l'Actiheart (G\_JAP07\_stress) et par les modèles individualisés par régression quadratique pour la population totale (35 sujets).**

Modèle	Moy. $\pm$ ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	RMSE	MAPE	Biais (moy. $\pm$ ET) (kJ/j/kg)
EDM	58,1 $\pm$ 23,7							
G_JAP07_stress	50,5 $\pm$ 22,5	0,62	0,62	<0,0001	0,38	17,9	35,5	-7,6 $\pm$ 20,2
I_Quad_FC	139,2 $\pm$ 76,5	0,32	0,57	0,0002	0,33	63,6	45,7	81,1 $\pm$ 65,8
I_Quad	71,8 $\pm$ 28,8	0,68	0,69	<0,0001	0,48	21,2	29,5	13,7 $\pm$ 21,2
I_Quad_stress	54,5 $\pm$ 20,4	0,84	0,85	<0,0001	0,72	11	20,2	-3,6 $\pm$ 12,6



**Figure 30. Graphiques de Bland-Altman du modèle combiné de groupe G\_JAP07\_stress et individualisé I\_Quad\_stress. Les graphiques de Bland-Altman sont présentés avec en abscisses la moyenne entre l'estimation de la DEAP de l'Actiheart et celle de l'EDM et en ordonnées la différence entre les deux mesures (Actiheart – EDM).**

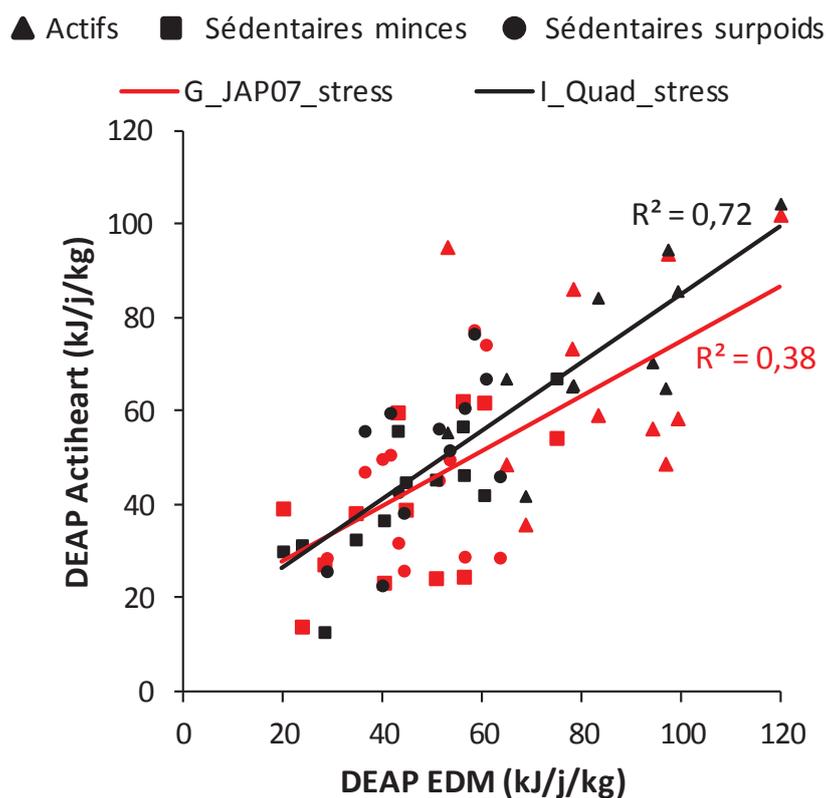


Figure 31. Corrélation entre le modèle de DEAP de l'Actiheart de groupe (en rouge) ou individualisé (en noir) et l'EDM.

1.1.3.4.2. *Au sein des différents groupes : actifs, sédentaires de poids normal et sédentaires en surpoids*

Bien que le modèle I\_Quad\_stress soit le meilleur modèle de l'Actiheart pour estimer la DEAP sur la population totale, il est nécessaire de comparer son efficacité avec le modèle G\_JAP07\_stress et le RT3 au sein des différents groupes actifs, sédentaires de poids normal et sédentaires en surpoids. Les détails des modèles G\_JAP07\_stress, I\_Quad\_stress et RT3 pour chaque groupe sont rassemblés dans le Tableau 48.

Le modèle I\_Quad\_stress a les plus hautes valeurs d'ICC pour les trois groupes mais semble mieux adapté aux sédentaires minces ou aux actifs qu'aux sédentaires en surpoids. Ce modèle individualisé est le seul dont les corrélations sont significatives pour les trois groupes. Le modèle G\_JAP07\_stress évalue mieux la DEAP des sujets sédentaires minces que des sujets actifs. D'ailleurs, ce modèle présente une valeur d'ICC plus faible que celle du RT3 pour les actifs.

**Tableau 48. Estimation de la DEAP en basal par les modèles G\_JAP07\_stress, I\_Quad\_stress et par le RT3 pour chaque groupe, c'est-à-dire 11 sujets actifs de poids normal, 12 sujets sédentaires de poids normal et 12 sujets sédentaires en surpoids.**

Modèles	Moy. ± ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	RMSE	MAPE	Biais (moy. ± ET) (kJ/j/kg)
<b>EDM</b>								
Actifs minces	84,5 ± 18,9							
Sédentaires minces	44,1 ± 16,2							
Sédentaires surpoids	47,8 ± 10,8							
<b>G_JAP07_stress</b>								
Actifs minces	69,0 ± 22,4	0,22	0,22	0,52	0,05	23,0	33,3	-15,6 ± 25,9
Sédentaires minces	39,1 ± 17,0	0,52	0,52	0,08	0,27	15,2	38,8	-5,0 ± 16,2
Sédentaires surpoids	44,9 ± 17,4	0,30	0,34	0,29	0,12	17,1	38,1	-2,9 ± 17,0
<b>I_Quad_stress</b>								
Actifs minces	72,8 ± 18,0	0,79	0,79	0,01	0,62	11,6	15,9	-11,8 ± 12,0
Sédentaires minces	41,9 ± 14,5	0,80	0,81	<0,001	0,66	8,9	21,3	-2,2 ± 9,6
Sédentaires surpoids	50,4 ± 16,0	0,58	0,63	0,03	0,40	13,1	26,0	2,5 ± 12,5
<b>RT3</b>								
Actifs minces	45,7 ± 16,0	0,49	0,5	0,12	0,25	14,6	32,0	-38,9 ± 17,7
Sédentaires minces	34,6 ± 11,9	0,50	0,55	0,08	0,30	10,5	30,2	-10,4 ± 14,2
Sédentaires surpoids	38,9 ± 10,4	< 0,01	-0,24	0,47	0,06	10,6	27,3	-9,0 ± 16,7

Le Tableau 49 regroupe les minutes passées dans une journée à différentes intensités exprimées en METs à partir des équations I\_Quad et G\_JAP07. Aucune donnée de référence n'est disponible avec l'EDM soulignant ici l'apport des autres techniques en conditions de vie libre.

Pour la population totale, le modèle G\_JAP07 attribue plus de METs très faibles ( $p = 0,02$ ) et très élevés ( $p = 0,001$ ) que le modèle individualisé. Pour les sujets actifs dont la DEAP était bien évaluée avec le modèle individualisé et mal avec le modèle de groupe, la différence entre les deux modèles réside dans une attribution de METs > 9 trois fois plus importante avec le modèle de groupe ( $p = 0,02$ ). Pour les sujets sédentaires de poids normal pour lesquels l'estimation de la DEAP à l'aide de l'équation de groupe était plus précise que celle des actifs, les deux modèles donnent un profil en METs similaire bien que certaines différences soient significatives. Les plus importantes variations concernent les sujets en surpoids pour lesquels le nombre de minutes passées à des METs très faibles ( $p = 0,03$ ) ou très élevés ( $p = 0,02$ ) est plus important à partir du modèle de groupe.

Le modèle individualisé est ainsi plus précis pour tous les sujets que le modèle de groupe. L'individualisation est surtout fondamentale pour les sujets en surpoids et les sujets actifs pour obtenir des résultats précis.

**Tableau 49. Nombre de minutes passées dans la journée à différentes intensités en METs pour la population totale et au sein de chaque groupe. \* différence significative évaluée par test de Student pour échantillons appariés avec les METs calculés par le modèle I\_Quad.**

	Total n=35	Actifs minces n=11	Sédentaires minces n=12	Sédentaires en surpoids n=12
<b>I_Quad</b>				
METs < 1,5	1 014,9 ± 167,4	929,2 ± 122,9	1 136,2 ± 91,6	972,2 ± 197,8
METs 1,5 à 3	262,1 ± 108,4	296,9 ± 89,5	194,8 ± 53,2	297,4 ± 136,7
METs 3 à 6	153,2 ± 78,0	191,7 ± 80,2	102,4 ± 43,3	168,8 ± 80,8
METs 6 à 9	9,2 ± 15,2	18,8 ± 22,5	5,6 ± 8,7	4,1 ± 6,1
METs >9	2,1 ± 3,9	4,9 ± 5,9	1,2 ± 2,2	0,3 ± 0,4
<b>G_JAP07</b>				
METs < 1,5	1 073,0 ± 144,3*	924,1 ± 143,4	1167,9 ± 103,2	1 059,0 ± 130,8*
METs 1,5 à 3	221,2 ± 100,2*	271,7 ± 137,9	164,4 ± 49,4*	231,8 ± 71,7*
METs 3 à 6	131,1 ± 64,9*	160,1 ± 56,6	98,2 ± 56,0	137,4 ± 70,0
METs 6 à 9	9,9 ± 11,9	11,4 ± 5,6	7,1 ± 7,9	11,3 ± 18,2
METs > 9	6,3 ± 9,5*	14,3 ± 13,5*	2,5 ± 2,8*	2,7 ± 3,3*

#### 1.1.4. Effets de l'intervention

Alors que les données de 35 sujets ont été analysées avant l'intervention, seules celles de 21 sujets (7 actifs, 7 sédentaires de poids normal et 7 sédentaires en surpoids) ont été analysées avec l'intervention. Les deltas (la valeur post-intervention moins la valeur pré-intervention) des différentes caractéristiques des sujets sont présentés dans le Tableau 50.

**Tableau 50. Effets de l'intervention sur les caractéristiques des sujets utilisés pour les analyses (moyenne de la différence entre les valeurs pré et post intervention ± écart-type). Significativité des différences liées à l'intervention : \* p<0,05 \*\*p<0,01**

	Total n=21	Actifs minces n=7	Sédentaires minces n=7	Sédentaires en surpoids n=7
Poids (kg)	0,11 ± 1,59	0,39 ± 1,66	-0,46 ± 1,68	0,40 ± 1,49
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	-0,08 ± 0,48	0,26 ± 0,42	-0,29 ± 0,31	-0,21 ± 0,54
Masse grasse (%)	0,21 ± 1,26	0,81 ± 1,33	-0,01 ± 1,44	-0,17 ± 0,88
FC sommeil (bpm)	-0,52 ± 3,47	0,43 ± 3,91	-2,57 ± 2,51*	0,57 ± 3,36
VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg)	1,66 ± 5,26	-3,80 ± 2,26**	7,58 ± 3,32**	2,04 ± 1,82*
DET (MJ/j)	0,37 ± 1,22	-0,70 ± 0,79	1,26 ± 1,18*	0,54 ± 0,79
DER (kJ/j/kg)	0,61 ± 3,66	-0,86 ± 3,81	0,72 ± 4,75	1,98 ± 1,71*
DEAP (kJ/j/kg)	2,97 ± 13,3	-7,36 ± 13,25	13,99 ± 9,44**	2,29 ± 7,59
NAP	0,03 ± 0,19	-0,08 ± 0,22	0,17 ± 0,12**	0,01 ± 0,10

##### 1.1.4.1. Effet de l'intervention sur la DEAP de tous les sujets

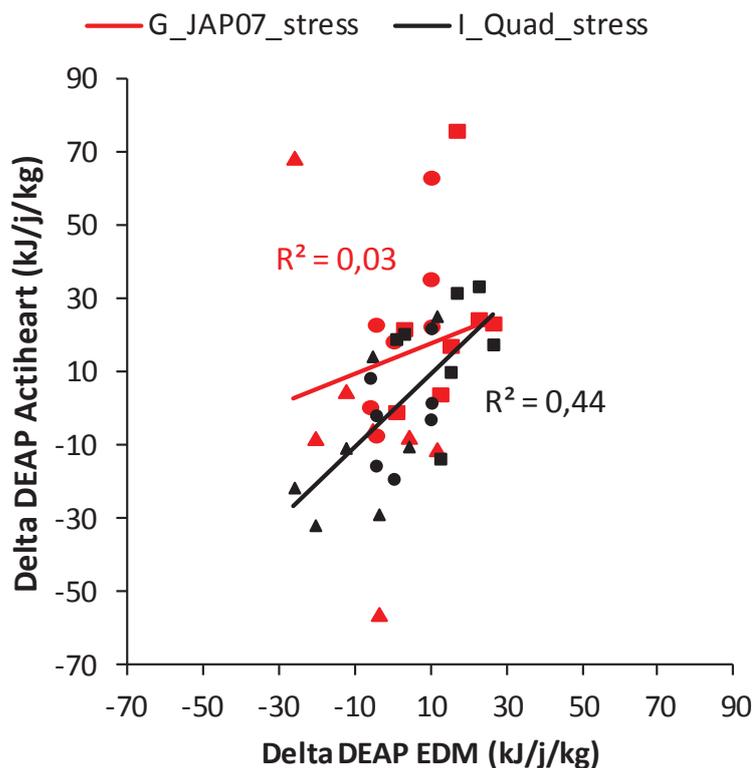
D'après le Tableau 51 et la Figure 32, pour l'ensemble des sujets de l'étude LIPOX, le modèle I\_Quad\_stress est celui qui reste le plus précis pour évaluer les différences de DEAP liées à l'intervention (ICC = 0,62, r = 0,67, p < 0,001). Le modèle de groupe G\_JAP07\_stress

n'est pas à même de mesurer une différence d'AP habituelle du sujet (ICC = 0,14 ; r = 0,19 ; p = 0,43). D'ailleurs le modèle G\_JAP07\_cpm ou celui du RT3 fournissent une meilleure estimation de cette différence de DEAP. Les deux modèles utilisant seulement la FC (individualisée ou non) sont les moins précis pour estimer la DEAP.

**Tableau 51. Coefficients de corrélation intra-classe et corrélation entre le delta de DEAP mesuré par EDM et estimé par différents modèles d'Actiheart et de RT3.**

Modèle	Moy. ± ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	RMSE	MAPE	Biais (moy. ± ET) (kJ/j/kg)
EDM	3 ± 13,3							
G_JAP07_FC	38,9 ± 74,1	< 0,01	-0,14	0,54	0,02	75,3	193,6	35,9 ± 77,2
G_JAP07_cpm	1,4 ± 10,0	0,44	0,45	0,04	0,21	9,2	675,1	-1,6 ± 12,5
G_JAP07	18,5 ± 39,2	0,01	0,02	0,93	0,00	40,2	217,1	15,5 ± 41,1
G_JAP07_stress	14,6 ± 30,0	0,14	0,19	0,43	0,03	30,3	206,9	11,7 ± 30,5
I_Quad_FC	-10,2 ± 85,0	0,10	0,33	0,15	0,11	82,4	-808,4	-13,2 ± 81,6
I_Quad	0,6 ± 32,2	0,23	0,33	0,15	0,11	31,2	5010	-2,4 ± 30,5
I_Quad_stress	2,3 ± 19,9	0,62	0,67	< 0,001	0,44	15,2	650,4	-0,6 ± 14,9
RT3	6,2 ± 13,6	0,28	0,32	0,20	0,10	13,3	214,4	3,9 ± 16,0

▲ Actifs    ■ Sédentaires minces    ● Sédentaires surpoids



**Figure 32. Corrélations entre les deltas de DEAP issus des modèles de l'Actiheart G\_JAP07\_stress et I\_Quad\_stress et ceux de l'EDM.**

### 1.1.4.2. Effet de l'intervention sur la DEAP des sujets actifs ou sédentaires

Les sujets sédentaires de poids normal ou en surpoids ont été rassemblés pour ces analyses puisqu'ils ont suivi la même intervention. D'après le Tableau 52, le modèle I\_Quad\_stress est le seul modèle adapté aux sujets actifs avec un ICC de 0,60 (il était inférieur à 0,01 pour le modèle de groupe ou le modèle du RT3) et un r de Pearson positif de 0,67 alors qu'il est négatif dans le modèle de groupe et le modèle du RT3 (-0,59 et -0,47 respectivement). Pour les sujets sédentaires, l'ICC du modèle I\_Quad\_stress est plus élevé que celui du RT3 (0,45 contre 0,14), de même que le r de Pearson (0,51 contre 0,22). L'ICC et le r de Pearson du modèle de groupe ne sont en revanche pas très éloignés de ceux du modèle individualisé. Ils sont différenciés par le biais qui est plus faible pour le modèle individualisé (-0,1 kJ/j/kg contre 14,9 kJ/j/kg pour le modèle de groupe).

Ainsi, le modèle individualisé I\_Quad\_stress est le meilleur modèle d'estimation de la DEAP pour les actifs comme pour les sédentaires avant l'intervention comme pour estimer les variations de DEAP avec une intervention.

**Tableau 52. Coefficients de corrélation intra-classe et corrélation entre les deltas de DEAP estimée par les modèles G\_JAP07\_stress, I\_Quad\_stress et RT3 et celle estimée par l'EDM. Les sédentaires de poids normal et en surpoids ont été regroupés.**

Modèle	Moy. ± ET (kJ/j/kg)	ICC	r	p	R <sup>2</sup>	RMSE	MAPE	Biais (moy. ± ET) (kJ/j/kg)
EDM								
Actifs	-7,4 ± 13,3							
Sédentaires	8,1 ± 10,2							
G_JAP07_stress								
Actifs	-2,1 ± 36,8	< 0,01	-0,59	0,18	0,34	32,6	-1 557,0	5,3 ± 45,8
Sédentaires	23,0 ± 23,2	0,33	0,45	0,11	0,20	21,6	93,8	14,9 ± 20,7
I_Quad_stress								
Actifs	-9,0 ± 21,6	0,60	0,67	0,11	0,45	17,6	-194,9	-1,6 ± 16,1
Sédentaires	8,0 ± 17,1	0,45	0,51	0,06	0,26	15,3	191,0	-0,1 ± 14,8
RT3								
Actifs	-1,8 ± 5,7	< 0,01	-0,47	0,30	0,23	5,5	-304,7	5,6 ± 16,7
Sédentaires	11,3 ± 14,9	0,14	0,22	0,53	0,05	15,3	135,7	2,9 ± 16,2

### 1.1.5. Discussion

Les objectifs de cette étude en conditions de vie libre étaient de valider les estimations de la DEAP de l'Actiheart contre la DEAP mesurée par l'EDM pour des hommes d'IMC et de NAP différents.

Nous avons premièrement montré que les estimations de DEAP effectuées par l'accélérométrie et la cardiofréquencemétrie combinées dans le modèle branché étaient

mieux corrélées avec la DEAP calculée par EDM que les estimations de DEAP de chaque technique isolée (ICC de 0,62 versus 0,24 pour la FC et 0,45 pour l'accélérométrie).

Plusieurs études ont associé la mesure de la FC avec celle du mouvement depuis les années 1990 [21, 70, 162, 164-166, 183-185]. En laboratoire, Eston *et al.* ont montré que l'ajout de la FC dans les modèles de régression entre l'accélérométrie (Tritrac triaxial ou Actigraph uniaxial) et la calorimétrie indirecte améliorerait cette relation pour plusieurs activités faites par des enfants [183]. Dans l'étude d'Haskell *et al.* qui ont utilisé un appareil qui combine plusieurs accéléromètres et un électrocardiographe, l'association des deux dans les modèles de régression améliorerait également la corrélation avec la calorimétrie indirecte [70]. Luke *et al.* ont montré que l'association de la FC et de l'accélérométrie améliorerait la corrélation avec la calorimétrie indirecte pour des activités de la vie quotidienne mais pas pour les activités sur tapis roulant pour lesquelles la FC seule donne les mêmes résultats [184]. Cette dernière étude souligne un défaut de l'accélérométrie pour estimer la DEAP à savoir que les cpm ne sont plus linéaires avec la DEAP pour des intensités de course élevées [21].

Les différentes études qui ont validé en conditions de vie libre l'utilisation de la FC pour estimer la dépense énergétique (voir le Tableau 1 au Chapitre 1) ont toutes une relation FC/dépense énergétique individualisée par un test d'effort et se sont intéressées à la DET au lieu de la DEAP. Leur corrélation ( $r = 0,63$ ) est ainsi meilleure que celle de notre étude pour le modèle de groupe basé uniquement sur la FC ( $r = 0,36$ ) et équivalente à la corrélation retrouvée par le modèle combiné avec l'accélérométrie ( $r = 0,62$ ).

Dans la revue de Plasqui *et al.* [186] la majorité des modèles de prédiction de la DEAP basés sur les cpm de l'accélérométrie qui ont été relevés avait une précision faible. La mesure des cpm ne permet pas une prédiction précise des variations de la DEAP. La limite majeure de l'utilisation des cpm pour estimer la DEAP est que la relation entre les deux dépend fortement de l'activité effectuée. D'autre part, les cpm ne reflètent pas le travail externe effectué pendant des AP telles que la marche en pente ou avec charge [187]. Toutefois, dans notre étude, l'estimation de la DEAP par l'accélérométrie seule était plus précise que celle par la FC seule. Ceci est dû au fait que dans une journée habituelle, la majorité du temps passé correspond à des activités de faible intensité pour lesquelles la FC est en dessous de son point d'inflexion.

Le modèle branché de l'Actiheart utilise les cpm pour estimer la DEAP à partir de l'accélérométrie. En comparaison aux autres valeurs présentes dans la littérature, l'Actiheart fournit une meilleure estimation de la DEAP que les accéléromètres dont les modèles sont basés sur les cpm seuls.

L'Actiheart utilisé avec des équations de groupe est plus précis que la FC et l'accélérométrie seules pour estimer la DEAP en conditions de vie libre. Toutefois, les limites

d'agrément entre 35 et 40 % de la valeur mesurée sont étendues et limitent leur utilisation à l'échelle de l'individu.

Nous avons ensuite montré que l'individualisation par un test d'effort de la relation entre la FC et la DEAP améliorerait sensiblement la précision des estimations (ICC à 0,84 ; 72 % de la variance de la DEAP expliquée), avec une réduction de moitié du biais et des limites d'agrément.

Notre individualisation a concerné uniquement les valeurs de FC, celles de l'accélérométrie ont été conservées. Dans la littérature, les différentes études qui se sont basées sur une relation FC/dépense énergétique individualisée par un test d'effort ne fournissent pas beaucoup d'indicateurs sur la validité de la méthode. La plupart d'entre elles ont estimé le biais entre la FC et l'EDM en pourcentage. Leurs valeurs de biais varient entre -12,2 % et 19,9 % avec une moyenne de 3,23 % pour un écart-type moyen de 15 %. Les  $r$  de Pearson donnés vont de 0,33 à 0,83 avec une moyenne de 0,63. Ces résultats impliquent une meilleure adéquation entre la FC et l'EDM que ceux que nous avons obtenus dans notre étude ( $r = 0,36$  et biais de 80 % pour le modèle de groupe et  $r = 0,57$  et biais de 140 % pour le modèle individualisé, issus de la FC). Cette importante différence au niveau du biais est liée à la variable comparée, c'est-à-dire à l'utilisation de la DET pour les études publiées sur la validation de l'utilisation de la FC pour estimer la dépense énergétique alors que nous avons pris en compte la DEAP.

En conditions de vie libre avec l'EDM, Patrik Johansson *et al.* ont associé un cardiofréquencemètre avec l'accéléromètre uniaxial Actigraph [37]. Leur modèle est basé sur le point d'inflexion de la FC. Ils distinguent trois cas qui vont conduire à des équations différentes. Si aucune valeur de FC ni d'accélérométrie n'est enregistrée, c'est que les appareils n'ont pas été portés, ce qui correspond à une période de sommeil et la DET est estimée comme étant égale à la DER. Lorsque la valeur de FC mesurée est au-dessus du point d'inflexion évalué par un test d'effort, la FC seule est utilisée pour calculer la DET à partir des paramètres de la droite de régression tracée entre la FC et la  $VO_2$  mesurés pendant le test d'effort. Lorsque la valeur de FC mesurée est en dessous du point d'inflexion, c'est uniquement l'accélérométrie qui est prise en compte selon une équation également dérivée du test d'effort. Avec cette technique, les auteurs ont une moyenne des différences entre leur DEAP estimée et celle issue de l'EDM de 18,1 kJ/j/kg avec des enveloppes de 2 écarts-types sur leur graphiques de Bland-Altman de -34,8 et 71,1 kJ/j/kg avec seulement 6 sujets. Ces données sont du même ordre de grandeur que celles obtenues dans notre étude pour l'équation G\_JAP07. Le modèle utilisé par Patrik Johansson *et al.* a plusieurs limites qui expliquent que leurs résultats soient moins bons que ceux que nous avons obtenus à partir du modèle individualisé. La première concerne le fait d'estimer que lors du sommeil, la dépense énergétique est égale à la DER. La DER est mesurée en période d'éveil, ce qui fait qu'elle est plus élevée que les valeurs qui peuvent être enregistrées pendant la nuit. D'autre part, l'unique prise en compte de l'accélérométrie lorsque la FC est en dessous du point

d'inflexion engendre une mésestimation lors d'activités statiques ou d'activités qui ne sollicitent que le membre supérieur.

Une seule autre étude a validé l'Actiheart en conditions de vie libre. Il s'agit de l'étude d'Assah *et al.* publiée récemment [72]. Dans cette étude, la DEAP a été estimée à partir d'une équation de groupe construite sur l'algorithme de Brage initial et d'une équation individualisée par un steptest. L'étude d'Assah *et al.* a été menée chez 33 sujets vivant en milieu urbain ou rural au Cameroun. Les valeurs des corrélations données pour le modèle de groupe ( $r = 0,39$  ;  $p = 0,02$ ) et individualisé ( $r = 0,40$  ;  $p = 0,02$ ) sont plus faibles que celles que nous avons enregistrées. Leurs valeurs de RMSE (29,3 kJ/j/kg pour leur modèle steptest et 29,9 kJ/j/kg pour leur modèle de groupe) sont plus de deux fois plus importantes que les nôtres. D'après leurs résultats, il semblerait que l'individualisation par un steptest sans calorimétrie indirecte ne suffise pas à améliorer l'estimation de la DEAP par l'Actiheart. La comparaison des modèles de groupe et individualisé par steptest dans l'étude SVELTE pourrait apporter des précisions quant à l'intérêt d'une telle individualisation.

Nous avons montré que contrairement à la faible précision des estimations de DEAP en utilisant les équations de groupe, celles qui reposent sur une individualisation de la relation entre la FC et la DEAP sont raisonnablement précises pour évaluer des changements de DEAP induits par l'intervention (ICC de 0,62). Lorsque la DEAP est estimée une seule fois par l'équation de groupe de l'Actiheart, 38 % de la variance de la mesure d'EDM était expliquée, contre 72 % pour le modèle individualisé. Le biais de mesure était important avec l'équation de groupe. En delta, c'est-à-dire en différence entre la valeur de DEAP estimée avant et après intervention, les erreurs sont plus importantes. En effet, il existe une erreur de mesure avant l'intervention et une erreur de mesure après l'intervention. Le delta soustrait deux valeurs imprécises, ce qui en moyenne a pour effet d'augmenter cette imprécision. C'est pour cette raison que plus l'estimation de la valeur de départ est précise, plus la variation de cette valeur par une intervention est bien estimée. Pour l'équation de groupe, le pourcentage d'explication de la variance est trop faible au départ et le biais trop élevé pour évaluer avec précision les effets de l'intervention. Par contre, la corrélation que nous avons montrée entre la DEAP estimée par l'Actiheart et l'EDM est bien meilleure en utilisant l'équation individualisée. Ceci implique que l'utilisation de l'Actiheart pour estimer la DEAP lors d'un protocole visant à modifier le NAP du sujet ne peut se faire qu'avec une individualisation des calculs à partir d'un test d'effort.

Nous avons enfin montré que d'une façon générale, l'estimation de la DEAP par l'Actiheart était plus précise pour les sujets sédentaires que pour les sujets actifs aussi bien en basal qu'au cours de l'intervention. Ce résultat va dans le même sens que celui retrouvé par Assah *et al.* [72]. Dans leur étude, la DEAP était mieux estimée pour des sujets qui habitaient en ville plutôt qu'en milieu rural ( $r = 0,55$  contre 0,29 en utilisant les données issues de l'équation individualisée par steptest). Ces résultats sont contraires à notre postulat de départ qui était que les appareils de mesure de l'AP sont moins fiables pour

estimer la dépense énergétique des activités sédentaires qui occupent la majorité du temps passé dans une journée. D'autre part, nous avons montré que le modèle de groupe attribuait plus de METs très faibles ou très élevés que le modèle individualisé. Le manque de précision du modèle de groupe dont l'utilisation est moins contraignante puisqu'un test d'effort n'est pas requis pourrait être lié aux activités de très faible intensité ou de forte intensité. Ceci implique de mieux cerner la précision de l'Actiheart pour des activités isolées, ce qui a été fait au cours de l'étude SVELTE.

## 1.2. VALIDATION DES DONNEES D'ESTIMATION DE LA DEAP PAR L'ACTIHEART EN COMPARAISON AVEC LA CALORIMETRIE INDIRECTE EN CIRCUIT OUVERT POUR UNE SERIE D'EPREUVE (ETUDE SVELTE)

### 1.2.1. Descriptif des sujets

Les caractéristiques des sujets qui ont participé à l'étude SVELTE sont regroupées dans le Tableau 53.

**Tableau 53. Caractéristiques des sujets inclus dans l'étude SVELTE.**

	Population totale
Age (années)	36,4 ± 10,7
Poids (kg)	76,5 ± 15,7
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26,5 ± 5,2
Masse grasse (%)	27,5 ± 10,3
VO <sub>2</sub> max (mL/min/kg)	34 ± 6

### 1.2.2. Comparaison des modèles de l'Actiheart et du RT3 avec la calorimétrie indirecte

Les moyennes de DEAP estimées par l'Actiheart et le RT3 et calculées à partir de la calorimétrie indirecte sont regroupées dans le Tableau 54.

La comparaison de la DEAP estimée par l'Actiheart ou le RT3 avec la calorimétrie indirecte par tests de Student appariés engendre une différence significative pour une grande majorité d'activités. En effet, pour le modèle G\_JAP07, seuls la course ( $p = 0,10$ ), le lever de bouteille debout de 50 cm ( $p = 0,68$ ) ou 100 cm ( $p = 0,16$ ), le lavage des vitres ( $p = 0,07$ ) et la posture debout ( $p = 0,25$ ) n'étaient pas significativement différents de la calorimétrie indirecte. Pour le modèle I\_Step, le lever de bouteille de 50 cm ( $p = 0,96$ ) ou 100 cm ( $p = 0,88$ ), le lavage des vitres ( $p = 0,37$ ), les passes debout ( $p = 0,06$ ) et la posture debout ( $p = 0,12$ ) n'étaient pas significativement différents de la calorimétrie indirecte. Pour le RT3, cela concerne uniquement les piétinements ( $p = 0,97$ ).

La comparaison des valeurs du RT3 et de l'Actiheart avec celles de la calorimétrie indirecte présentées dans le Tableau 54 a été effectuée à partir d'un modèle mixte afin de prendre en compte la totalité des valeurs. Il en ressort qu'une différence significative entre l'estimation de la DEAP par Actiheart et par calorimétrie indirecte concerne toutes les activités les plus intenses.

**Tableau 54. Valeurs de DEAP estimées en J/min/kg par la calorimétrie indirecte, l'Actiheart (modèle de groupe combiné G\_JAP07 et modèle individualisé par le steptest I\_Step) et le RT3. Les données sont présentées en moyenne  $\pm$  écart-type. \* : 0,05 < p < 0,01 ; \*\* : 0,01 < p < 0,001 ; \*\*\* : p < 0,001 ; par rapport à la calorimétrie indirecte évalués par modèle mixte.**

Activité	Calorimétrie indirecte	Actiheart G_JAP07	Actiheart I_Step	RT3
assis vautré	10,8 $\pm$ 10,8	1,8 $\pm$ 5,9	1,8 $\pm$ 2,2	2,1 $\pm$ 4,7
debout inactif	10,8 $\pm$ 11,0	16,4 $\pm$ 37,5 *	15,4 $\pm$ 20,8 **	1,7 $\pm$ 2,9
assis accoudé table	13,0 $\pm$ 13,0	2,3 $\pm$ 6,1	3,0 $\pm$ 4,2	0,5 $\pm$ 2,0
allongé mouvements bras 30 s	13,5 $\pm$ 11,7	2,6 $\pm$ 9,6	2,4 $\pm$ 3,6	4,6 $\pm$ 11,5
assis tonique	14,3 $\pm$ 12,7	4,4 $\pm$ 14,6	3,8 $\pm$ 6,3	0,6 $\pm$ 1,6
allongé mouvements bras 15 s	16,3 $\pm$ 10,4	3,1 $\pm$ 8,3	3,2 $\pm$ 3,2	1,6 $\pm$ 3,2
assis texte ordinateur	17,2 $\pm$ 14,0	4,5 $\pm$ 12,3	4,7 $\pm$ 6,0	1,1 $\pm$ 5,7
debout bouteille 50 cm	27,7 $\pm$ 16,7	25,0 $\pm$ 47,6 ***	27,9 $\pm$ 30,0 ***	7,2 $\pm$ 12,2
assis bouteille 50 cm	29,6 $\pm$ 18,6	7,8 $\pm$ 19,2	7,7 $\pm$ 10,6	2,3 $\pm$ 4,3
assis passes	41,4 $\pm$ 16,1	21,7 $\pm$ 32,1 **	23,8 $\pm$ 20,9 ***	21,8 $\pm$ 36,2 ***
debout passes	45,3 $\pm$ 19,7	28,8 $\pm$ 42,6 ***	37,1 $\pm$ 28,8 ***	21,1 $\pm$ 17,4 ***
debout bouteille 100 cm	53,0 $\pm$ 25,6	42,1 $\pm$ 57,6 ***	52,0 $\pm$ 38,8 ***	10,9 $\pm$ 16,9
vitres	58,6 $\pm$ 28,1	44,6 $\pm$ 55,4 ***	53,9 $\pm$ 40,4 ***	20,8 $\pm$ 23,3 ***
piétinements	62,7 $\pm$ 27,7	23,2 $\pm$ 36,0 **	27,3 $\pm$ 26,1 ***	62,3 $\pm$ 49,9 ***
balai	65,6 $\pm$ 36,7	30,3 $\pm$ 45,4 ***	36,9 $\pm$ 32,2 ***	25,2 $\pm$ 19,4 ***
marche lente	124,8 $\pm$ 27,3	67,5 $\pm$ 59,7 ***	80,9 $\pm$ 35,8 ***	151,0 $\pm$ 44,6 ***
marche moyenne	146,8 $\pm$ 30,5	75,1 $\pm$ 55,4 ***	95,9 $\pm$ 29,1 ***	194,3 $\pm$ 49,5 ***
marche rapide	186,9 $\pm$ 42,2	115,8 $\pm$ 69,7 ***	131,6 $\pm$ 34,3 ***	239,7 $\pm$ 58,6 ***
marche avec pente de 5 %	243,4 $\pm$ 38,4	131,8 $\pm$ 75,7 ***	147,7 $\pm$ 37,8 ***	191,5 $\pm$ 50,7 ***
marche avec pente de 10 %	365,7 $\pm$ 73,4	240,5 $\pm$ 158,8 ***	246,6 $\pm$ 98,3 ***	186,3 $\pm$ 49,1 ***
vélo modéré	312,7 $\pm$ 78,2	172,6 $\pm$ 100,9 ***	185,7 $\pm$ 54,6 ***	111,6 $\pm$ 148,8 ***
vélo intense	401,6 $\pm$ 102,3	236,2 $\pm$ 116,4 ***	243,0 $\pm$ 63,7 ***	109,6 $\pm$ 145,8 ***
course	524,4 $\pm$ 93,1	481,1 $\pm$ 183,3 ***	460,4 $\pm$ 111,9 ***	639,1 $\pm$ 112,5 ***

### 1.2.2.1. Intérêt de l'Actiheart par rapport à l'accélérométrie

Sur la Figure 33, les tracés de la DEAP estimée par l'Actiheart, la calorimétrie indirecte et le RT3 sont représentés en fonction des différentes activités. Bien que les valeurs de DEAP soient globalement sous-évaluées par l'Actiheart (I\_Step comme G\_JAP07), l'allure générale de la courbe est la même que celle de la calorimétrie indirecte. Pour le RT3, la dépense énergétique des activités de marche et de course est surestimée alors que toutes les autres sont sous-estimées. Le RT3 ne différencie pas les deux puissances de vélo, ni la marche modérée effectuée à plat ou avec des pentes de 5 % et 10 %.

Ainsi, de façon globale pour l'ensemble des activités, la DEAP estimée par le RT3 est moins représentative de la calorimétrie indirecte que celle de l'Actiheart.

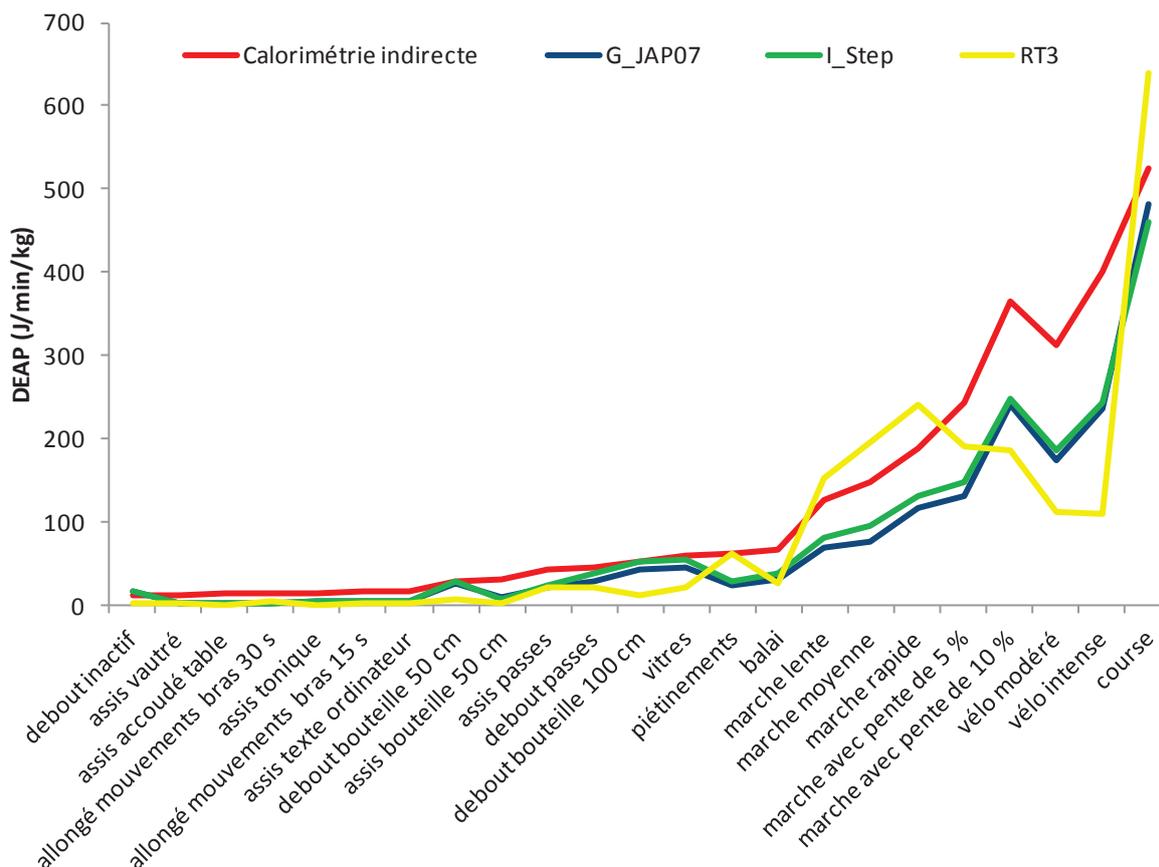


Figure 33. DEAP moyenne estimée par l'Actiheart (I\_Step et G\_JAP07), par le RT3 et par la calorimétrie indirecte pour chaque activité.

#### 1.2.2.2. Intérêt de l'individualisation par steptest

Quelle que soit l'activité, les valeurs de RMSE présentées dans le Tableau 55 sont toutes plus faibles pour le modèle I\_Step que pour le modèle G\_JAP07. Au niveau des postures et des activités de faible intensité (allongé avec un mouvement des bras, ordinateur, assis ou debout en levant une bouteille en ne sollicitant que les coudes), le biais du modèle I\_Step est comparable à celui du modèle G\_JAP07. Le modèle I\_Step a un biais globalement plus faible que le modèle G\_JAP07 pour les activités dont l'intensité est plus élevée (assis et debout en faisant des passes, lever une bouteille en utilisant les épaules, piétiner, laver les vitres et passer le balai). Ceci se retrouve pour toutes les activités d'intensité modérée à intense (marche, vélo), sauf pour la course.

**Tableau 55. Comparaison entre la DEAP estimée par l'Actiheart (G\_JAP07 et I\_Step) et le RT3 pour chaque activité. Le biais est présenté J/min/kg en moyenne  $\pm$  écart-type (pourcentage de la différence avec la valeur de la calorimétrie indirecte).**

Activité	G_JAP07		I_Step		RT3	
	Biais	RMSE	Biais	RMSE	Biais	RMSE
debout inactif	-6,2 $\pm$ 38,6 (-58 %)	20,9	-5,0 $\pm$ 24,3 (-46 %)	20,2	9,0 $\pm$ 10,6 (84 %)	5,2
assis vautre	8,7 $\pm$ 12,1 (81 %)	10,4	8,8 $\pm$ 11,1 (81 %)	4,4	8,7 $\pm$ 10,4 (80 %)	7,5
assis accoudé table	10,1 $\pm$ 12,8 (78 %)	10,2	9,5 $\pm$ 13,1 (73 %)	8,0	12,5 $\pm$ 12,6 (96 %)	3,7
allongé mouvements bras 30 s	11,8 $\pm$ 12 (87 %)	7,1	11,3 $\pm$ 12,2 (83 %)	3,6	9,2 $\pm$ 17,5 (68 %)	17,7
assis tonique	9,7 $\pm$ 16,4 (68 %)	16,3	10,3 $\pm$ 12,3 (72 %)	9,9	13,8 $\pm$ 12,7 (97 %)	3,1
allongé mouvements bras 15 s	13,1 $\pm$ 13,8 (80 %)	13,5	13,2 $\pm$ 11,3 (81 %)	6,5	15,2 $\pm$ 11,5 (94 %)	6,5
assis texte ordinateur	11,8 $\pm$ 16,3 (69 %)	16,4	11,2 $\pm$ 14,0 (65 %)	10,5	16,1 $\pm$ 13,3 (93 %)	9,2
debout bouteille 50 cm	1,5 $\pm$ 52,1 (5 %)	31,8	-0,9 $\pm$ 35,7 (-3 %)	30,0	20,4 $\pm$ 22,1 (74 %)	21,2
assis bouteille 50 cm	20,7 $\pm$ 24,0 (70 %)	24,1	20,9 $\pm$ 19,3 (71 %)	17,0	27,3 $\pm$ 20,0 (92 %)	8,7
assis passes	20,3 $\pm$ 33,0 (49 %)	26,5	17,7 $\pm$ 20,5 (43 %)	20,0	19,1 $\pm$ 39,5 (46 %)	28,8
debout passes	17,3 $\pm$ 43,0 (38 %)	33,1	7,8 $\pm$ 33,5 (17 %)	31,4	23,4 $\pm$ 29,1 (52 %)	29,2
debout bouteille 100 cm	9,2 $\pm$ 59,9 (17 %)	43,2	-0,1 $\pm$ 40,7 (0 %)	36,4	42,4 $\pm$ 26,2 (80 %)	24,1
vitres	14,3 $\pm$ 59,3 (24 %)	47,7	4,5 $\pm$ 40,1 (8 %)	37,5	37,5 $\pm$ 19,7 (64 %)	19,3
piétinements	38,3 $\pm$ 37,6 (61 %)	36,1	33,9 $\pm$ 23,9 (54 %)	24,1	-0,8 $\pm$ 42,7 (-1 %)	34,7
balai	35,3 $\pm$ 47,3 (54 %)	46,2	29,1 $\pm$ 34,5 (44 %)	34,6	40,3 $\pm$ 33,2 (61 %)	26,9
marche lente	56,2 $\pm$ 55,0 (45 %)	38,8	42,8 $\pm$ 36,6 (34 %)	34,9	-26,2 $\pm$ 52,3 (-21 %)	47,0
marche moyenne	70,8 $\pm$ 58,3 (48 %)	49,9	50,3 $\pm$ 39,3 (34 %)	39,6	-47,5 $\pm$ 55,0 (-32 %)	49,5
marche rapide	71,0 $\pm$ 60,7 (38 %)	53,0	55,6 $\pm$ 41,2 (30 %)	40,2	-52,9 $\pm$ 51,3 (-28 %)	48,1
marche avec pente de 5 %	112,3 $\pm$ 62,6 (46 %)	47,5	97,6 $\pm$ 41,0 (40 %)	41,4	51,9 $\pm$ 54,8 (21 %)	53,0
marche avec pente de 10 %	126 $\pm$ 130,3 (34 %)	91,5	122,0 $\pm$ 83,5 (33 %)	79,2	179,4 $\pm$ 59,4 (49 %)	53,2
vélo modéré	138,7 $\pm$ 95,3 (44 %)	92,2	126,9 $\pm$ 81,2 (41 %)	76,5	202,4 $\pm$ 157,8 (65 %)	130,7
vélo intense	164,0 $\pm$ 94,4 (41 %)	94,1	158,5 $\pm$ 84,9 (39 %)	73,2	294,6 $\pm$ 158,1 (73 %)	149,4
course	43,5 $\pm$ 158,6 (8 %)	123,9	64,2 $\pm$ 113,3 (12 %)	112,9	-107,4 $\pm$ 140,6 (-20 %)	139,0

La corrélation globale entre les DEAP estimées pour toutes les activités par l'Actiheart et celles mesurées par la calorimétrie indirecte présente un  $R^2$  plus élevé pour le modèle I\_Step que pour le modèle G\_JAP07 (0,83 contre 0,71, Figure 34). Les graphiques de Bland-Altman présentés à la Figure 35 mettent en évidence un écart des erreurs plus faible avec l'individualisation. La répartition des points autour de la moyenne n'est en revanche pas homogène quel que soit le modèle, une hétéroscédasticité est constatée et de nombreux points sortent des enveloppes des deux écarts-types.

Ainsi, l'individualisation des calculs de DEAP de l'Actiheart par le steptest est globalement plus efficace pour estimer la DEAP que le modèle de groupe. Toutefois, l'analyse graphique par Bland-Altman ne permet pas de conclure que ce modèle individualisé est satisfaisant pour estimer la DEAP quelle que soit l'activité considérée.

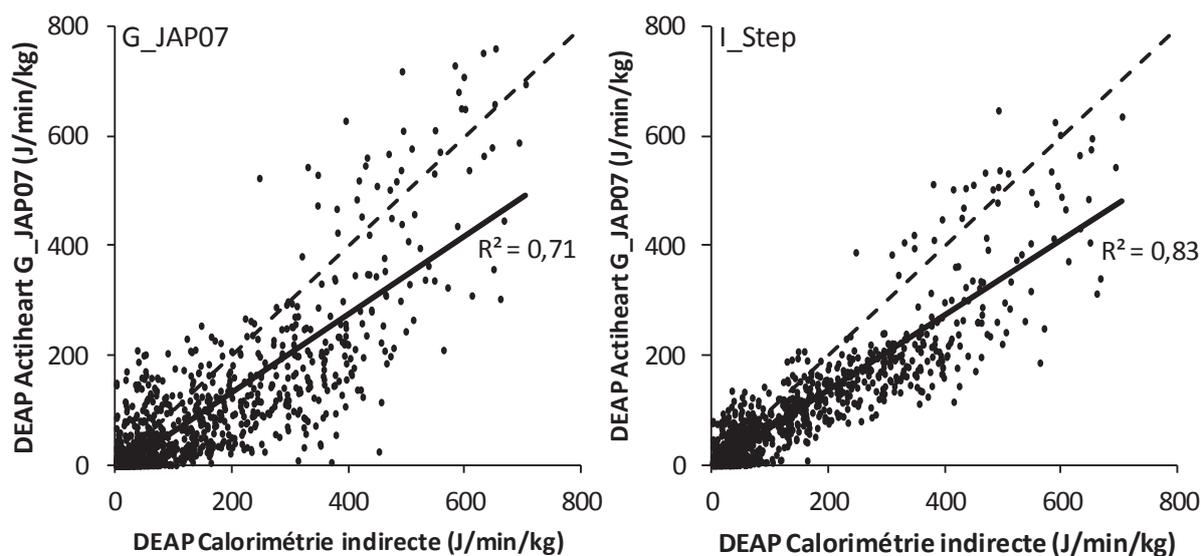


Figure 34. Corrélation entre la DEAP estimée par la calorimétrie indirecte et par l'Actiheart. A gauche est présentée l'équation de groupe G\_JAP07 et à droite l'équation individualisée par steptest (I\_Step). La droite en pointillé sur les deux graphiques correspond à la droite de régression idéale.

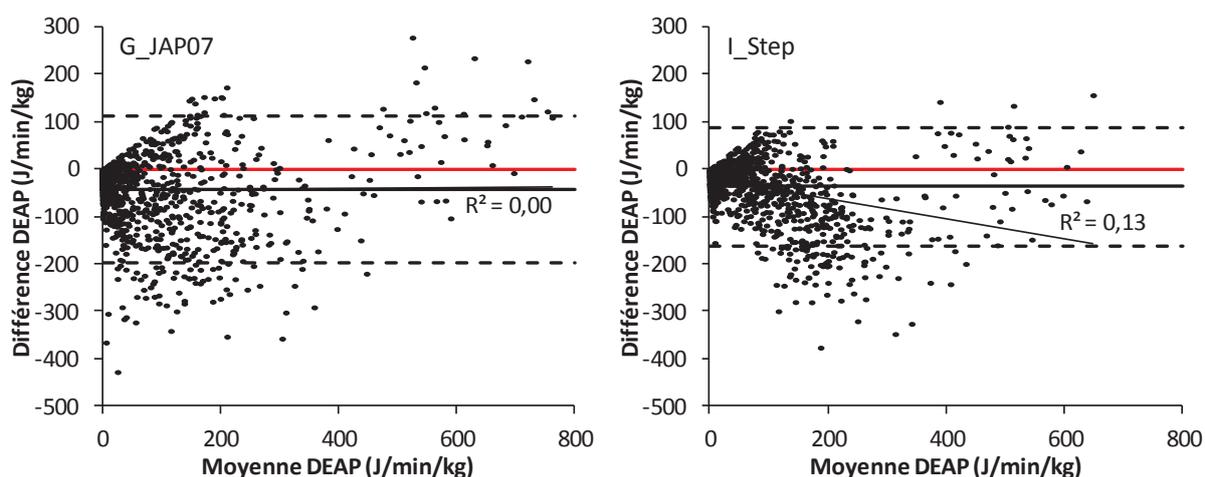


Figure 35. Graphiques de Bland-Altman des modèles G\_JAP07 et I\_Step en comparaison avec la calorimétrie indirecte. Ces graphiques sont présentés avec en abscisses la moyenne des valeurs de DEAP entre l'Actiheart et la calorimétrie indirecte et en ordonnées la différence entre les deux mesures (Actiheart-calorimétrie indirecte).

### 1.2.2.3. Quels sont les activités dont la dépense énergétique est mal évaluée par l'Actiheart ?

D'après le Tableau 55 et la Figure 36, les valeurs de biais les plus importantes en valeur absolue entre la calorimétrie indirecte et l'Actiheart concernent les activités dont les intensités sont les plus fortes (dont la DEAP est au-delà de 65 J/min/kg en moyenne). Seule la course présente un biais moins important pour le modèle I\_Step avec une différence de 12 % par rapport à la calorimétrie indirecte. Ainsi, la marche, le vélo, le balayage et les pététements sont fortement sous-estimés par l'Actiheart ( $p < 0,001$ ).

L'Actiheart sous-estime la dépense énergétique pour la majorité des autres activités (sauf la posture debout et le lever de bouteille debout de 50 ou 100 cm).

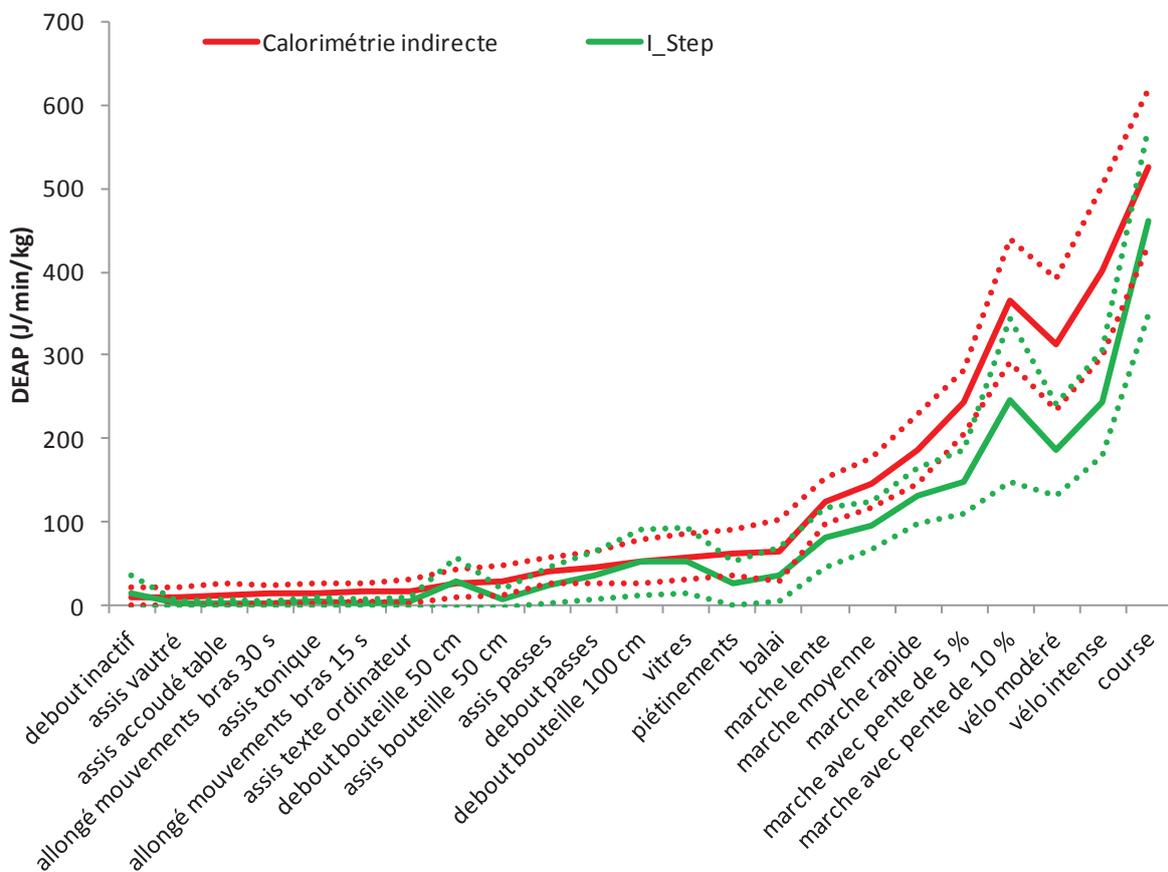


Figure 36. Moyenne et enveloppes d'écart-type des DEAP mesurées par la calorimétrie indirecte (en rouge) et par l'Actiheart avec une individualisation par un stepstest (en vert).

### 1.2.3. Discussion

Nous avons montré que l'estimation de la DEAP liée aux activités de forte intensité et aux activités non ambulatoires (vélo, port de charge) était moins précise et moins fiable que celle des autres activités. Ce constat a été effectué à partir des valeurs de biais relevées pour chaque activité plutôt qu'à partir des valeurs de corrélation. En effet, une corrélation peut être très faible entre l'estimation de la DEAP par l'Actiheart et par la calorimétrie indirecte pour une activité donnée alors que le biais est lui aussi très faible. Ainsi, bien que dans toutes les études de validation les corrélations ont été utilisées pour montrer l'adéquation entre l'estimation de la DEAP par l'Actiheart et celle de la calorimétrie indirecte, la valeur de biais est un indicateur de validation plus pertinent.

Quatre études se sont intéressées à la validation de l'Actiheart en laboratoire. Takken *et al.* n'ont pas utilisé le modèle branché mais une équation unique associant la FC et les cpm pour estimer la DEAP. La course et le fait de taper un texte à l'ordinateur ont été les

deux activités dont la DEAP était la moins bien estimée parmi d'autres comprenant le balayage, la marche et le step [188].

Barreira *et al.*, qui ont utilisé plusieurs intensités de marche et de course sur tapis roulant, ont montré une augmentation de l'erreur de mesure avec l'intensité [14].

Crouter *et al.* ont montré des valeurs de RMSE globalement plus importantes pour les activités d'intensités élevées. Ils ont utilisé l'équation G\_JAP07 et l'ont validée avec un calorimètre indirect portable [12]. Leurs valeurs de RMSE sont comparables à celles de notre étude, sauf pour le vélo où la valeur de RMSE est plus élevée dans leur étude (180 J/min/kg contre 73,2 à 76,5 J/min/kg).

Spieler *et al.*, enfin, ont montré une sous-estimation de la DEAP de la course effectuée sur plat ou en pente plus importante que pour les autres activités d'intensité plus faible [50]. Le biais et la RMSE augmentaient avec l'intensité de l'activité.

Ainsi, les résultats de ces quatre études vont dans le même sens que les nôtres. Cet écart de mesure plus important pour les activités dont l'intensité est plus forte explique la meilleure estimation de la DEAP des sujets sédentaires plutôt que des sujets actifs dans l'étude LIPOX en conditions de vie libre. En effet, les sujets actifs sont ceux qui pratiquent des activités d'intensité élevée.

Dans le modèle de groupe de l'Actiheart publié en 2007 (G\_JAP07), l'estimation de la DEAP par l'accélérométrie se fait selon un algorithme composé de plusieurs équations de droites. Ces droites sont reliées par des points d'inflexion en cpm, définis au préalable, comprenant les valeurs minimales de la marche et de la course. Ainsi, pour estimer la DEAP, cet algorithme sépare les cpm correspondant à des valeurs de marche et les cpm correspondant à des valeurs de course. Cette première approche dans la classification des activités par l'accéléromètre pour estimer la DEAP a permis d'améliorer légèrement l'estimation de la DEAP (le modèle G\_JAP07 était plus précis que les modèles G\_Brage1 ou G\_Brage2). Toutefois, dans notre étude, il apparaît qu'il faudrait aller plus loin dans la reconnaissance des activités pour être en mesure d'apporter des corrections aux estimations de DEAP de l'Actiheart en fonction des activités détectées.

Enfin, nous avons montré que l'individualisation des données par un steptest sans mesure par la calorimétrie indirecte permettait d'améliorer la précision du calcul de DEAP. Ce type d'individualisation simple à mettre en place (il ne nécessite que la possession d'une marche) est intéressant à utiliser. Il demeure toutefois limité en termes de précision comme le montre le graphique de Bland-Altman. Bien que les individualisations des estimations de DEAP par un test d'effort et par steptest n'aient pas été comparées ici, il semblerait néanmoins que le steptest ne suffise pas à obtenir une précision suffisante de l'Actiheart pour estimer la DEAP.

## 2. L'ADIPONECTINE

### 2.1. EFFETS DU NIVEAU D'ACTIVITE PHYSIQUE SUR L'ADIPONECTINE

#### 2.1.1. Caractéristiques des sujets

Les différentes caractéristiques des sujets retenus pour l'étude des liens entre l'AP et l'adiponectine sont regroupées dans le Tableau 56. Les analyses ont été effectuées sur 12 sujets actifs, 10 sujets sédentaires de poids normal et 12 sujets sédentaires obèses. Les sujets sédentaires de poids normal avaient une masse grasse en kilogrammes ( $p = 0,02$ ) et en pourcentage ( $p = 0,0003$ ) plus importante que les sujets actifs, une  $VO_2\max$ , une DET, une DEAP et un NAP plus faibles ( $p < 0,0001$ ). Les sujets sédentaires en surpoids, avaient un poids, un IMC, une masse grasse en kilogrammes et en pourcentage ( $p < 0,0001$ ), une DET ( $p = 0,0005$ ), une DER ( $p = 0,0007$ ), un NAP ( $p = 0,03$ ), une glycémie ( $p = 0,04$ ) et une insulinémie ( $p = 0,0001$ ) plus élevés que les sujets sédentaires de poids normal.

**Tableau 56. Données basales pour chaque groupe. \* : différence significative entre la valeur des sujets actifs de poids normal et sédentaires de poids normal. † : différence significative entre la valeur des sujets sédentaires de poids normal et sédentaires en surpoids. \* ou † :  $0,05 < p < 0,01$  ; \*\* ou †† :  $0,01 < p < 0,001$  ; \*\*\* ou ††† :  $p < 0,001$ .**

	Actifs minces n=12	Sédentaires minces n=10	Sédentaires en surpoids n=12
Age (années)	24,0 ± 1,1	27,8 ± 2,7	24,7 ± 3,8
Poids (kg)	71,5 ± 2,2	75,2 ± 3,2	97,8 ± 2,8†††
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	22,4 ± 0,5	23,0 ± 0,7	30,1 ± 0,5†††
Masse grasse (kg)	10,6 ± 1,0	17,6 ± 1,9**	31,2 ± 1,5†††
Masse grasse (%)	14,7 ± 1,3	22,9 ± 1,8***	31,8 ± 1,0†††
$VO_2\max$ (mL/min/kg)	49,7 ± 1,6	38,9 ± 1,6***	31,0 ± 1,3††
DER (MJ/j)	6,31 ± 0,13	6,47 ± 0,19	7,41 ± 0,19†††
DET (MJ/j)	13,8 ± 0,5	10,4 ± 0,5***	13,6 ± 0,7†††
DEAP (kJ/j/kg)	85,6 ± 5,3	39,2 ± 5,8***	48,8 ± 3,7
NAP	2,18 ± 0,06	1,61 ± 0,07***	1,83 ± 0,66†
Glycémie basale (g/L)	0,81 ± 0,01	0,84 ± 0,01	0,91 ± 0,03†
Glycémie sur 8 h (g/L/min)	7,34 ± 0,14	7,81 ± 0,11	8,33 ± 0,27
Insulinémie basale (ng/mL)	4,12 ± 0,43	5,73 ± 0,65	11,02 ± 1,19†††
Insulinémie sur 8 h (pmol/L/min)	146,5 ± 22,7	222,3 ± 31,3	483,0 ± 62,5†††
Cholestérolémie basale (g/L)	1,52 ± 0,07	1,65 ± 0,04	1,63 ± 0,12
Cholestérolémie sur 8 h (g/L/min)	11,2 ± 1,1	12,9 ± 0,3	12,9 ± 0,8
Triglycéridémie basale (g/L)	0,58 ± 0,07	0,98 ± 0,10*	1,22 ± 0,16
Triglycéridémie sur 8 h (g/L/min)	5,5 ± 0,7	10,4 ± 1,2*	16,6 ± 2,0††

## 2.1.2. Valeurs basales d'adiponectine

Les différentes mesures d'adiponectine plasmatique sont regroupées dans le Tableau 57. Les actifs comme les sédentaires en surpoids ont des niveaux plasmatiques d'adiponectine totale et HMW (kit Millipore) plus faibles que les sédentaires de poids normal. Le pourcentage d'adiponectine HMW était également significativement plus faible pour les sujets actifs par rapport aux sujets sédentaires de poids normal.

D'après les données du Tableau 57, l'expression du gène de l'adiponectine dans le tissu adipeux n'est pas significativement différente entre les trois groupes. L'expression du gène des récepteurs de l'adiponectine AdipoR1 et AdipoR2 dans le muscle est plus faible pour les sujets sédentaires en surpoids que pour les sujets sédentaires de poids normal ( $p < 0,05$ ). Les sujets actifs de poids normal et les sujets sédentaires de poids normal ont des niveaux d'expression des gènes des récepteurs de l'adiponectine qui ne sont pas statistiquement différents.

**Tableau 57. Résultats des différents dosages d'adiponectine pour chaque groupe. \* : différence significative entre la valeur des sujets actifs de poids normal et sédentaires de poids normal. † : différence significative entre la valeur des sujets sédentaires de poids normal et sédentaires en surpoids. \* ou † :  $0,05 < p < 0,01$  ; \*\* ou †† :  $0,01 < p < 0,001$  ; \*\*\* ou ††† :  $p < 0,001$ .**

	Actifs minces n=12	Sédentaires minces n=10	Sédentaires en surpoids n=12
Totale_R&D (µg/mL)	5,44 ± 0,53	7,36 ± 0,94	5,40 ± 0,97
Totale_Bühlmann (µg/mL)	3,83 ± 0,30	4,17 ± 0,44	3,28 ± 0,37
HMW_Millipore (µg/mL)	2,50 ± 0,34	3,96 ± 0,60*	2,45 ± 0,43†
HMW_Bühlmann (µg/mL)	1,51 ± 0,18	1,98 ± 0,31	1,34 ± 0,22
MMW_Bühlmann (µg/mL)	0,97 ± 0,13	0,77 ± 0,12	0,67 ± 0,12
LMW_Bühlmann (µg/mL)	1,34 ± 0,11	1,42 ± 0,15	1,28 ± 0,10
HMW_Bühlmann (%)	38 ± 3	46 ± 3*	38 ± 3†
MMW_Bühlmann (%)	25 ± 2	19 ± 3	20 ± 2
LMW_Bühlmann (%)	37 ± 3	35 ± 3	42 ± 3
ARNm_tissu adipeux	483,8 ± 48,05	448,0 ± 50	332,9 ± 33,1
AdipoR1_muscle	17,85 ± 2,6	15,34 ± 1,77	10,72 ± 1,25†
AdipoR2_muscle	3,91 ± 0,58	3,16 ± 0,23	1,90 ± 0,10†

## 2.1.3. Corrélations avec le niveau d'activité physique et la VO<sub>2</sub>max

Il est admis que les niveaux d'adiponectine plasmatique sont inversement corrélés avec la masse grasse. Avant d'ajuster les corrélations entre l'adiponectine et le NAP ou la VO<sub>2</sub>max, nous avons regardé les corrélations entre l'adiponectine et l'IMC ou la masse grasse (en kilogrammes ou en pourcentage). Nous avons mis en évidence une corrélation négative significative entre l'IMC et l'adiponectine totale, HMW, MMW, le pourcentage d'adiponectine HMW et LMW et AdipoR1 et une corrélation négative entre la masse grasse et l'adiponectine MMW et le pourcentage d'adiponectine HMW, MMW et LMW.

La DEAP estimée par l'EDM est corrélée de façon significative avec l'adiponectine totale mesurée par le kit R&D et l'adiponectine HMW mesurée par le kit Millipore sans ajustement (Tableau 58 et Figure 37). Ces corrélations demeurent lorsque la DEAP est estimée par l'équation individualisée de l'Actiheart ( $R^2 = 0,12$  et  $p = 0,05$  pour l'adiponectine totale et  $R^2 = 0,17$  et  $p = 0,02$  pour l'adiponectine HMW) mais pas avec l'équation de groupe de l'Actiheart ( $R^2 < 0,06$  et  $p > 0,20$ ).

Lorsqu'un ajustement est effectué sur la masse grasse (en kilogrammes présentée dans le Tableau 58, ou en pourcentage pour laquelle les résultats sont les mêmes qu'en kilogrammes) ou sur l'IMC, la DEAP est corrélée avec toutes les mesures d'adiponectine totale et HMW. Aucun lien n'a été trouvé entre les expressions du gène de l'adiponectine dans le tissu adipeux ou de ses récepteurs dans le muscle avec la DEAP.

La  $VO_2max$  est corrélée uniquement avec l'expression du gène d'AdipoR1 et AdipoR2 dans le muscle et celle de l'adiponectine dans le tissu adipeux sans ajustement.

**Tableau 58. Bêta (p) des corrélations entre les différents paramètres d'adiponectine dosés et les paramètres de l'activité physique. Les corrélations ont pu être ajustées sur différentes données anthropométriques. Abréviations : Bühl : Bühlmann ; Mil. : Millipore ; TA : tissu adipeux ; MG : masse grasse.**

Ajustement :	DEAP -	DEAP IMC	DEAP MG (kg)	$VO_2max$ -	$VO_2max$ MG (kg)
Totale_R&D ( $\mu g/mL$ )	<b>-0,050 (0,01)</b>	<b>-0,066 (0,001)</b>	<b>-0,08 (0,0001)</b>	0,015 (0,78)	-0,098 (0,27)
Totale_Bühl. ( $\mu g/mL$ )	-0,014 (0,11)	<b>-0,021 (0,02)</b>	<b>-0,025 (0,01)</b>	0,021 (0,31)	-0,004 (0,90)
HMW_Mil. ( $\mu g/mL$ )	<b>-0,025 (0,01)</b>	<b>-0,034 (0,002)</b>	<b>-0,04 (0,0008)</b>	0,007 (0,79)	-0,038 (0,42)
HMW_Bühl. ( $\mu g/mL$ )	<b>-0,011 (0,05)</b>	<b>-0,015 (0,01)</b>	<b>-0,017 (0,008)</b>	0,009 (0,49)	-0,004 (0,84)
MMW_Bühl. ( $\mu g/mL$ )	0,0002 (0,94)	-0,002 (0,53)	-0,004 (0,29)	0,015 (0,08)	0,003 (0,84)
LMW_Bühl. ( $\mu g/mL$ )	-0,004 (0,18)	-0,004 (0,15)	-0,004 (0,19)	-0,002 (0,79)	-0,003 (0,83)
HMW_Bühl. (%)	-0,001 (0,06)	<b>-0,002 (0,02)</b>	<b>-0,002 (0,01)</b>	0,0004 (0,83)	-0,001 (0,77)
MMW_Bühl. (%)	0,0007 (0,23)	0,0005 (0,43)	0,0003 (0,68)	0,002 (0,13)	0,0004 (0,90)
LMW_Bühl. (%)	0,0005 (0,51)	0,001 (0,14)	<b>0,002 (0,04)</b>	-0,003 (0,16)	0,0005 (0,88)
ARNm_TA	0,97 (0,39)	-0,011 (0,99)	-0,37 (0,76)	<b>7,25 (0,008)</b>	6,34 (0,15)
AdipoR1_muscle	0,031 (0,54)	-0,008 (0,88)	-0,026 (0,65)	<b>0,28 (0,05)</b>	0,16 (0,51)
AdipoR2_muscle	0,016 (0,13)	0,006 (0,60)	-0,001 (0,95)	<b>0,084 (0,005)</b>	0,038 (0,43)



avec la masse grasse viscérale alors que le pourcentage d'adiponectine HMW est lié à la sensibilité à l'insuline elle-même inversement liée à la graisse viscérale.

L'expression musculaire des ARNm d'AdipoR1 est corrélée négativement avec la présence de métabolites réactifs de l'oxygène ( $\beta = -245$  ;  $p = 0,004$ ) et avec le sTNF RI ( $\beta = -336$  ;  $p = 0,04$ ) et positivement avec la capacité de la barrière plasmatique à se défendre contre une attaque radicalaire ( $\beta = 119$  ;  $p = 0,0005$ ).

**Tableau 59. Bêta (p) des corrélations entre les différents paramètres d'adiponectine dosés et les paramètres métaboliques, l'insulinémie, les marqueurs de stress oxydatif et d'inflammation. Abréviations : Bühl : Bühlmann. Glyc. : glycémie ; Ins. : insulinémie ; Chol. : cholestérolémie ; TG : triglycéridémie ; OXY : test de l'imperméabilité de la barrière antioxydante ; mu : muscle ; TA : tissu adipeux ; Prot. Carb. : protéines carbonylées ; d-ROMs : test de détection plasmatique des métabolites réactifs de l'oxygène.**

	Totale R&D ( $\mu\text{g/mL}$ )	Totale Bühl. ( $\mu\text{g/mL}$ )	HMW_Bühl. ( $\mu\text{g/mL}$ )	HMW_Bühl. (%)
Glyc. basale (g/L)	<b>0,008 (0,02)</b>	0,01 (0,37)	0,01 (0,40)	0,058 (0,54)
Glyc. sur 8 h (g/L/min)	0,024 (0,43)	0,00 (0,95)	0,00 (0,99)	-0,13 (0,87)
Ins. basale (ng/mL)	-0,21 (0,25)	-0,72 (0,07)	-1,02 (0,11)	<b>-10,1 (0,03)</b>
Ins. sur 8 h (pmol/L/min)	-13,7 (0,10)	-33,4 (0,07)	-46,8 (0,11)	-385 (0,07)
Chol. basale (g/L)	<b>0,05 (0,0003)</b>	<b>0,08 (0,009)</b>	0,08 (0,10)	0,29 (0,41)
Chol. sur 8 h (g/L/min)	<b>0,31 (0,006)</b>	0,49 (0,06)	0,45 (0,28)	1,03 (0,73)
TG basale (g/L)	0,006 (0,76)	-0,07 (0,13)	-0,11 (0,14)	-1,02 (0,051)
TG sur 8 h (g/L/min)	-0,23 (0,44)	<b>-1,69 (0,01)</b>	<b>-2,50 (0,02)</b>	<b>-22,0 (0,003)</b>
8-OHdG (ng/mL)	0,36 (0,06)	<b>1,11 (0,008)</b>	<b>1,66 (0,01)</b>	<b>12,5 (0,01)</b>
d-ROMs (CARR U)	-5,11 (0,22)	<b>-19,3 (0,04)</b>	-28,0 (0,06)	-191 (0,08)
OXY (CARR U)	<b>3,48 (0,03)</b>	<b>8,99 (0,01)</b>	<b>13,4 (0,02)</b>	<b>109 (0,008)</b>
Prot. Carb. (mol/g)	-0,005 (0,78)	0,01 (0,87)	0,00 (0,94)	-0,41 (0,33)
MDA_mu (pmol/ $\mu\text{g}$ )	0,023 (0,09)	<b>0,08 (0,006)</b>	<b>0,10 (0,03)</b>	0,58 (0,07)
MDA_TA (pmol/ $\mu\text{g}$ )	0,005 (0,88)	0,00 (0,96)	0,01 (0,92)	0,35 (0,65)
IL-1 $\beta$ (ng/mL)	0,014 (0,11)	0,02 (0,23)	0,04 (0,19)	0,31 (0,17)
IL-6 (ng/mL)	-0,029 (0,69)	0,05 (0,79)	0,16 (0,56)	1,34 (0,51)
Lipocaline (ng/mL)	-0,046 (0,93)	0,98 (0,40)	1,87 (0,31)	2,74 (0,84)
sTNF RI (pg/mL)	-8,53 (0,26)	-17,0 (0,34)	-32,1 (0,25)	-256 (0,21)
Visfatine (ng/mL)	0,10 (0,30)	0,40 (0,08)	0,56 (0,11)	<b>6,20 (0,03)</b>

## 2.2. EFFETS DE L'INTERVENTION SUR L'ADIPONECTINE

Les dosages plasmatiques ont été effectués avant et après intervention sur 12 sujets actifs de poids normal, 10 sujets sédentaires de poids normal et 11 sujets sédentaires en surpoids. Les dosages tissulaires concernent 11 sujets actifs, 9 sujets sédentaires de poids normal et 10 sujets en surpoids avant et après intervention.

## 2.2.1. Variation des valeurs de l'adiponectine avec l'intervention

Les évolutions des différents dosages de l'adiponectine sont regroupées dans le Tableau 60. Au niveau des dosages plasmatiques, l'adiponectine totale mesurée par le kit R&D a augmenté significativement après désentraînement chez les sujets actifs et a diminué significativement après entraînement chez les sujets sédentaires. Ce même constat est effectué avec l'adiponectine HMW mesurée par le kit Millipore, Figure 38. Le pourcentage d'adiponectine HMW a également été modifié par l'intervention, à savoir diminué pour les sujets actifs et augmenté pour les sujets sédentaires. Le pourcentage d'adiponectine LMW a diminué significativement chez les sujets sédentaires en surpoids. Aucune autre différence significative n'a été trouvée pour les différents dosages plasmatiques ou tissulaires.

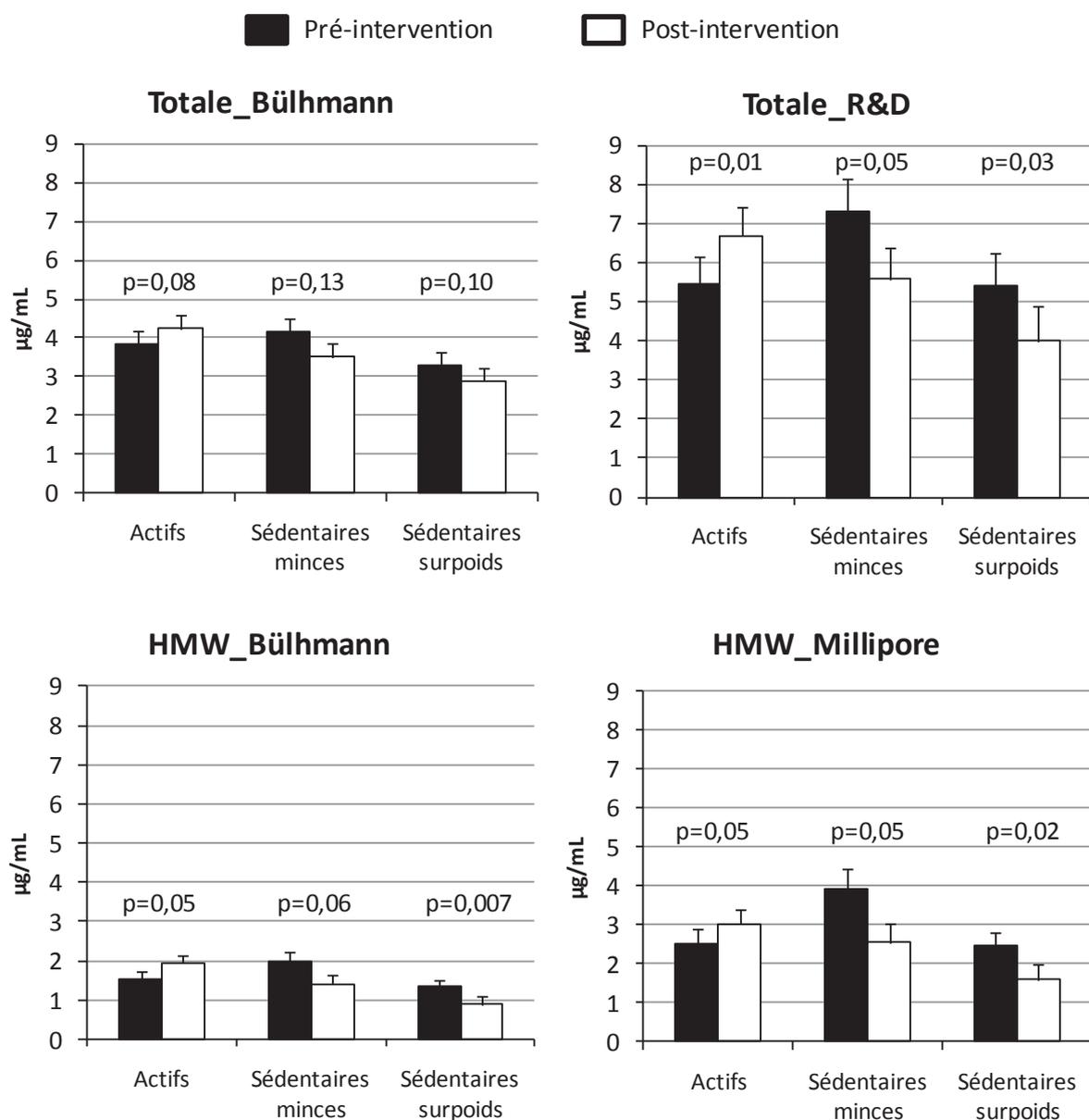


Figure 38. Effets de l'intervention sur l'adiponectine totale et de haut poids moléculaire dans chaque groupe.

**Tableau 60. Deltas des différents dosages d'adiponectine (la valeur post-intervention moins la valeur pré-intervention). Abréviations : Bühl : Bühlmann ; TA : tissu adipeux. Le p représente le résultat de la comparaison par test de Student de la valeur pré-intervention et de la valeur post-intervention.**

	Actifs minces		Sédentaires minces		Sédentaires en surpoids	
	Moyenne ± ET	p	Moyenne ± ET	p	Moyenne ± ET	p
Totale_R&D (µg/mL)	1,25 ± 0,41	0,01	-1,72 ± 0,77	0,05	-1,4 ± 0,55	0,03
Totale_Bühl. (µg/mL)	0,41 ± 0,22	0,09	-0,63 ± 0,38	0,13	-0,40 ± 0,22	0,10
HMW_Millipore (µg/mL)	0,51 ± 0,23	0,05	-1,37 ± 0,57	0,05	-0,85 ± 0,3	0,02
HMW_Bühl. (µg/mL)	0,43 ± 0,20	0,05	-0,57 ± 0,27	0,06	-0,44 ± 0,13	0,007
MMW_Bühl. (µg/mL)	-0,11 ± 0,13	0,39	-0,033 ± 0,12	0,79	-0,008 ± 0,12	0,94
LMW_Bühl. (µg/mL)	0,091 ± 0,10	0,49	-0,036 ± 0,11	0,75	0,045 ± 0,09	0,63
HMW_Bühl. (%)	6,1 ± 3,0	0,07	-7,1 ± 2,3	0,02	-11,7 ± 2,5	0,001
MMW_Bühl. (%)	-4,2 ± 3,2	0,22	2,0 ± 2,8	0,51	2,9 ± 2,1	0,20
LMW_Bühl. (%)	-2,0 ± 2,5	0,46	5,1 ± 2,8	0,10	7,0 ± 2,7	0,03
ARNm_TA	-41,6 ± 46,5	0,39	31,4 ± 59,4	0,61	-42,7 ± 42,9	0,35
AdipoR1_muscle	0,13 ± 1,17	0,91	0,51 ± 2,31	0,83	-1,02 ± 1,49	0,51
AdipoR2_muscle	0,21 ± 0,75	0,79	-0,011 ± 0,55	0,98	-0,048 ± 0,25	0,85

### 2.2.2. Corrélations avec les variations du niveau d'activité physique et de la VO<sub>2</sub>max

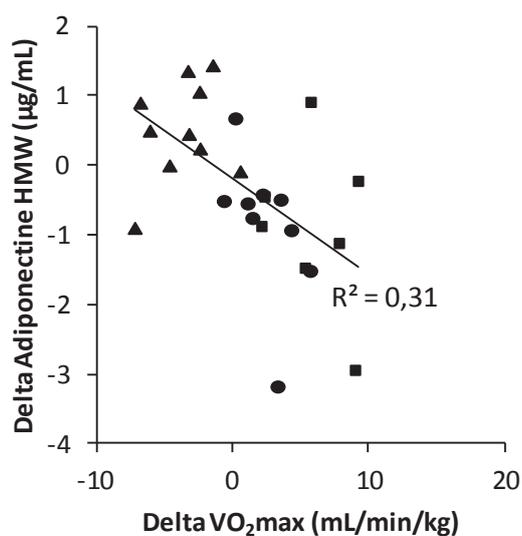
Avec l'intervention, les variations d'adiponectine totale et HMW sont inversement corrélées avec les variations de VO<sub>2</sub>max, moins avec celles de DEAP (Tableau 61 et Figure 39) que ce soit avec ou sans ajustement sur l'IMC ou la masse grasse. Le pourcentage d'adiponectine LMW est inversement corrélé avec les valeurs de DEAP ajustées et de VO<sub>2</sub>max ajustées ou non.

Concernant les analyses tissulaires, l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux était positivement corrélée avec la DEAP ajustée sur le pourcentage de masse grasse et avec la VO<sub>2</sub>max ajustée sur la masse grasse. Aucune autre corrélation n'a été mise en évidence.

**Tableau 61. Significativité des corrélations entre les deltas des différents paramètres d'adiponectine dosés et les deltas des paramètres d'activité physique. Les corrélations ont pu être ajustées sur différentes données anthropométriques. Abréviations : Bühl. : Bühlmann ; TA : tissu adipeux ; MG : masse grasse.**

	DEAP (β)	DEAP (p)	DEAP (p)	DEAP (p)	DEAP (p)	VO <sub>2</sub> max (β)	VO <sub>2</sub> max (p)	VO <sub>2</sub> max (p)
Ajustement :			IMC	MG (kg)	MG (%)			MG (kg)
Totale_R&D (µg/mL)	-0,042	0,13	0,07	0,11	0,14	-0,30	<b>0,001</b>	<b>0,0003</b>
Totale_Bühl. (µg/mL)	-0,009	0,45	0,31	0,36	0,43	-0,092	<b>0,009</b>	<b>0,002</b>
HMW_Millipore (µg/mL)	-0,021	0,19	<b>0,04</b>	0,15	0,21	-0,15	<b>0,001</b>	<b>0,0002</b>
HMW_Bühl. (µg/mL)	-0,011	0,27	0,18	0,39	0,43	-0,085	<b>0,002</b>	<b>0,004</b>
MMW_Bühl. (µg/mL)	-0,002	0,69	0,63	0,08	0,13	-0,003	0,88	0,20
LMW_Bühl. (µg/mL)	0,004	0,43	0,49	0,34	0,34	-0,005	0,77	0,82
HMW_Bühl. (%)	-0,002	0,18	0,09	0,43	0,46	-0,015	<b>0,001</b>	<b>0,005</b>
MMW_Bühl. (%)	-0,0001	0,91	0,97	0,30	0,33	0,005	0,28	0,68
LMW_Bühl. (%)	0,002	0,07	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>	<b>0,05</b>	0,009	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
ARNm_TA	2,97	0,09	0,20	<b>0,05</b>	<b>0,04</b>	14,2	<b>0,05</b>	<b>0,02</b>
AdipoR1_muscle	-0,022	0,72	0,56	0,99	0,99	-0,13	0,59	0,81
AdipoR2_muscle	-0,013	0,56	0,32	0,97	0,92	0,014	0,87	0,42

▲ Actifs ■ Sédentaires minces ● Sédentaires surpoids



**Figure 39. Corrélation entre les variations d'adiponectine HMW avec l'intervention et les variations de VO<sub>2</sub>max.**

### 2.2.3. Corrélations avec les variations des paramètres métaboliques et de l'insuline

Les variations d'insulinémie basale sont corrélées positivement avec les variations d'adiponectine totale et HMW, tout comme les variations de cholestérolémie, Tableau 62. Cela confirme les résultats observés avant intervention.

**Tableau 62. Bêta (p) des corrélations entre les deltas des différents paramètres d'adiponectine dosés et ceux des paramètres métaboliques et de l'insulinémie, du stress oxydatif et de l'inflammation. Abréviations : Bühl : Bühlmann. ; Mil. : Millipore ; Glyc. : glycémie ; Ins. : insulinémie ; Chol. : cholestérolémie.**

	Totale R&D ( $\mu\text{g/mL}$ )	Totale Bühl. ( $\text{ng/mL}$ )	HMW_Mil. ( $\text{ng/mL}$ )	HMW_Bühl. ( $\text{ng/mL}$ )	HMW_Bühl. (%)
Glyc. basale (g/L)	<b>0,01 (0,03)</b>	0,00 (0,14)	0,00 (0,09)	0,00 (0,18)	-0,029 (0,76)
Glyc. sur 8 h (g/L/min)	<b>0,068 (0,05)</b>	0,0001 (0,12)	0,0001 (0,22)	0,0002 (0,07)	0,78 (0,27)
Ins. basale (ng/mL)	<b>0,53 (0,02)</b>	<b>0,001 (0,03)</b>	<b>0,0011 (0,02)</b>	<b>0,002 (0,005)</b>	7,1 (0,14)
Ins. sur 8 h (pmol/L/min)	15,9 (0,09)	0,034 (0,11)	0,031 (0,09)	<b>0,059 (0,02)</b>	<b>391 (0,03)</b>
Chol. basale (g/L)	<b>0,041 (0,03)</b>	<b>0,0001 (0,005)</b>	<b>0,0001 (0,03)</b>	<b>0,0001 (0,02)</b>	0,43 (0,26)
Chol. sur 8 h (g/L/min)	0,24 (0,27)	0,0008 (0,14)	0,0007 (0,12)	0,0007 (0,28)	1,86 (0,67)
TG (g/L)	0,037 (0,12)	0,0001 (0,13)	0,0001 (0,14)	0,0001 (0,16)	-0,01 (0,98)
TG sur 8 h (g/L/min)	0,28 (0,37)	0,0003 (0,64)	0,0003 (0,57)	0,0005 (0,56)	-4,23 (0,49)

#### 2.2.4. Corrélations avec les variations d'inflammation et de stress oxydatif

Aucune corrélation n'a été mise en évidence entre les variations des différentes mesures d'adiponectine plasmatique et les variations de stress oxydatif. Parmi les marqueurs de l'inflammation, seule la variation de sTNF RI était corrélée avec la variation d'adiponectine totale mesurée avec le kit R&D ( $\mu\text{g/mL}$ ,  $\beta = -28,8$  ;  $p=0,003$ ) et le kit Bühlmann ( $\text{ng/mL}$ ,  $\beta = -0,069$  ;  $p=0,003$ ) et l'adiponectine HMW mesurée par le kit Millipore ( $\text{ng/mL}$ ,  $\beta = -0,051$  ;  $p=0,002$ ) et le kit Bühlmann ( $\text{ng/mL}$ ,  $\beta = -0,075$  ;  $p=0,008$ ). Le TNF $\alpha$  étant un inhibiteur de la production de l'adiponectine, ces résultats étaient prévisibles.

La variation avec l'intervention de l'expression du gène d'AdipoR2 est corrélée avec la variation des protéines carbonylées, Tableau 63.

Alors qu'avant l'intervention, aucun lien n'a été constaté entre l'expression des ARNm de l'adiponectine et les marqueurs de l'inflammation, l'intervention induit plusieurs corrélations. Notamment, la variation de l'IL-1 $\beta$  dans le plasma est corrélée positivement avec la variation de l'expression musculaire des ARNm des récepteurs de l'adiponectine. La variation de lipocaline est également inversement corrélée avec la variation d'expression du gène d'AdipoR1.

**Tableau 63. Bêta (p) des corrélations entre les deltas d'expression de l'adiponectine dosée dans le muscle et dans le tissu adipeux et ses récepteurs dosés dans le muscle et les deltas des marqueurs du stress oxydatif et de l'inflammation. Abréviations : OXY : test de l'imperméabilité de la barrière antioxydante ; TA : tissu adipeux ; d-ROMs : test de détection plasmatique des métabolites réactifs de l'oxygène.**

	ARNm TA	AdipoR1	AdipoR2
8-OHdG (ng/mL)	0,002 (0,77)	0,33 (0,15)	-0,33 (0,62)
d-ROMs (CARR U)	-0,17 (0,22)	1,87 (0,67)	10,4 (0,40)
OXY (CARR U)	-0,048 (0,32)	-1,57 (0,25)	-2,25 (0,57)
Protéines carbonylées (mol/g)	-0,0006 (0,35)	0,024 (0,17)	<b>0,11 (0,01)</b>
MDA_mu (pmol/μg)	-0,0003 (0,56)	-0,005 (0,71)	0,011 (0,78)
MDA_TA (pmol/μg)	0,0001 (0,94)	0,043 (0,18)	0,089 (0,38)
IL-1β (ng/mL)	0,0001 (0,71)	<b>0,021 (0,03)</b>	<b>0,069 (0,01)</b>
IL-6 (ng/mL)	-0,0005 (0,71)	-0,042 (0,38)	-0,051 (0,71)
Lipocaline (ng/mL)	-0,003 (0,79)	<b>-0,65 (0,03)</b>	-0,95 (0,28)
sTNF RI (pg/mL)	-0,02 (0,90)	0,82 (0,86)	-5,46 (0,68)
Visfatine (ng/mL)	-0,002 (0,32)	0,071 (0,33)	0,03 (0,87)

## 2.3. DISCUSSION

Nous avons montré que les niveaux plasmatiques d'adiponectine totale et HMW étaient plus faibles pour les sujets actifs de poids normal que pour les sujets sédentaires de poids normal. Ces deux mesures étaient également inversement corrélées avec la DEAP avec ou sans ajustement sur la masse grasse mais pas avec la VO<sub>2</sub>max. Ainsi, dans notre étude, la pratique d'AP était inversement reliée avec l'adiponectine circulante. Nous avons confirmé ces résultats en montrant que le désentraînement engendrait une augmentation des niveaux plasmatiques d'adiponectine totale et HMW pour des sujets actifs alors que l'entraînement induirait leur baisse pour des sujets au préalable sédentaires.

Nous avons tout d'abord confirmé par notre étude l'importance de la fraction métabolique HMW de l'adiponectine à partir des différences dans les concentrations relevées entre nos groupes et avec l'intervention. Les autres fractions sont apparues moins modifiées par l'entraînement ou la masse grasse. Les corrélations relevées entre l'adiponectine plasmatique et la DEAP et pas avec la VO<sub>2</sub>max avant l'intervention soulignent l'importance de disposer d'une mesure précise de la DEAP dans des conditions de vie libre. L'ajustement des corrélations sur l'IMC ou la masse grasse améliore la significativité de ces corrélations entre l'adiponectine plasmatique et la DEAP en basal et avec la VO<sub>2</sub>max après l'intervention. La prise en compte de la masse grasse est alors fondamentale pour rechercher les liens entre l'AP et l'adiponectine. Ceci est d'autant plus vrai que les sujets sédentaires en surpoids dans notre étude avaient des niveaux d'adiponectine plus faibles que les sujets sédentaires de poids normal.

Des niveaux plasmatiques d'adiponectine élevés, de façon inattendue, ont tout d'abord été rapportés chez des patients présentant une insuffisance rénale ou cardiaque. Ce paradoxe a été expliqué par un dysfonctionnement musculaire engendrant un défaut dans

l'utilisation de l'adiponectine et non dans sa production. Ces études ont amené le concept de résistance à l'adiponectine, parallèle à la résistance à l'insuline. Ainsi, la production d'adiponectine pourrait être augmentée pour répondre à une diminution de l'efficacité de sa signalisation [189]. Dans notre étude, nous ne montrons pas d'association entre la valeur de l'adiponectine circulante plus basse chez les actifs et l'expression de ses ARNm dans le tissu adipeux qui n'est pas différente entre les trois groupes. Ce même constat est effectué avec l'intervention qui induit une modification de l'adiponectine circulante et aucune variation de son expression dans le tissu adipeux. Dans ce cas, l'adiponectine pourrait être produite en quantité égale chez les sujets actifs et sédentaires mais son utilisation pourrait différer, avec une quantité accrue d'adiponectine utilisée chez les sujets actifs diminuant ses niveaux plasmatiques. L'analyse de l'expression des ARNm de ses récepteurs dans notre étude ne permet pas non plus de conclure dans ce sens puisqu'aucune différence n'a été mise en évidence entre les sujets actifs et sédentaires de poids normal. Une étude récente suggère que l'analyse de l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le foie pourrait également être envisagée pour comprendre totalement les modulations plasmatiques de l'adiponectine [119].

Peu de données sont disponibles dans la littérature concernant l'effet de l'AP sur l'expression du gène de l'adiponectine chez l'homme. Chez la souris, les auteurs s'accordent à dire que l'entraînement induit une augmentation de l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux [127-129, 161, 190]. Concernant l'expression des ARNm des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 dans le muscle, une variation n'a pas toujours été mise en évidence, toutefois il semblerait que l'AP induise plutôt son augmentation [134, 148, 191, 192]. Ainsi, bien que nous n'ayons pas réussi à mettre cela en évidence, il est possible que l'AP augmente l'utilisation de l'adiponectine par une liaison avec ses récepteurs, ce qui expliquerait les concentrations plus faibles rencontrées chez les sujets actifs avant l'intervention ou chez les sujets sédentaires entraînés. L'autre possibilité est que l'adiponectine soit plus dégradée chez des sujets actifs mais aucune donnée dans la littérature ne permet pour le moment d'aller dans ce sens.

L'effet de l'AP sur l'adiponectine pourrait également varier avec la durée de l'observation, c'est-à-dire qu'une intervention à long terme (> 6 mois) pourrait engendrer des modifications différentes tel que cela a pu être observé chez des patients [192]. Il se pourrait ainsi que les 8 semaines d'entraînement ou les 4 semaines de désentraînement mises en œuvre dans l'étude LIPOX ne suffisent pas à modifier l'expression des gènes de l'adiponectine et de ses récepteurs. Parmi les études qui ont évalué les effets de l'entraînement sur les récepteurs de l'adiponectine, l'intervention la plus courte (7 semaines) n'engendre pas de différence [146] alors que les interventions de 12 et 16 semaines engendrent une augmentation de l'expression des ARNm des récepteurs [134, 148, 192]. Quoi qu'il en soit, des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer cette hypothèse.

Chez les sujets en surpoids, pour lesquels nous avons trouvé une diminution de l'adiponectine plasmatique avec l'entraînement, l'effet est plus paradoxal. Les niveaux plasmatiques d'adiponectine étaient initialement plus faibles que chez les sujets sédentaires de poids normal, ce qui signifie qu'à NAP égal, la masse grasse entraîne une diminution de l'adiponectine plasmatique ce qui est bien démontré. Avec l'entraînement, nous avons montré que l'adiponectine avait diminué, ce qui engendre des niveaux plasmatiques très bas. Ce même constat a été rapporté dans une étude réalisée chez des femmes obèses avec un entraînement en résistance [140].

La masse grasse, présente en quantité importante chez les sujets en surpoids, inhiberait la production d'adiponectine même si la personne en surpoids est active, par contre, l'entraînement engendrerait une meilleure utilisation de l'adiponectine, ce qui aurait pour conséquence de diminuer encore plus ses concentrations plasmatiques. Dans notre étude, l'expression du gène de l'adiponectine dans le tissu adipeux n'était pas significativement différente entre les sujets de poids normal ou en surpoids en basal (bien qu'une tendance plus faible ait été constatée chez les sujets en surpoids), ni après intervention, ce qui veut dire que si la production d'adiponectine est altérée pour les sujets en surpoids, cela ne se fait pas nécessairement à travers une expression de ses ARNm plus faible dans le tissu adipeux. D'autre part, le fait que l'expression des ARNm des récepteurs de l'adiponectine n'ait pas été modifiée avec l'intervention ne nous permet pas de conclure à une meilleure utilisation de l'adiponectine avec l'entraînement.

En parallèle à ces résultats, nous avons montré des liens entre l'adiponectine et les paramètres métaboliques, le stress oxydant, le sTNF RI et l'IL-1 $\beta$ . Dans la littérature, un lien fort a été montré entre l'adiponectine et la sensibilité à l'insuline. Par exemple, les niveaux d'expression des ARNm des deux récepteurs sont corrélés avec la sensibilité à l'insuline [193]. Dans notre étude, l'insulinémie basale était corrélée négativement avec le pourcentage d'adiponectine HMW. Ce résultat a déjà été mis en évidence dans des études pour lesquelles le pourcentage d'adiponectine HMW était un meilleur témoin de la santé que l'adiponectine totale ou l'adiponectine HMW seule [194, 195]. A l'inverse, avant l'intervention, le pourcentage d'adiponectine HMW était corrélé positivement avec la visfatine. La visfatine a un effet insulino-mimétique et elle est produite proportionnellement à la quantité de masse grasse viscérale contrairement à l'adiponectine. En parallèle, elle induit la production de cytokines telles que l'IL-1 $\beta$  et le TNF $\alpha$  *in vitro* [196]. L'étude de la visfatine, tout comme celle de l'adiponectine est récente et il reste trop d'éléments en suspens pour prétendre que les niveaux plasmatiques de ces deux adipokines sont liés.

Les variations d'insulinémie avec l'intervention étaient positivement corrélées avec les variations d'adiponectine totale et HMW. Ces résultats apparaissent de prime abord en contradiction avec la corrélation basale négative entre l'insulinémie et le pourcentage d'adiponectine HMW. En réalité, l'entraînement ayant pour effet d'une part d'améliorer la sensibilité à l'insuline et donc de diminuer l'insulinémie et d'autre part de diminuer les

niveaux plasmatiques d'adiponectine, cette corrélation positive entre les deux au regard de l'intervention est naturelle.

La quantité de triglycérides présents dans le plasma était inversement corrélée avec l'adiponectine HMW et son pourcentage dans notre étude. Ce résultat est plutôt le reflet de la masse grasse importante des sujets en surpoids qui induit une diminution de l'adiponectine plasmatique et une augmentation des triglycérides circulants.

Dans notre étude le cholestérol était positivement corrélé avec l'adiponectine totale et HMW en basal et avec leurs variations liées à l'intervention, alors qu'au départ, le cholestérol n'était pas différent entre nos sujets. L'adiponectine est connue pour ses effets anti-athérogéniques. Dans la littérature, les auteurs s'accordent à montrer une corrélation positive entre l'adiponectine et le cholestérol HDL [197, 198]. Tsubakio-Yamamoto *et al.* ont d'ailleurs montré que l'adiponectine agirait directement sur l'efflux de cholestérol HDL des macrophages par l'intermédiaire de PPAR $\gamma$  [199].

Dans la littérature, il a été montré que l'adiponectine était inversement corrélée avec des marqueurs de l'inflammation et du stress oxydatif et que ceux-ci affectaient sa production [90]. Dans notre étude, le sTNF RI était corrélé négativement avec l'expression des ARNm d'AdipoR1 en basal et avec l'adiponectine plasmatique totale avec l'intervention. Nous avons également trouvé une corrélation négative entre la variation de lipocaline avec l'intervention et l'expression des ARNm d'AdipoR1. La synthèse de lipocaline se fait en situation inflammatoire et elle est induite par le TNF $\alpha$  [200]. Une présence accrue de sTNF RI empêche l'action du TNF $\alpha$  sur sa cible cellulaire, perturbant le bon déroulement de la réaction immunitaire. En dehors de son rôle dans l'inflammation, le TNF $\alpha$  inhibe l'expression de l'adiponectine sur des cellules de culture [90]. Nos résultats précédents sont ainsi bien en accord avec ceux présents dans la littérature. Toutefois, un lien inverse entre l'expression des ARNm de l'adiponectine et les marqueurs de l'inflammation aurait pu être envisagé mais nous ne l'avons pas mis en évidence.

Une association plus forte a été trouvée entre les marqueurs du stress oxydatif et l'adiponectine. En effet, nous avons d'abord montré que les niveaux d'adiponectine plasmatique et l'expression des ARNm d'AdipoR1 étaient corrélés positivement avec la capacité antioxydante du plasma et négativement avec la quantité de métabolites réactifs de l'oxygène présents dans le plasma. Les marqueurs des effets du stress oxydatif sur l'ADN (8-OHdG) ou les lipides (MDA) étaient positivement corrélés avec l'adiponectine plasmatique. Ainsi, dans le plasma, un niveau élevé d'adiponectine est associé avec un niveau élevé de capacité antioxydante, une faible présence de métabolites réactifs de l'oxygène et un niveau élevé des marqueurs de l'atteinte de l'ADN et des lipides par le stress oxydatif. Il reste à savoir où ces molécules ont été créées par le stress oxydatif. Si elles proviennent du tissu adipeux, la présence de stress oxydatif pourrait inhiber la production d'adiponectine ce qui n'induirait pas un lien positif avec l'adiponectine dans le plasma. Si elles proviennent du muscle, il se pourrait dans ce cas que ce soit la signalisation de l'adiponectine dans le muscle

qui soit altérée. L'adiponectine serait alors difficilement utilisée et aurait tendance à s'accumuler dans le plasma. Cette hypothèse n'est pas écartée par nos résultats.



# CHAPITRE 5 :

## DISCUSSION GENERALE



La sédentarité a une incidence majeure sur la prévalence des maladies chroniques cardiovasculaires et métaboliques. Une mesure précise de l'AP en conditions de vie libre est nécessaire pour une meilleure compréhension des relations entre l'état de santé des individus et les différentes caractéristiques de l'AP (notamment la dépense énergétique qui lui est associée). Ces mesures sont également essentielles pour approfondir les mécanismes moléculaires sous-tendant ces relations.

La technique de référence de la mesure de la DEAP, la calorimétrie indirecte et sa dérivée en conditions de vie libre, l'EDM, sont fiables et précises pour estimer la DEAP, mais ne sont pas utilisables à grande échelle. Des outils de mesure de l'AP ambulatoires et objectifs ont été utilisés tels que les accéléromètres ou les cardiofréquencemètres. Les revues récentes montrent une concordance relativement faible entre l'accélérométrie et la mesure de référence de la DEAP. D'autre part, l'estimation de la DEAP à partir de l'enregistrement de la FC en continu présente un biais fixe et proportionnel et une faible précision pour les activités de faible intensité. Il a été suggéré que la combinaison de l'accélérométrie et de la FC au sein d'un modèle branché donnant plus ou moins de poids à chaque variable selon les valeurs enregistrées, permettait une estimation plus fiable et plus précise de la DEAP.

Le premier objectif de ma thèse a consisté à valider un dispositif combinant la mesure de la FC et du mouvement par l'accélérométrie, l'Actiheart, pour estimer la DEAP en conditions de vie libre avant et après une intervention. Afin de comprendre les sources éventuelles d'imprécision de l'appareil, le deuxième objectif était de confronter l'appareil à plusieurs activités dont la DEAP était mesurée en laboratoire par la calorimétrie indirecte.

L'adiponectine est une hormone produite majoritairement par le tissu adipeux. Elle a la particularité d'être diminuée en présence accentuée de tissu adipeux. Ses effets anti-inflammatoires, anti-athérogéniques et régulateurs de l'homéostasie glucidique ont été suggérés. Au niveau plasmatique, l'adiponectine est présente sous plusieurs formes, la forme de HMW étant admise comme la forme métaboliquement active. Il est bien montré que la sécrétion d'adiponectine et sa concentration plasmatique est diminuée avec l'obésité et différentes situations d'insulino-résistance. Les effets de l'AP sont en revanche discutés, avec des résultats contradictoires dans la littérature. L'adiponectine étant sensible aux variations de poids, nous avons fait l'hypothèse que cette variété de résultats différents était liée à une mauvaise prise en compte des variations de poids et de masse grasse dans les protocoles d'intervention.

Le deuxième objectif de ma thèse a été d'évaluer les effets de l'AP bien caractérisée et d'une intervention avec contrôle du poids sur l'adiponectine et ses différentes isoformes.

# 1. LA MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE : L'ACTIHEART

---

Grâce à la combinaison de nos résultats issus des études SVELTE et LIPOX, nous avons montré que l'Actiheart était plus précis pour estimer la DEAP que les accéléromètres basés sur les cpm ou la mesure de la FC seule.

Les modèles de groupe développés initialement par Brage *et al.* [22, 201] avaient pour principal objectif d'estimer la DEAP sans avoir recours à un test d'effort effectué en laboratoire associé à une mesure de la  $VO_2$  par la calorimétrie indirecte. Nous avons montré grâce au protocole SVELTE que le steptest proposé par ces auteurs pour individualiser les calculs de DEAP permettait d'améliorer l'estimation de la DEAP en laboratoire. Nous avons également montré que l'individualisation des calculs par un test d'effort en conditions de vie libre permettait d'améliorer significativement la précision de l'estimation de DEAP par l'Actiheart. Ainsi, les équations de groupe telles qu'elles existent actuellement ne permettent pas une évaluation optimale de la DEAP par l'Actiheart et souffrent d'un manque de précision.

Les sujets de l'étude LIPOX n'ayant pas effectué de steptest, et ceux de l'étude SVELTE n'ayant pas effectué de test d'effort avec calorimétrie indirecte, il est difficile de comparer, à partir de nos résultats, l'efficacité de ces deux approches pour individualiser les estimations de la DEAP. Assah *et al.* qui ont évalué la précision de l'Actiheart en conditions de vie libre avec ou sans individualisation par un steptest n'obtiennent pas une précision différente entre les deux [72]. Les résultats de l'étude SVELTE, notamment ceux de l'analyse graphique de Bland Altman montrent une précision limitée pour estimer la DEAP, alors que l'individualisation que nous avons utilisée dans l'étude LIPOX permet de l'estimer précisément en conditions de vie libre. A l'heure actuelle, il semblerait que l'utilisation de la calorimétrie indirecte pour individualiser l'estimation de la DEAP par l'Actiheart soit nécessaire pour que cette estimation soit précise, l'équation du steptest existante n'étant pas totalement satisfaisante. Ceci limiterait l'utilisation de l'Actiheart aux domaines scientifique et médical.

Une amélioration de l'Actiheart pourrait alors être envisagée pour que celui-ci soit utilisable à plus large échelle et offre des résultats précis. Cette possibilité d'amélioration de l'Actiheart et de son estimation de DEAP est détaillée dans un premier temps, avant de poursuivre sur sa comparaison avec les autres dispositifs existants et de terminer par l'avenir de la mesure de l'AP.

## 1.1. EST-IL POSSIBLE D'AMELIORER L'ACTIHEART ?

L'amélioration de l'Actiheart pour estimer la DEAP pourrait être envisagée de deux façons, soit par une modification technologique, soit par une utilisation de modèles plus complexes.

### 1.1.1. Par une modification du dispositif

Lors de l'étude LIPOX, le port de l'Actiheart pendant plusieurs jours a entraîné des irritations cutanées à l'emplacement des électrodes. La fixation de l'Actiheart sur deux électrodes ECG permet néanmoins de recueillir un signal fiable de FC, tel que cela a pu être montré à partir d'une étude comparative de l'Actiheart et d'un holter [202]. Il existe aujourd'hui une solution alternative qui est la fixation de l'Actiheart sur une ceinture souple de même type que celles rencontrées pour les cardiofréquencemètres. Bien que ces ceintures ne provoquent pas d'irritation et peuvent être portées sur des périodes prolongées, celles-ci sont plus à même de bouger et le signal recueilli par l'Actiheart pourrait être de moins bonne qualité. Ceci n'est qu'une supposition puisqu'aucune étude de fiabilité n'a été réalisée pour le moment avec ces ceintures.

Pour améliorer la précision des estimations de la DEAP, l'Actiheart pourrait être modifié avec la mise en place d'une mémoire plus importante permettant un échantillonnage plus grand, d'une batterie plus puissante, d'un capteur ECG plus performant et d'un accéléromètre triaxial. Le capteur ECG n'a pas besoin d'être amélioré puisque Kristiansen *et al.* ont montré que l'Actiheart permettait une précision de mesure de la variabilité cardiaque comparable à celle d'un holter [202]. La capacité d'échantillonnage a d'ores et déjà été améliorée depuis l'étude LIPOX initiée il y a plus de 5 ans. Les enregistrements prolongés sont aujourd'hui disponibles avec un échantillonnage de 15 s alors qu'ils étaient d'1 min. Quant à l'accéléromètre, celui qui est intégré dans l'Actiheart est uniaxial piézoélectrique ce qui paraît dépassé à côté des accéléromètres triaxiaux et des accéléromètres piézo-résistifs ou capacitifs. Spierer *et al.* ont montré en laboratoire que l'Actiheart était meilleur pour estimer la DEAP que l'accéléromètre pour des activités qui n'impliquent pas une accélération du bassin [50]. Selon les activités, le placement de l'accéléromètre sur le thorax est certainement problématique pour celles qui engendrent une plus grande accélération au niveau de la hanche que du buste, comme la marche.

La solution serait alors d'appliquer des modèles tels que ceux développés par Brage à un accéléromètre porté à la hanche et à un cardiofréquencemètre. Toutefois, la combinaison de l'accélérométrie et de la mesure de FC dans une seule unité est une force, puisque cette unité est connectée en permanence au sujet, sa position ne variant pas, ce qui permet une meilleure reproductibilité des mesures sur le long terme (une variation de position de l'accéléromètre change son angle par rapport à l'accélération produite par le mouvement et ainsi le signal recueilli). D'autre part, dans notre étude, les résultats obtenus par l'accéléromètre uniaxial de l'Actiheart étaient du même acabit que ceux obtenus par l'accéléromètre triaxial RT3 placé à la hanche. La modification du capteur ne présenterait ainsi pas un intérêt majeur.

## 1.1.2. Par l'application de nouveaux modèles pour estimer la DEAP

### 1.1.2.1. Les modèles utilisés dans la littérature

Dans les différentes études publiées, l'Actiheart n'a pas été uniquement utilisé avec le modèle branché. Zakeri *et al.* ont proposé deux modèles différents pour estimer la DEAP à partir des données de l'Actiheart chez des enfants sans effectuer d'individualisation avec un test d'effort.

Le premier modèle, le CSTS (Cross-Sectional Time Series), est basé sur un regroupement d'informations issues d'un nombre important de séries temporelles pour obtenir des estimations plus précises des paramètres au lieu d'évaluer une seule série temporelle. Le modèle CSTS est une approche paramétrique pour modéliser une collection de données corrélées prenant en compte les changements intra-individuels et l'hétérogénéité interindividuelle. Ce modèle est basé sur des variables qui évoluent dans le temps (FC et accélérométrie), des variables spécifiques au sujet et une interaction appropriée entre toutes les variables. Parmi les variables qui évoluent dans le temps, le modèle CSTS utilise la FC, la FC<sup>2</sup>, la FC des deux minutes précédentes et suivantes, les cpm, les cpm<sup>2</sup> et les cpm des deux minutes précédentes. [203]

Le modèle MARS (Multivariate adaptive regression splines) est une méthode non paramétrique basée sur des splines et qui ne fait aucune assumption à partir de la relation fonctionnelle entre les variables dépendantes et indépendantes. Les modèles de spline permettent d'utiliser potentiellement différentes fonctions linéaires ou non linéaires sur des intervalles différents. Un nœud marque la séparation entre la fin d'un intervalle et le début du suivant. Le morceau de courbe résultant est appelé spline. Au total, le modèle MARS utilise 28 équations basées sur les mêmes variables que le modèle CSTS. [204]

Ces deux modèles ont été validés en conditions de vie libre chez des enfants grâce à l'EDM. La moyenne des erreurs absolues était de  $-1,57 \pm 17,6$  kJ/j/kg pour le modèle CSTS et  $0,06 \pm 15,2$  kJ/j/kg pour le modèle MARS avec des valeurs de RMSE de 17,5 et 16,9 kJ/j/kg respectivement [73]. Zakeri *et al.* ont utilisé leurs modèles CSTS et MARS en tant que modèles de groupe. La moyenne des différences avec l'EDM est plus proche de 0 que celle que nous avons obtenue dans notre étude pour l'équation de groupe. Leurs valeurs d'écart-type et de RMSE sont plus faibles que celles du modèle de groupe dans notre étude et plus élevées pour l'équation individualisée ( $-7,6 \pm 20,2$  kJ/j/kg et RMSE = 17,9 kJ/j/kg pour le modèle de groupe et  $-3,6 \pm 12,6$  kJ/j/kg et RMSE = 11 kJ/j/kg pour l'équation individualisée). Ainsi, il semblerait que bien que ces modèles aient été développés sur une population différente, ils améliorent la précision des équations de groupe pour estimer la DEAP.

### 1.1.2.2. Utilisation de nos données d'étude pour améliorer les modèles

Dans notre réflexion d'amélioration de l'Actiheart pour estimer la DEAP, les résultats de l'étude SVELTE nous conduisent à envisager d'autres modèles d'équations basés sur une reconnaissance des activités qui permettrait de corriger l'écart élevé enregistré avec la calorimétrie indirecte pour des activités intenses.

Un modèle de reconnaissance des activités à partir des données de l'Actiheart a été effectué par Pierre Jallon et Florence Gris du laboratoire LETI (CEA, Grenoble). Ce modèle est basé sur la méthode du plus proche voisin de k (kNN) mise au point à partir des données de 8 sujets de l'étude SVELTE. Ce modèle a ensuite été appliqué aux sujets de l'étude LIPOX. Ce modèle reconnaît 6 familles d'activités : inactivité, activités faibles, activités modérées, activités modérées à fortes, activités fortes, vélo et course.

La méthode de classification utilisée a été la méthode itérative du kNN. Elle repose sur l'utilisation d'une base de données d'expériences afin de déterminer des groupes (ici des groupes d'activités). L'appartenance d'un événement à un groupe est déterminée par rapport à la distance de cet événement au centre de chaque groupe. Les séries d'expériences ont été considérées comme des séries de lois de probabilités normales à deux dimensions (FC, cpm). La distance de l'évènement au centre du groupe utilisée a été la divergence de Kullback-Leiber. Il s'agit de la mesure de la dissimilarité entre deux distributions de probabilités P et Q qui s'interprète comme la différence moyenne du nombre de bits nécessaires au codage d'échantillons de P selon que le codage est choisi optimal pour la distribution P ou Q. P représente les données, Q représente le modèle.

L'échantillonnage de l'Actiheart étant de un point toutes les 15 s dans l'étude SVELTE. Dans une même série, les activités sont localisées sur 5 min, ce qui nous fournit 20 points pour le calcul de la loi normale. Toutes les activités de l'étude SVELTE ont été utilisées dans le modèle sauf les piétinements et les passes debout car elles n'étaient pas assez documentées et codifiées pour être analysées.

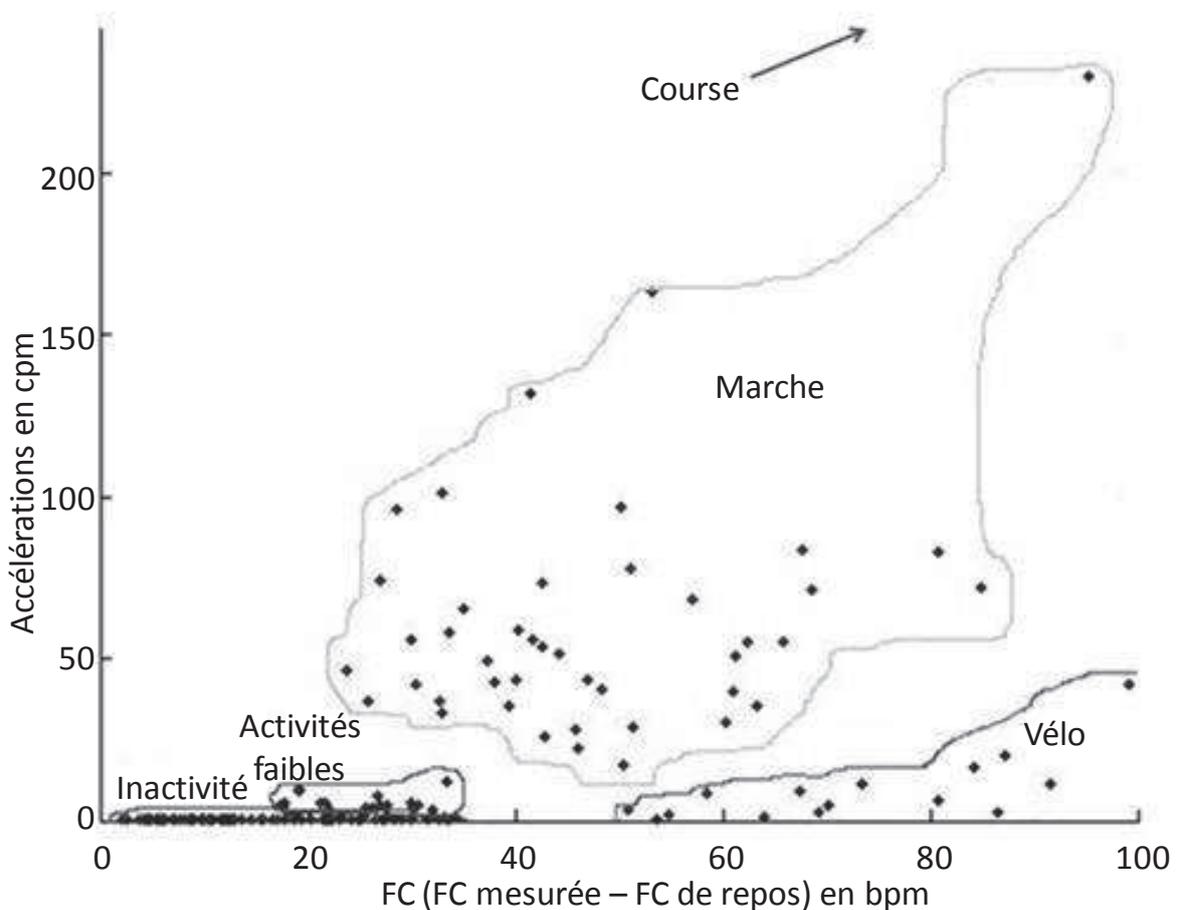
Afin de diminuer les différences physiques entre les individus, les FC ont été exprimées en soustrayant la valeur de repos à la valeur mesurée.

Parmi les activités, 6 intensités d'activité sont identifiables :

- Inactivité : inactif allongé, allongé et mouvements de bras toutes les 15 s et 30 s, assis tonique, assis vautre, assis en levant une bouteille de 50 cm avec deux mains toutes les 2 s, debout inactif, debout en levant une bouteille de 50 cm puis 100 cm avec deux mains toutes les 2 s, assis accoudé sur la table, assis en train de travailler sur un ordinateur,
- Activités faibles : assis en train de faire des passes avec une balle, debout en train de balayer, debout en train de laver les vitres,

- Activités modérées (marche) : marche lente, modérée et rapide sur tapis roulant, marche modérée avec une pente de 5 % puis 10 %,
- Activités modérées à fortes (marche) : marche rapide sur tapis roulant (si la vitesse est supérieure à 1,4 m/s) et marche modérée avec une pente de 5 % puis 10 % (si la vitesse est supérieure à 1 m/s), marche modérée avec une pente de 5 % puis 10 %,
- Vélo (faible et modéré),
- Course sur tapis roulant.

Ces types d'activités ont été déterminés en analysant la répartition des points sur un graphique XY, avec X = moyenne (FC) et Y = moyenne (cpm) (Figure 40).



**Figure 40. Répartition des points (x = fréquence cardiaque, y = cpm)**

Dans un premier temps, la méthode de classification du kNN a été appliquée avec six centres. Étant donnée la répartition des points, plusieurs centres se chevauchaient et il n'était pas possible de retrouver les six intensités d'activités. Le nombre de centres a alors été augmenté en considérant que plusieurs centres pouvaient se partager la même zone et donc que plusieurs centres pouvaient correspondre à la même intensité d'activité. Après une étude qualitative, il est apparu qu'en choisissant seize centres la meilleure classification était obtenue, Figure 41.

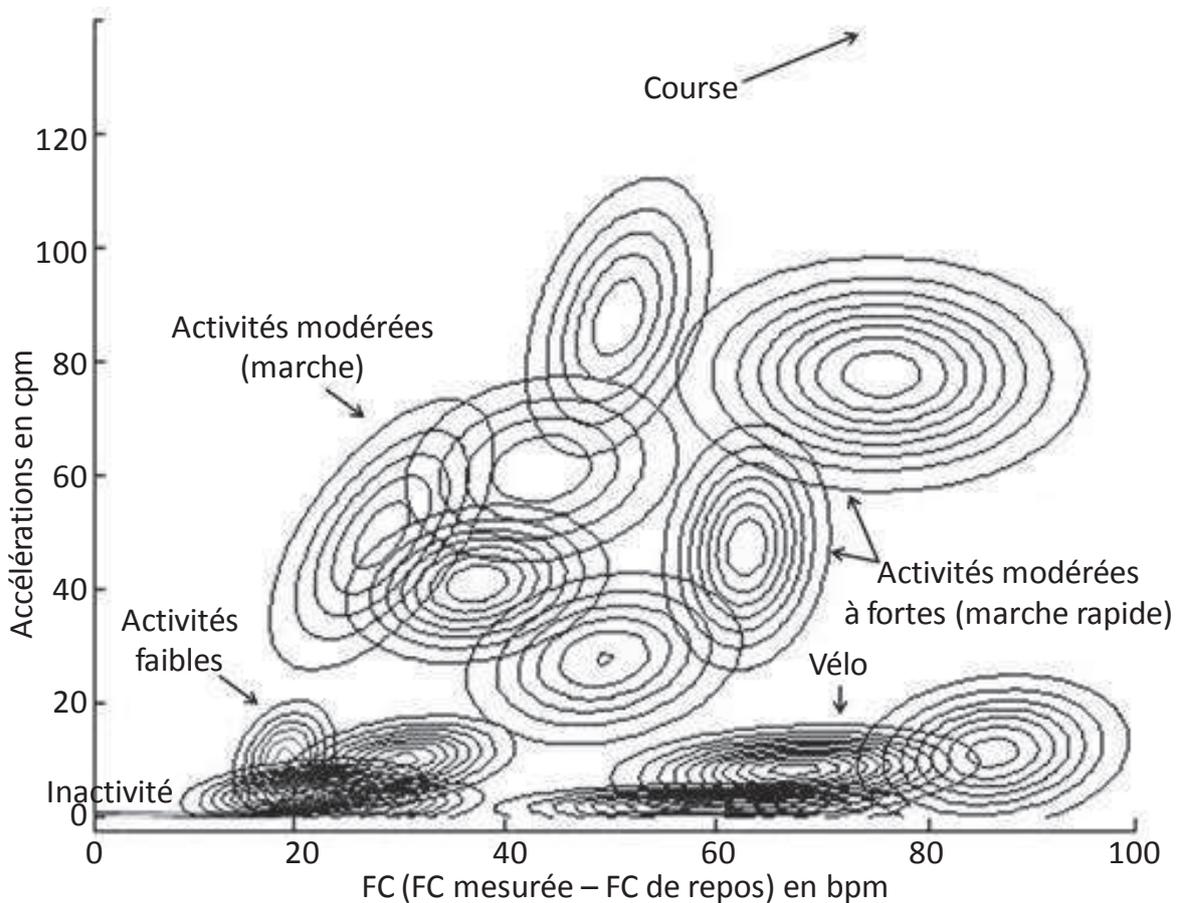


Figure 41. Densité de probabilité des lois normales des différents centres ( $k = 16$ ).

Afin d'évaluer l'efficacité de la méthode de la classification des activités, l'algorithme de classification a été appliqué sur 8 bases de données composées de 7 des 8 séries (c'est-à-dire des données de 7 sujets sur les 8), la 8<sup>e</sup> série étant à tour de rôle utilisée pour le test, engendrant au final 183 activités à reconnaître. Les centres des groupes d'activités issus de l'algorithme étaient différents selon les séries utilisées comme base de données.

A chaque centre, un groupe d'activité a été attribué. Il peut arriver qu'un ou deux centres soient exclus car aucun point de la base de données n'y a été attribué. Un même groupe d'activité comprend plusieurs centres.

Pour chaque groupe de données de la 8<sup>e</sup> série, la distance entre l'activité mesurée et chaque centre a été calculée. La distance minimale indique à quel centre appartient le groupe de données et permet ainsi d'estimer à quelle activité il correspond.

Pour chaque activité testée, l'activité estimée par la méthode du kNN a ensuite été comparée avec l'activité réelle. Le taux de réussite de la reconnaissance de l'activité (sur les 183 activités testées) était de 84,7 %. La matrice de confusion est présentée dans le Tableau 64.

Les activités faibles sont les activités pour lesquelles la reconnaissance par l’algorithme est la plus difficile (seulement 47,5 % de réussite). Parmi les activités faibles on retrouve les activités de lancer de balle, de piétinement, de balayage et de lavage de vitres. Parmi ces sous-catégories, l’activité de piétinement a été confondue dans 25 % des cas avec les activités modérées (la marche). Les tâches ménagères (balayage et lavage de vitres) ont été confondues dans 68 % des cas avec une inactivité.

**Tableau 64. Matrice de confusion des activités reconnues par l’algorithme par rapport aux activités réelles. Abréviations : moy. : moyenne. Ce tableau se lit en colonnes. Par exemple, l’activité faible dans la réalité est estimée par l’algorithme à 45 % comme de l’inactivité, à 47,5 % comme une activité faible et à 2,5 % comme du vélo.**

Activités estimées	Activité Réelles					
	Inactivité	Activités faibles	Activités mod.	Activités mod. à fortes	Vélo	Course
Inactivité	100 %	45 %	0 %	0 %	7,8 %	0 %
Activités faibles	0 %	47,5 %	3,2 %	0 %	7,7 %	0 %
Activités modérées	0 %	5 %	93,6 %	33,3 %	0 %	0 %
Activités modérées à fortes	0 %	0 %	3,2 %	66,7 %	0 %	0 %
Vélo	0 %	2,5 %	0 %	0 %	84,5 %	0 %
Course	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Les résultats de cette classification d’activités à partir de l’Actiheart sont des résultats préliminaires. Toutefois, en ce qui concerne l’étude SVELTE, le pourcentage de réussite de la classification des activités est élevé (84,7 %). La confusion des tâches ménagères avec l’inactivité peut s’expliquer par les différences importantes dans l’exécution de ces tâches par les individus, ce qui perturbe sa caractérisation initiale. Par exemple, un lancer de balle peut s’effectuer juste avec le déplacement de l’articulation du coude et du poignet, ou entraîner un déplacement de tout le membre supérieur plus une rotation du tronc. Ce paramètre est important à prendre en compte dans la construction de protocoles d’activités standardisées. Dans le protocole de l’étude SVELTE, nous avons choisi de donner le minimum d’instructions aux sujets pour les laisser libres de pratiquer une tâche comme ils l’entendent. Ainsi, plus ou moins d’entraîn a pu être remarqué dans les différentes activités telles que les piétinements, le balayage, le nettoyage des vitres ou les passes. En conditions de vie libre, c’est exactement la même chose, chaque personne effectue une activité à sa manière.

Ceci met en avant la limite d’outils comme l’Actiheart pour permettre une reconnaissance des activités performante. Les conditions de vie libre sont complexes. Elles impliquent une utilisation des membres plus variée qu’en conditions de laboratoire. Les activités s’enchaînent naturellement sans qu’il y ait de délais, ce qui rend difficile l’utilisation des paramètres physiologiques pour reconnaître les activités. Ainsi, cela implique que l’utilisation d’outils de mesure basés sur le mouvement est nécessaire pour engendrer une reconnaissance des activités optimales.

## 1.2. OU EST L'ACTIHEART PAR RAPPORT A SES CONCURRENTS ?

Les concurrents directs de l'Actiheart aujourd'hui comprennent d'autres technologies multi-capteurs telles que l'Armband et le développement d'accéléromètres de deuxième génération dont le traitement des valeurs brutes permet d'aller plus loin dans l'établissement des algorithmes d'estimation de la DEAP.

L'Armband a pour principal défaut d'estimer la DEAP à partir d'algorithmes qui n'ont pas été publiés et dont le principe de fonctionnement n'a pas été décrit. Ce dispositif basé sur la mesure de la température cutanée, de l'activité électrodermale et sur un accéléromètre biaxial de deuxième génération a des algorithmes de reconnaissance de la posture allongée et de la marche. Quoiqu'il en soit, les études de validation de cet appareil montrent des valeurs d'ICC élevées pour l'estimation de la DET ( $> 0,8$ ). Une seule étude évalue l'ICC de la DEAP estimée par l'Armband et donne une valeur de 0,49 [76], moins élevée que les valeurs d'ICC que nous avons relevées pour l'équation de groupe de l'Actiheart. L'Actiheart est ainsi plus fiable que l'Armband pour évaluer la DEAP en conditions de vie libre.

Le développement des accéléromètres et de leur traitement du signal offre en revanche une alternative plus intéressante que l'Armband. Bonomi *et al.* ont montré qu'une mise en place de modèles d'analyse des données brutes d'un accéléromètre triaxial piézo-résistif ou capacitif permettait de différencier plusieurs postures ou activités [67]. Les auteurs ont testé l'efficacité de plusieurs modèles pour estimer la DEAP à partir d'un accéléromètre. Leurs modèles avec reconnaissance des activités étaient plus performants que ceux qui utilisaient les cpm ( $r = 0,85$  contre  $r = 0,77$ ), expliquant 73 % de la valeur d'EDM, ce qui équivaut au modèle individualisé de l'Actiheart que nous avons utilisé dans l'étude LIPOX. Le modèle d'estimation de la DEAP utilisé par Bonomi *et al.* a l'avantage de ne pas reposer sur un test d'effort, en revanche, il repose sur la masse maigre évaluée par l'EDM.

Le traitement des données brutes des accéléromètres offre une reconnaissance d'activités précise, Tableau 65. Les accéléromètres piézo-résistifs ou capacitifs ont l'avantage d'être capables de différencier des activités à partir d'un seul capteur, contrairement aux capteurs piézo-électriques qui nécessitent au moins deux capteurs. [205]

**Tableau 65. Performance de la classification de différents modèles pour identifier le type d'activité physique.**

Article	Capteurs	Allongé	Assis	Debout	Marche	Vélo	Course
Bao (2004) [206]	5	95 %	95 %	96 %	90 %	96 %	88 %
Bonomi (2009) [205]	1	100 %	85 %	59 %	99 %	96 %	100 %
Ermes (2008) [207]	2	99 %			81 %	91 %	90 %
Foerster (1999) [208]	4	89 %	100 %	88 %	99 %	100 %	
Karantonis (2006) [209]	1	74 %			90 %		
Mathie (2004) [210]	1	99 %			100 %		
Zhang (2003) [211]	5	99 %	99 %	99 %	99 %		99 %

En regardant les différentes activités qui ont été testées dans ces études de reconnaissance, il n'est pas surprenant que de très bons résultats aient été rapportés. Les différentes postures induisent un positionnement différent du capteur d'accélérométrie, positionnement facilement détectable à partir d'un accéléromètre piézo-résistif ou capacitif. Il est également aisé de différencier une activité de marche et de course puisque l'accélération verticale est beaucoup plus importante pour la course. Pour l'activité de vélo, l'accélération au niveau du bassin n'est pas très élevée, mais elle n'est pas nulle comme celle des postures et a un profil différent de celles de la marche et de la course. La bonne différenciation de ces six activités/postures n'est ainsi pas une surprise. En revanche, différencier des activités telles que les piétinements et la marche, la posture debout et le lavage des vitres, un lancer d'un poids d'1 kg et de 100 g est une tâche plus ardue sur laquelle les différentes études de classification à l'aide d'un accéléromètre ne se sont pas penchées. Cette différenciation demeure fondamentale pour estimer précisément la dépense énergétique spécifique de l'activité effectuée.

### **1.3. QUEL EST L'AVENIR DE LA MESURE DE L'ACTIVITE PHYSIQUE ?**

Nous avons vu que l'amélioration des accéléromètres notamment par l'utilisation de capteurs piézo-résistifs ou capacitifs permettait une reconnaissance précise de certaines activités parmi plusieurs activités connues. Toutefois, les études de reconnaissance d'activités ont considéré un faible nombre d'activités ayant des caractéristiques très différentes, ce qui engendre peu de risques de confusion entre les activités.

L'étude SVELTE a été initialement mise en place pour développer et valider un nouvel appareil de mesure de l'AP, le MotionPOD (Movéa, Grenoble, France) comprenant un accéléromètre triaxial de deuxième génération, un magnétomètre triaxial et un gyromètre. Les gyromètres permettent de mesurer les vitesses angulaires et d'avoir accès aux mouvements rapides, informations complémentaires à celles de l'accélérométrie. Les magnétomètres sont sensibles au champ magnétique. Ils fournissent des informations très pertinentes dès qu'il s'agit de mesurer des orientations absolues, des signatures de gestes affranchies des accélérations ou immunisées contre les chocs et les vibrations.

A partir des données accélérométriques de ce capteur porté lors des activités effectuées dans le protocole SVELTE, une classification des activités donnant lieu à un article soumis a été coordonnée par Pierre Jallon.

### **1.3.1. Objectifs et résumé de l'article de classification à partir des données accélérométriques du MotionPOD**

Dans cet article, deux contributions au problème de mesure de l'AP ont été décrites. La première concerne des nouvelles méthodes de traitement du signal pour effectuer l'estimation de l'AP. Dans la littérature focalisée sur l'apprentissage machine pour mesurer l'AP, les algorithmes effectuent une classification en estimant que la séquence d'activité évaluée est une séquence indépendante du temps. Lorsque l'on s'intéresse à l'activité d'une personne, cette assumption n'est généralement pas valide et les événements de courte durée (inférieure à deux secondes) ne sont habituellement pas pris en compte puisqu'ils ne sont pas pertinents au regard du NAP. Une assumption plus réaliste est que l'activité effectuée à un instant  $t$  est fortement corrélée avec l'activité effectuée à l'instant précédent. Ainsi, la séquence d'activités n'est plus considérée comme une séquence autonome, mais plutôt comme une séquence temporelle corrélée. Une méthode graphique est proposée pour prendre en compte cette connaissance préalable concernant l'activité d'une personne.

La propriété de la corrélation temporelle de la séquence d'estimation peut être modélisée par une chaîne de Markov et des modèles de Markov cachés qui fournissent un système adapté. La méthode graphique a été premièrement décrite pour le classificateur naïf de Bayes dans ce système. Elle a ensuite été étendue à d'autres classificateurs (le kNN, le réseau neuronal artificiel, l'analyse discriminante linéaire de Fischer et la machine de vecteur support).

La seconde contribution de cet article est une validation de l'algorithme proposé pour les systèmes de la vie quotidienne avec une base de données de plus de 210 h d'AP exercées par 52 sujets qui ont porté le capteur MotionPOD à la ceinture pendant le protocole SVELTE. Plusieurs scénarios de validation ont été envisagés pour évaluer les différents impacts que vont avoir le nombre d'activités à détecter, l'utilisation d'informations concernant le sujet (âge, sexe, IMC...) et le choix du classificateur sur la performance du système.

Les résultats montrent que pour les activités considérées et les caractéristiques des vecteurs, les classificateurs basés sur le kNN et sur les méthodes naïves de Bayes sont meilleures que les autres. La classification par le kNN a une performance plus importante mais nécessite un temps de calcul beaucoup plus long pour la détection des activités que l'algorithme naïf de Bayes. Il est possible que cette technique de classification ne soit pas adaptée à certaines applications qui nécessitent un traitement rapide telles que les applications embarquées. Si elles sont disponibles, des informations concernant l'activité des utilisateurs (actifs ou sédentaires) doivent être utilisées pour améliorer les performances du système et six activités peuvent être détectées avec un très bon taux de détection pour la

plupart des sujets (la moyenne des valeurs est supérieure à 80 % de réussite pour les deux classificateurs). Dans ce cas, les principales confusions entre les activités concernent la différence entre les postures assis le dos bien droit et debout et entre la marche et la marche active.

### 1.3.2. Contribution de cet article à la classification des activités par l'accélérométrie

Cet article présente tout d'abord les matrices de confusion des algorithmes de détection bayésien et du kNN pour quatre activités (Tableau 66 et Tableau 67). Les résultats sont bons comme nous pouvions nous y attendre avec peu de confusion entre les postures allongé, assis, debout et l'activité de marche où seule la posture assise obtient une réussite de classification inférieure à 90 % pour l'algorithme bayésien. Cette première différenciation des activités est intéressante puisqu'elle a notamment permis à Bonomi *et al.* d'obtenir une meilleure précision de l'estimation de la DEAP dans leur article.

**Tableau 66. Matrice de confusion pour quatre activités reconnues par la classification bayésienne.**

Activités estimées	Activités réelles			
	Allongé	Assis	Debout	Marche
Allongé	100 %	3 %	0 %	0 %
Assis	0 %	67 %	2 %	5 %
Debout	0 %	29 %	92 %	0 %
Marche	0 %	1 %	6 %	95 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %

**Tableau 67. Matrice de confusion pour quatre activités reconnues par la classification par le plus proche voisin de k.**

Activités estimées	Activités réelles			
	Allongé	Assis	Debout	Marche
Allongé	95 %	2 %	0 %	0 %
Assis	5 %	90 %	19 %	0 %
Debout	0 %	8 %	80 %	0 %
Marche	0 %	0 %	1 %	100 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %

Toutefois, en conditions de vie libre, dans une journée, un individu ne se limite pas à être assis, allongé ou debout sans bouger et à marcher. Il convient de différencier plus d'activités ou postures. Dans notre article, la classification a également été effectuée sur six activités dont certaines présentent des similitudes (Tableau 68 et Tableau 69). La posture vautre sur un pouf est ainsi un intermédiaire entre la posture allongée et la posture assise. La marche et la marche plus active ne se différencient que par une vitesse de tapis roulant plus importante. Cette fois-ci, la marche qui était très bien reconnue dans la classification à quatre activités subit une confusion avec la marche active.

**Tableau 68. Matrice de confusion pour six activités reconnues par la classification bayésienne.**

Activités estimées	Activités réelles					
	Allongé	Vautré	Assis	Debout	Marche	Marche active
Allongé	93 %	5 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Vautré	7 %	93 %	3 %	0 %	0 %	0 %
Assis	0 %	2 %	69 %	9 %	0 %	0 %
Debout	0 %	0 %	28 %	87 %	0 %	6 %
Marche	0 %	0 %	0 %	4 %	73 %	31 %
Marche active	0 %	0 %	0 %	0 %	27 %	63 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

**Tableau 69. Matrice de confusion pour six activités reconnues par la classification par le plus proche voisin de k.**

Activités estimées	Activités réelles					
	Allongé	Vautré	Assis	Debout	Marche	Marche active
Allongé	95 %	11 %	0 %	0 %	0 %	0 %
Vautré	5 %	77 %	2 %	0 %	0 %	0 %
Assis	0 %	12 %	88 %	19 %	0 %	0 %
Debout	0 %	0 %	10 %	80 %	0 %	0 %
Marche	0 %	0 %	0 %	1 %	98 %	86 %
Marche active	0 %	0 %	0 %	0 %	2 %	14 %
Total	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

Ceci met en avant une limite de l'accélérométrie pour détecter précisément un plus grand nombre d'activités.

Le défaut de l'accéléromètre demeure qu'il ne permet pas de prendre en compte des variations d'intensité d'une activité comprenant une pente, une charge plus importante à porter ou à déplacer. La mesure de la FC en parallèle a ainsi tout son intérêt, tel que nous avons pu le montrer à partir de notre étude de validation de l'Actiheart en conditions de vie libre.

La combinaison du magnétomètre et du gyromètre, dont les données n'ont pas été utilisées pour effectuer cette classification, avec l'accélérométrie dans le MotionPOD permet de fournir un indice d'activité, d'évaluer la posture, la direction du corps, le nombre de pas et les mouvements rapides, c'est-à-dire d'évaluer l'ensemble des mouvements du corps humain. La prise en compte de leur valeur apparaît ainsi nécessaire dans le but d'évaluer une DEAP précise.

Il est également possible de coupler un GPS (global positioning system) au MotionPOD. A grande échelle, les GPS personnels se développent, notamment ceux inclus dans les Smartphones. Plusieurs articles ont été publiés dans les deux dernières années concernant l'utilisation de GPS pour mesurer l'AP. Ils concernent notamment l'AP des enfants [212, 213]. Le GPS mesure précisément les déplacements extérieurs, ce qui permet

d'en évaluer la distance, la vitesse, le dénivelé offrant ainsi un complément intéressant aux mesures physiologiques (FC) ou du mouvement.

Ainsi, bien qu'il reste à établir des algorithmes de calcul de la DEAP de l'Actiheart à partir des données de la classification, l'utilisation d'autres technologies telles que le MotionPOD est intéressante pour améliorer la précision de la mesure de l'AP grâce à une reconnaissance précise.

## 2. L'ACTIVITE PHYSIQUE ET LA SANTE

---

L'objectif de l'amélioration de la mesure de l'AP est de disposer d'une technique précise qui permet d'évaluer en conditions de vie libre la dépense énergétique et les autres composantes de l'AP pour caractériser l'effet dose-réponse de l'AP sur la santé. Dans ce travail, la DEAP a été notamment évaluée en conditions de vie libre par la technique de référence, l'EDM et par un appareil, l'Actiheart. En parallèle, une étude a été menée sur l'adiponectine pour comprendre les effets de l'AP sur cette adipokine de découverte récente et ayant des effets bénéfiques sur la santé.

Le design de l'étude LIPOX comprenait une intervention visant à modifier le NAP sans modification du poids, différents prélèvements dont des prélèvements tissulaires et une mesure de l'AP sur une semaine avant et à la fin de l'intervention. Ce type d'étude permet la recherche des liens entre différents paramètres biologiques, différentes expressions géniques et l'AP et ses différents paramètres. Parmi les différents paramètres biologiques dosés, l'adiponectine s'est imposée comme une hormone d'intérêt puisque les effets de l'AP sur l'adiponectine plasmatique étaient controversés et nos résultats préliminaires tendaient vers une diminution inattendue de l'adiponectine avec le NAP. Grâce aux différents prélèvements de l'étude LIPOX, nous avons pu en parallèle évaluer l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux et l'expression des ARNm des récepteurs AdipoR1 et AdipoR2 dans le muscle squelettique pour essayer de comprendre comment l'AP agissait sur l'adiponectine.

Dans cette partie, les différentes caractéristiques de l'AP qui ont été mises en relation avec l'adiponectine sont tout d'abord abordées. Les effets de l'AP sur les niveaux plasmatiques d'adiponectine sont ensuite discutés en s'intéressant aux liens avec le stress oxydatif, l'inflammation et l'expression de différents gènes du métabolisme.

### 2.1. CARACTERISTIQUES DE L'ACTIVITE PHYSIQUE ET DE L'ADIPONECTINE

L'AP peut être mesurée de différentes manières pour évaluer ses liens avec la santé. Dans la recherche des effets de l'AP sur l'adiponectine, l'AP a été approchée par la mesure de la capacité physique, par le volume de l'entraînement, par la DEAP, par les METs ou encore par le nombre de pas effectués dans la journée.

Une approche consiste non pas à évaluer l'AP d'un individu, mais sa capacité physique à l'aide d'un test d'effort avec une mesure de  $VO_2\text{max}$ . La  $VO_2\text{max}$  est un témoin de la capacité physique du sujet sensible à des variations du NAP. Nous avons d'ailleurs vu que dans l'étude LIPOX, elle était augmentée après un entraînement pour des sujets au préalable sédentaires et diminuée après désentraînement pour des sujets au préalable actifs. Une étude récente a montré que les individus qui avaient des valeurs de  $VO_2\text{max}$  élevées étaient ceux qui avaient les plus hauts niveaux d'adiponectine. En revanche, dans

cette étude, cette corrélation n'était plus valable lorsqu'un ajustement était effectué sur l'IMC ou le tour de taille [214]. Dans notre étude, nous montrons que les variations de  $VO_2\text{max}$  liées à l'intervention sont négativement corrélées avec les variations des niveaux plasmatiques d'adiponectine.

Ces mêmes auteurs ont montré que les niveaux d'adiponectine étaient également positivement corrélés avec la durée totale de l'entraînement dans la semaine [214].

Dans notre étude, nous avons montré que l'adiponectine totale et HMW étaient corrélées avec la DEAP mesurée par la technique de l'EDM. La précision de l'Actiheart que nous avons évaluée dans la partie précédente montre que ce dispositif pourrait être utilisé à des fins de recherche. Nous avons d'ailleurs montré que la corrélation entre la DEAP et l'adiponectine perdurait lorsque la DEAP était estimée à partir de l'équation individualisée de l'Actiheart mais pas à partir de l'équation de groupe. Ceci montre l'intérêt majeur d'une mesure précise de l'AP.

L'EDM est la technique de mesure de la dépense énergétique en conditions de vie libre la plus précise. Toutefois, son principe la limite à une seule valeur de dépense énergétique sur toute sa période de mesure. L'intérêt de l'Actiheart par rapport à l'EDM est qu'il permet de disposer au minimum d'une valeur toutes les minutes. Il est alors possible de quantifier le nombre de minutes passées dans la journée à des intensités d'exercice différentes exprimées en METs. Par exemple, nous avons obtenu une corrélation positive entre le nombre de minutes passées en dessous de 3 METs et l'adiponectine plasmatique ( $R^2 = 0,19$  et  $p = 0,01$ ).

Dans ce sens, Emken *et al.* [215] ont étudié les possibles corrélations existantes entre différentes intensités d'activité en METs mesurées par un accéléromètre et l'adiponectine totale plasmatique chez des enfants. Ils montrent une corrélation négative entre l'adiponectine et le nombre de minutes passées au-delà de 3 METs, entre 4 et 7 METs et au-delà de 4 METs. Jurimae *et al.* [216] se sont intéressés à la corrélation entre le nombre de pas effectués dans la journée, mesurés par accélérométrie et l'adiponectine totale plasmatique chez des personnes âgées. Ils montrent une corrélation positive.

Le développement de la reconnaissance des activités et des postures grâce à des accéléromètres piézo-résistifs ou capacitifs combinés à la magnétométrie permet d'évaluer le temps passé assis, debout ou allongé. A l'inverse des METs qui sont des indications d'activité, le temps passé allongé ou assis est une indication d'inactivité. Le temps passé dans ces phases d'inactivité serait intéressant à mettre en relation avec les différents paramètres de santé et notamment l'adiponectine.

## **2.2. EFFETS DE L'ACTIVITE PHYSIQUE SUR L'ADIPONECTINE**

L'adiponectine est une hormone dont l'étude est prisée puisqu'il a été montré qu'elle avait des effets bénéfiques sur la santé et qu'il reste encore plusieurs aspects à éclaircir. Les liens de l'adiponectine à la fois avec la plaque d'athérome, le métabolisme des lipides, l'apoptose (non développé dans cette thèse) engendrent de plus en plus d'études à son sujet.

### **2.2.1. Effets de l'activité physique sur les niveaux d'adiponectine plasmatique**

Dans la littérature, les effets de l'AP sur l'adiponectine plasmatique sont controversés et nous avons émis deux hypothèses explicatives. La première était que les auteurs n'ont pas toujours pris en compte le poids ou la masse grasse des sujets dans leurs études. Ceci implique que le possible effet de l'AP ne peut pas être dissocié de celui d'une variation de poids et de masse grasse dans leurs résultats. La seconde était que les niveaux plasmatiques des trois isoformes de l'adiponectine pouvaient être modifiés de façons différentes par l'AP.

Dans les différentes études sur les liens entre AP et adiponectine, les sujets inclus ont été la plupart du temps soit atteints de pathologie soit des sportifs qui effectuent un entraînement intensif. Les sujets que nous avons choisis dans l'étude LIPOX sont des sujets qui ne présentent pas de pathologie. Seule la DEAP varie entre la sédentarité et une pratique d'AP structurée régulière sans être intensive, et la masse grasse était plus élevée pour nos sujets en surpoids. En choisissant ainsi des groupes de sujets représentatifs de la majorité de la population masculine, nous nous affranchissons des possibles modifications des paramètres de santé que peuvent avoir certaines pathologies ou un entraînement de haut niveau.

Dans ce cadre, nous avons montré que l'AP sans modification du poids agissait sur les niveaux d'adiponectine plasmatique totale et HMW. La modification de la concentration plasmatique d'adiponectine totale se fait à travers de la modification de la concentration plasmatique de sa forme HMW puisque les autres formes ne sont pas modifiées.

La compréhension des effets de l'AP sur les niveaux plasmatiques d'adiponectine passe par l'analyse des paramètres explicatifs de la quantité d'adiponectine circulante avec d'un côté sa production tissulaire et sa libération dans le plasma et de l'autre côté son élimination du plasma soit par son utilisation, sa dégradation ou son entrée dans les cellules.

### **2.2.2. Effets de l'activité physique sur la production d'adiponectine**

L'analyse de la production d'adiponectine dans l'étude LIPOX a été réduite à celle de l'expression du gène de l'adiponectine dans le tissu adipeux. En cas de modification avec l'intervention, nous aurions pu conclure que l'activité physique agissait directement sur le

gène de l'adiponectine pour augmenter ou réduire sa transcription. A l'inverse, une absence de différence significative avec l'intervention ne permet pas de conclure que la production d'adiponectine n'a pas varié.

En effet, la seule prise en compte de l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux sous-cutané ne reflète pas nécessairement les protéines d'adiponectine produites au total. Différents facteurs tels que le stress oxydatif et l'inflammation peuvent empêcher la transcription de l'ARN en protéines. [90]

D'autre part, il n'est pas admis que l'expression d'adiponectine au niveau du tissu adipeux sous-cutané soit proportionnelle à celle du tissu adipeux viscéral, beaucoup plus complexe à prélever. Il a en effet été montré que la proportion d'adiponectine HMW sécrétée par le tissu adipeux viscéral était plus importante que dans le tissu adipeux sous-cutané de sujets de poids normal [217]. Dans cette étude, le tissu adipeux viscéral a pu être prélevé puisque le critère d'inclusion des sujets était de subir une intervention chirurgicale abdominale. L'approche de ce tissu chez l'animal est en revanche beaucoup plus simple

Ainsi, le fait que nous ne trouvions pas de différence significative dans l'expression de l'adiponectine dans le tissu adipeux entre les sujets de nos différents groupes ne permet pas de conclure que l'adiponectine est produite en quantité égale. Pour aller plus loin, des analyses protéomiques de l'adiponectine dans le tissu adipeux sous-cutané et viscéral pourraient être envisagées chez l'animal.

Chez les sujets obèses qui ont un défaut dans la production ou la sécrétion d'adiponectine, l'AP sans perte de poids engendre une diminution de l'adiponectine plasmatique. Il semblerait que deux mois d'entraînement ne modifient pas l'arrivée de l'adiponectine dans le plasma mais agissent plutôt sur sa sortie, contrairement à l'augmentation de la masse grasse qui agirait plutôt sur la production.

Il a été montré *in vitro* que le stress oxydatif et les cytokines pro-inflammatoires perturbaient la production d'adiponectine [90]. Bien que dans notre étude, nous ayons relevé plusieurs corrélations entre l'adiponectine et les marqueurs de stress oxydatif ou inflammatoires, nous ne pouvons en déduire que ceux-ci perturbent la production de l'adiponectine sans expérimentations supplémentaires. D'autant que la prise en compte du stress oxydatif n'est pas évidente. La présence de ces marqueurs dans le plasma ne signifie pas que ce stress est localisé dans les zones de production de l'adiponectine, c'est-à-dire majoritairement dans le tissu adipeux. Le seul marqueur de stress oxydatif que nous ayons dosé dans le tissu adipeux est le MDA, marqueur de la peroxydation lipidique et nous n'avons trouvé aucun lien avec l'expression des ARNm de l'adiponectine. Les métabolites réactifs de l'oxygène présents dans le plasma peuvent en revanche oxyder les différents tissus dans lesquels le sang circule notamment le tissu adipeux. Bien que nous ayons montré qu'ils étaient associés négativement avec la concentration plasmatique d'adiponectine, nous n'avons mis en évidence aucun lien avec l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le

tissu adipeux. Dans le même esprit, la capacité antioxydante du plasma était positivement associée avec l'adiponectine plasmatique mais pas avec l'expression de celle-ci dans le tissu adipeux.

Dans l'étude LIPOX, aucun marqueur d'inflammation n'a été dosé localement dans le tissu adipeux. Tous les dosages ont été effectués dans le plasma. Comme pour le stress oxydatif, le TNF $\alpha$  ou les interleukines présents dans la circulation peuvent avoir un effet sur les tissus qu'ils traversent. Aucun lien n'a cependant été mis en évidence entre l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux et les marqueurs de l'inflammation.

Ainsi, si l'effet de l'AP sur l'adiponectine passe par une modulation de sa production par le stress oxydatif ou les cytokines pro-inflammatoires, d'autres études sont nécessaires pour le mettre en évidence. Bien que le protocole LIPOX ait permis de mesurer différents marqueurs de stress oxydatif, d'inflammation et l'expression tissulaire de l'adiponectine, aucun résultat sur une possible modulation par le stress oxydatif ou l'inflammation de la production de l'adiponectine par le tissu adipeux n'a été mis en évidence.

### **2.2.3. Effets de l'activité physique sur l'utilisation de l'adiponectine**

Bien que nous n'ayons pas montré de modification de l'expression musculaire des ARNm des récepteurs de l'adiponectine avec l'AP, les résultats de l'étude LIPOX et ceux retrouvés dans la littérature laissent supposer que l'action de l'AP sur l'adiponectine plasmatique passerait plutôt par une utilisation, une dégradation ou une pénétration d'adiponectine dans la cellule plus importante que par une modification de sa production.

Une hypothèse explicative de la quantité d'adiponectine plus élevée chez les sujets sédentaires pourrait être que l'inflammation et le stress oxydatif, plus présents avec l'inactivité, perturbent son utilisation. Nous avons justement montré que le sTNF RI et la lipocaline étaient corrélés négativement avec l'expression des ARNm d'AdipoR1. Nous avons également montré que l'expression des ARNm d'AdipoR1 était corrélée positivement avec la capacité antioxydante du plasma et négativement avec la quantité de métabolites réactifs de l'oxygène présents dans le plasma. Pour confirmer cette hypothèse, des expérimentations *in vitro* sur des cultures de cellules musculaires permettraient de voir si l'ajout de radicaux libre et/ou de cytokines pro-inflammatoires perturbe l'expression des récepteurs de l'adiponectine.

En effectuant des expérimentations sur des exosomes issus de cellules musculaires au laboratoire, Sophie Rome et Alexis Forterre se sont rendus compte qu'ils renfermaient de l'adiponectine. Des expérimentations sont prévues pour s'intéresser à ce mode d'internalisation de l'adiponectine qui pourrait expliquer la diminution de son niveau plasmatique.

Afin de comprendre comment l'AP agissait sur le devenir des lipides alimentaires, objectif initial et principal de l'étude LIPOX, plusieurs expressions de gènes du métabolisme

ont été mesurées dans le muscle squelettique. En corrélant l'expression de ces gènes avec celle des récepteurs de l'adiponectine plusieurs résultats intéressants ont pu être mis en avant.

Premièrement, l'expression avant l'intervention des ARNm du récepteur AdipoR1, récepteur majoritairement exprimé dans le muscle, était corrélée avec de nombreux gènes comprenant les gènes bHLHB2, bHLHB3, CPT1, FOXO1, MYOD1, MYOG, PGC1 $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PRKAA2, SPTLC2 et UCP3, Tableau 70. Après intervention, cette corrélation était valable pour les variations d'expression des gènes bHLHB2, bHLHB3, CPT1, FOXO1, FOXO3a, MYOG, PGC1 $\alpha$ , PPAR $\beta$ , PRKAA2, SPTLC1 et SPTLC2. En revanche, l'expression des ARNm d'AdipoR2, faiblement exprimé dans le muscle (son expression est plus importante dans le foie) est peu corrélée avec l'expression des différents gènes du métabolisme.

**Tableau 70. Béta (p) des corrélations entre l'expression des ARNm des récepteurs de l'adiponectine d'une part, et les différentes expressions des gènes du métabolisme d'autre part.**

Gène	Avant intervention		Delta d'intervention	
	AdipoR1	AdipoR2	AdipoR1	AdipoR2
ACC2	168 (0,08)	-42,0 (0,48)	8,63 (0,06)	21,9 (0,21)
bHLHB2	<b>202 (0,004)</b>	43,8 (0,33)	<b>9,49 (0,002)</b>	20,0 (0,11)
bHLHB3	<b>390 (0,05)</b>	71,7 (0,56)	<b>19,1 (0,02)</b>	<b>72,1 (0,02)</b>
CPT1	<b>2773 (0,003)</b>	<b>1485 (0,01)</b>	<b>80,7 (0,008)</b>	<b>306 (0,01)</b>
FOXO1	<b>284 (0,002)</b>	2,72 (0,96)	<b>8,43 (0,007)</b>	8,23 (0,51)
FOXO3a	-33,6 (0,61)	34,3 (0,39)	<b>7,24 (0,03)</b>	18,6 (0,14)
MYOD1	<b>474 (&lt; 0,0001)</b>	47,9 (0,54)	6,8 (0,09)	<b>37,3 (0,01)</b>
MYOG	<b>578 (0,02)</b>	139 (0,35)	<b>34,6 (0,0003)</b>	<b>123 (0,0007)</b>
PGC1 $\alpha$	<b>100 (0,0006)</b>	34,6 (0,06)	<b>2,72 (0,0004)</b>	<b>8,9 (0,003)</b>
PPAR $\beta$	<b>193 (0,01)</b>	59,1 (0,22)	<b>10,7 (0,002)</b>	<b>51,8 (&lt; 0,0001)</b>
PRKAA2	<b>10 083 (0,004)</b>	3130 (0,16)	<b>420 (0,003)</b>	<b>1691 (0,001)</b>
SPTLC1	32,0 (0,11)	<b>30,0 (0,01)</b>	<b>2,01 (0,0008)</b>	<b>5,03 (0,04)</b>
SPTLC2	<b>34,5 (0,03)</b>	1,77 (0,87)	<b>1,63 (0,02)</b>	4,38 (0,06)
SREBP1c	135 (0,60)	280 (0,07)	8,2 (0,34)	<b>70,7 (0,02)</b>
UCP3	<b>896 (0,01)</b>	<b>435 (0,05)</b>	20,8 (0,19)	64,9 (0,28)

L'adiponectine agit principalement dans le muscle et le foie, où elle a une action sur le métabolisme. Dans le muscle, via son action sur l'AMPK, l'adiponectine régule le métabolisme en augmentant l'utilisation du glucose et l'oxydation des acides gras. Le gène PRKAA2 est une isoforme de la sous-unité catalytique de l'AMPK. Sa corrélation avec AdipoR1 dans notre étude met en avant la voie de signalisation de l'adiponectine *via* AdipoR1 et l'AMPK. En plus de la signalisation de l'adiponectine à travers l'AMPK, notre corrélation entre AdipoR1 et SPTLC1 ou SPTLC2 met en avant la voie des sphingolipides et des céramides sur laquelle l'adiponectine agit [107].

La stimulation du récepteur AdipoR1 par l'adiponectine engendre la phosphorylation d'ACC suivie de son inhibition qui en retour réduit la quantité de malonyl-CoA, l'inhibiteur de CPT1 (enzyme clé requise pour activer l'entrée des acides gras dans la mitochondrie) [218].

Ceci est confirmé par la corrélation que nous mettons en évidence entre AdipoR1 et CPT1. L'action de l'adiponectine sur les acides gras dans le muscle est également mise en évidence par la corrélation entre AdipoR1 et PGC1 $\alpha$ , facteur de transcription impliqué dans le métabolisme des acides gras. De plus l'expression des récepteurs de l'adiponectine est corrélée avec UCP3, une protéine mitochondriale impliquée dans la phosphorylation oxydative.

Les autres corrélations concernent des facteurs de transcription (FOXO1, MYOD1 et MYOG) ou des répresseurs transcriptionnels. Ainsi, l'analyse des différents gènes permet de confirmer les différentes voies de signalisation musculaire de l'adiponectine et de mettre en avant son rôle sur le métabolisme.

### 3. CONCLUSION

---

Le niveau habituel d'activité physique est un facteur essentiel à la fois dans le développement et la prévention des pathologies chroniques. Afin de mieux comprendre les relations entre l'état de santé des individus et l'AP, il est nécessaire de disposer d'outils de mesure fiables des différentes caractéristiques de l'AP et de la dépense énergétique qui lui est associée. Dans ce travail, un outil de mesure de l'AP, l'Actiheart, qui combine la mesure de la FC et du mouvement par accélérométrie, a été tout d'abord validé en conditions de vie libre par la technique de référence, l'EDM.

Nous montrons un bon niveau de concordance entre la DEAP estimée par l'Actiheart et l'EDM chez des sujets de poids et de NAP variable. L'individualisation de la relation entre la FC et la DEAP améliore significativement la précision de l'Actiheart. Bien que légèrement plus lourde à mettre en place pour chaque individu, l'individualisation par un test d'effort avec mesure des échanges gazeux respiratoires est nécessaire pour que l'Actiheart fournisse une estimation de DEAP fiable au niveau individuel et puisse évaluer des changements de DEAP tels qu'induits par une intervention. Il apparaît que l'estimation de la DEAP par l'Actiheart n'a pas la même précision selon les groupes considérés dans notre étude, c'est-à-dire selon le NAP et l'IMC. La précision de l'estimation de la DEAP par l'Actiheart en conditions de vie libre est meilleure pour les sujets sédentaires que pour les sujets actifs. Les causes de ce constat ont été révélées par l'étude de l'Actiheart en laboratoire.

Les données de cette étude montrent que ce sont les activités les plus intenses qui sont les plus difficiles à estimer avec l'Actiheart. Ceci explique la meilleure estimation de la DEAP en conditions de vie libre des sujets sédentaires qui pratiquent peu d'activités sollicitantes. Il apparaît ainsi qu'une amélioration de la précision de la mesure de la DEAP en conditions de vie libre est envisageable par une individualisation des équations selon le type d'activité. L'efficacité de la classification des activités mise en place nous permet d'envisager la création de nouvelles équations dépendantes des activités détectées. Toutefois, la reconnaissance des activités est plus efficace à partir de technologies pour lesquelles l'accès aux données brutes est possible et qui combinent des accéléromètres, des magnétomètres et un gyroscope avec de nouveaux modèles mathématiques. Ce type de dispositif existe. L'étude SVELTE a d'ailleurs été construite pour développer et valider un tel dispositif.

Après nous être intéressés à la mesure de l'AP et à la recherche d'un outil fiable permettant de préciser les liens entre l'AP et la santé, nous avons travaillé sur ces liens proprement dits. Pour ce faire, nous nous sommes focalisés sur l'adiponectine, une adipokine dont les variations plasmatiques avec l'AP étaient controversées dans la littérature. Notre travail confirme que la non prise en compte des variations pondérales, qui sont concomitantes à l'intervention lorsqu'elles ne sont pas contrôlées spécifiquement, expliquait en partie les résultats contradictoires de la littérature. Avec notre intervention où la masse pondérale est maintenue, nous montrons que l'AP a pour effet de diminuer

l'adiponectine plasmatique totale et HMW lorsqu'il n'y a pas de variation de poids que ce soit en basal ou à la fin d'une intervention visant à modifier le NAP.

En parallèle, nous n'avons trouvé aucune variation de l'expression des ARNm de l'adiponectine dans le tissu adipeux, ni de différence entre les sujets actifs et sédentaires au niveau de ce tissu. Aucune variation n'a également pu être montrée concernant l'expression des ARNm des récepteurs de l'adiponectine dans le muscle. Ainsi, dans notre étude, les modifications des concentrations d'adiponectine plasmatique avec l'AP ne peuvent s'expliquer directement ni par une variation de la production, ni par une variation de l'utilisation. Les résultats obtenus chez les sujets en surpoids nous permettent néanmoins d'éclairer ce point. Comme attendu, les niveaux plasmatiques d'adiponectine des sujets en surpoids étaient plus faibles avant l'intervention. Or, ces niveaux ont encore diminué un peu plus après l'intervention. Ceci implique que la diminution des niveaux plasmatiques d'adiponectine avec l'AP serait plutôt due à une utilisation, une internalisation cellulaire ou une dégradation de l'adiponectine plus importante, sans modification de sa production ou sécrétion.

La compréhension des effets de l'AP sur l'adiponectine ne peut se faire qu'après l'identification du devenir de celle-ci. Son internalisation par endocytose et sa présence dans les exosomes sont deux pistes de recherche à explorer. Il se pourrait également que l'action de l'AP sur l'adiponectine ne se fasse pas uniquement au niveau musculaire. L'autre tissu cible principal de l'adiponectine est le foie que nous n'avons pas pris en compte dans l'étude LIPOX. L'analyse conjointe de l'adiponectine dans le foie, le muscle ou le tissu adipeux pourrait permettre de compléter les connaissances quant au devenir de l'adiponectine.

Ainsi, bien que l'étude LIPOX ait permis de clarifier les effets propres de l'AP (isolés de ceux de la masse grasse) sur l'adiponectine plasmatique, d'autres travaux sont nécessaires pour comprendre les mécanismes qui permettent une diminution de l'adiponectine plasmatique avec l'AP. L'inhibition de ses voies de signalisation par le stress oxydatif ou les cytokines pro-inflammatoires peut être une piste intéressante à explorer. L'internalisation de l'adiponectine dans des vésicules en est une autre. L'intérêt de l'étude de l'adiponectine devrait ainsi rester fort dans les années qui viennent pour mieux connaître cette adipokine diminuée paradoxalement à la fois par la masse grasse et par l'AP. Une meilleure évaluation de cette dernière en conditions de vie libre grâce aux nouveaux dispositifs et aux modèles mathématiques associés y contribuera très certainement.



# BIBLIOGRAPHIE



1. Organisation Mondiale de la Santé, *Recommandations mondiales en matière d'activité physique pour la santé*. 2010, Genève: Organisation Mondiale de la Santé.
2. R. S. Paffenbarger, Jr., S. N. Blair, and I. M. Lee, *A history of physical activity, cardiovascular health and longevity: the scientific contributions of Jeremy N Morris, DSc, DPH, FRCP*. *Int J Epidemiol*, 2001. **30**(5): p. 1184-92.
3. J. N. Morris, J. A. Heady, P. A. Raffle, C. G. Roberts, and J. W. Parks, *Coronary heart-disease and physical activity of work*. *Lancet*, 1953. **262**(6795): p. 1053-7; contd.
4. K. R. Westerterp, *Assessment of physical activity: a critical appraisal*. *Eur J Appl Physiol*, 2009. **105**(6): p. 823-8.
5. U.S. Department of Health and Human Services, *Physical Activity and Health: A Report of the Surgeon General*. 1996, Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centres of Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
6. J. B. Weir, *New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism*. *J Physiol*, 1949. **109**(1-2): p. 1-9.
7. D. Rigaud and J.C. Melchior, *Le métabolisme énergétique chez l'homme*. Collection Explorations fonctionnelles humaines. 1992, Cachan: Editions Médicales Internationales.
8. J. Takala and P. Meriläinen, *Handbook of gas exchange and indirect calorimetry*. 1987, Helsinki: Datex-Engstrom Division.
9. D. A. Schoeller, *Energy expenditure from doubly labeled water: some fundamental considerations in humans*. *Am J Clin Nutr*, 1983. **38**(6): p. 999-1005.
10. A. E. Black, W. A. Coward, T. J. Cole, and A. M. Prentice, *Human energy expenditure in affluent societies: an analysis of 574 doubly-labelled water measurements*. *Eur J Clin Nutr*, 1996. **50**(2): p. 72-92.
11. P. Terrier, K. Aminian, and Y. Schutz, *Can accelerometry accurately predict the energy cost of uphill/downhill walking?* *Ergonomics*, 2001. **44**(1): p. 48-62.
12. S. E. Crouter, J. R. Churilla, and D. R. Bassett, Jr., *Accuracy of the Actiheart for the assessment of energy expenditure in adults*. *Eur J Clin Nutr*, 2008. **62**(6): p. 704-11.
13. V. T. van Hees, R. C. van Lummel, and K. R. Westerterp, *Estimating activity-related energy expenditure under sedentary conditions using a tri-axial seismic accelerometer*. *Obesity (Silver Spring)*, 2009. **17**(6): p. 1287-92.
14. T. V. Barreira, M. Kang, J. L. Caputo, R. S. Farley, and M. S. Renfrow, *Validation of the Actiheart monitor for the measurement of physical activity*. *Int J Med Sci*, 2009. **2**(1): p. 60-71.
15. J. Achten and A. E. Jeukendrup, *Heart rate monitoring: applications and limitations*. *Sports Med*, 2003. **33**(7): p. 517-38.
16. I. Astrand, *Estimating the energy expenditure of housekeeping activities*. *Am J Clin Nutr*, 1971. **24**(12): p. 1471-5.
17. M. J. Dauncey and W. P. James, *Assessment of the heart-rate method for determining energy expenditure in man, using a whole-body calorimeter*. *Br J Nutr*, 1979. **42**(1): p. 1-13.
18. R. Li, P. Deurenberg, and J. G. Hautvast, *A critical evaluation of heart rate monitoring to assess energy expenditure in individuals*. *Am J Clin Nutr*, 1993. **58**(5): p. 602-7.

19. G. B. Spurr, A. M. Prentice, P. R. Murgatroyd, G. R. Goldberg, J. C. Reina, and N. T. Christman, *Energy expenditure from minute-by-minute heart-rate recording: comparison with indirect calorimetry*. *Am J Clin Nutr*, 1988. **48**(3): p. 552-9.
20. S. M. Ceesay, A. M. Prentice, K. C. Day, P. R. Murgatroyd, G. R. Goldberg, W. Scott, and G. B. Spurr, *The use of heart rate monitoring in the estimation of energy expenditure: a validation study using indirect whole-body calorimetry*. *Br J Nutr*, 1989. **61**(2): p. 175-86.
21. S. Brage, N. Brage, P. W. Franks, U. Ekelund, M. Y. Wong, L. B. Andersen, K. Froberg, and N. J. Wareham, *Branched equation modeling of simultaneous accelerometry and heart rate monitoring improves estimate of directly measured physical activity energy expenditure*. *J Appl Physiol*, 2004. **96**(1): p. 343-51.
22. S. Brage, N. Brage, P. W. Franks, U. Ekelund, and N. J. Wareham, *Reliability and validity of the combined heart rate and movement sensor Actiheart*. *Eur J Clin Nutr*, 2005. **59**(4): p. 561-70.
23. C. A. Lovelady, C. N. Meredith, M. A. McCrory, L. A. Nommsen, L. J. Joseph, and K. G. Dewey, *Energy expenditure in lactating women: a comparison of doubly labeled water and heart-rate-monitoring methods*. *Am J Clin Nutr*, 1993. **57**(4): p. 512-8.
24. S. Schulz, K. R. Westerterp, and K. Bruck, *Comparison of energy expenditure by the doubly labeled water technique with energy intake, heart rate, and activity recording in man*. *Am J Clin Nutr*, 1989. **49**(6): p. 1146-54.
25. M. B. Livingstone, A. M. Prentice, W. A. Coward, S. M. Ceesay, J. J. Strain, P. G. McKenna, G. B. Nevin, M. E. Barker, and R. J. Hickey, *Simultaneous measurement of free-living energy expenditure by the doubly labeled water method and heart-rate monitoring*. *Am J Clin Nutr*, 1990. **52**(1): p. 59-65.
26. A. Heini, Y. Schutz, E. Diaz, A. M. Prentice, R. G. Whitehead, and E. Jequier, *Free-living energy expenditure measured by two independent techniques in pregnant and nonpregnant Gambian women*. *Am J Physiol*, 1991. **261**(1 Pt 1): p. E9-17.
27. S. B. Racette, D. A. Schoeller, and R. F. Kushner, *Comparison of heart rate and physical activity recall with doubly labeled water in obese women*. *Med Sci Sports Exerc*, 1995. **27**(1): p. 126-33.
28. L. Davidson, G. McNeill, P. Haggarty, J. S. Smith, and M. F. Franklin, *Free-living energy expenditure of adult men assessed by continuous heart-rate monitoring and doubly-labelled water*. *Br J Nutr*, 1997. **78**(5): p. 695-708.
29. B. Morio, P. Ritz, E. Verdier, C. Montaurier, B. Beaufre, and M. Vermorel, *Critical evaluation of the factorial and heart-rate recording methods for the determination of energy expenditure of free-living elderly people*. *Br J Nutr*, 1997. **78**(5): p. 709-22.
30. M. Fogelholm, H. Hiilloskorpi, R. Laukkanen, P. Oja, W. Van Marken Lichtenbelt, and K. Westerterp, *Assessment of energy expenditure in overweight women*. *Med Sci Sports Exerc*, 1998. **30**(8): p. 1191-7.
31. E. Rothenberg, I. Bosaeus, B. Lernfelt, S. Landahl, and B. Steen, *Energy intake and expenditure: validation of a diet history by heart rate monitoring, activity diary and doubly labeled water*. *Eur J Clin Nutr*, 1998. **52**(11): p. 832-8.
32. H. Kashiwazaki, *Heart rate monitoring as a field method for estimating energy expenditure as evaluated by the doubly labeled water method*. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 1999. **45**(1): p. 79-94.
33. H. H. Rafamantanantsoa, N. Ebine, M. Yoshioka, H. Higuchi, Y. Yoshitake, H. Tanaka, S. Saitoh, and P. J. Jones, *Validation of three alternative methods to measure total energy expenditure against the doubly labeled water method for older Japanese men*. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*, 2002. **48**(6): p. 517-23.

34. U. Ekelund, A. Yngve, K. Westerterp, and M. Sjostrom, *Energy expenditure assessed by heart rate and doubly labeled water in young athletes*. *Med Sci Sports Exerc*, 2002. **34**(8): p. 1360-6.
35. Z. Fuller, G. Horgan, L. M. O'Reilly, P. Ritz, E. Milne, and R. J. Stubbs, *Comparing different measures of energy expenditure in human subjects resident in a metabolic facility*. *Eur J Clin Nutr*, 2008. **62**(4): p. 560-9.
36. P.O. Astrand, K. Rodahl, H. Dahl, and S. Stromme, *Textbook of work physiology*. 4th ed. 2003, Champaign IL: Human Kinetics. 656.
37. H. Patrik Johansson, L. Rossander-Hulthen, F. Slinde, and B. Ekblom, *Accelerometry combined with heart rate telemetry in the assessment of total energy expenditure*. *Br J Nutr*, 2006. **95**(3): p. 631-9.
38. A. G. Bonomi and K. R. Westerterp, *Advances in physical activity monitoring and lifestyle interventions in obesity: a review*. *Int J Obes (Lond)*, In Press.
39. A. M. Swartz, D. R. Bassett, Jr., J. B. Moore, D. L. Thompson, and S. J. Strath, *Effects of body mass index on the accuracy of an electronic pedometer*. *Int J Sports Med*, 2003. **24**(8): p. 588-92.
40. A. W. Gardner and E. T. Poehlman, *Assessment of free-living daily physical activity in older claudicants: validation against the doubly labeled water technique*. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 1998. **53**(4): p. M275-80.
41. N. Y. Leenders, W. M. Sherman, H. N. Nagaraja, and C. L. Kien, *Evaluation of methods to assess physical activity in free-living conditions*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(7): p. 1233-40.
42. R. W. Hoyt, M. J. Buller, W. R. Santee, M. Yokota, P. G. Weyand, and J. P. Delany, *Total energy expenditure estimated using foot-ground contact pedometry*. *Diabetes Technol Ther*, 2004. **6**(1): p. 71-81.
43. W. J. Tharion, M. Yokota, M. J. Buller, J. P. DeLany, and R. W. Hoyt, *Total energy expenditure estimated using a foot-contact pedometer*. *Med Sci Monit*, 2004. **10**(9): p. CR504-9.
44. J. Pomeroy, S. Brage, J. M. Curtis, P. D. Swan, W. C. Knowler, and P. W. Franks, *Between-monitor differences in step counts are related to body size: implications for objective physical activity measurement*. *PLoS One*, 2011. **6**(4): p. e18942.
45. L. H. Colbert, C. E. Matthews, T. C. Havighurst, K. Kim, and D. A. Schoeller, *Comparative validity of physical activity measures in older adults*. *Med Sci Sports Exerc*, 2011. **43**(5): p. 867-76.
46. C. Tudor-Locke, J. E. Williams, J. P. Reis, and D. Pluto, *Utility of pedometers for assessing physical activity: construct validity*. *Sports Med*, 2004. **34**(5): p. 281-91.
47. S. Bertrais, P. Preziosi, L. Mennen, P. Galan, S. Hercberg, and J. M. Oppert, *Sociodemographic and geographic correlates of meeting current recommendations for physical activity in middle-aged French adults: the Supplementation en Vitamines et Mineraux Antioxydants (SUVIMAX) Study*. *Am J Public Health*, 2004. **94**(9): p. 1560-6.
48. K. R. Westerterp, *Physical activity assessment with accelerometers*. *Int J Obes Relat Metab Disord*, 1999. **23 Suppl 3**: p. S45-9.
49. G. Gautschi, *Piezoelectric sensorics: Force, Strain, Pressure, Acceleration and Acoustic Emission Sensors, Materials and Amplifiers*. 2002, Verlag Berlin Heidelberg: Springer.
50. D. K. Spierer, M. Hagins, A. Rundle, and E. Pappas, *A comparison of energy expenditure estimates from the Actiheart and Actical physical activity monitors during low intensity activities, walking, and jogging*. *Eur J Appl Physiol*, 2011. **111**(4): p. 659-67.

51. F. K. Assah, U. Ekelund, S. Brage, K. Corder, A. Wright, J. C. Mbanya, and N. J. Wareham, *Predicting Physical Activity Energy Expenditure Using Accelerometry in Adults From Sub-Sahara Africa*. Obesity (Silver Spring), 2009. **17**(8): p. 1588-95.
52. N. Y. Leenders, W. M. Sherman, and H. N. Nagaraja, *Energy expenditure estimated by accelerometry and doubly labeled water: do they agree?* Med Sci Sports Exerc, 2006. **38**(12): p. 2165-72.
53. C. V. Bouten, W. P. Verboeket-van de Venne, K. R. Westerterp, M. Verduin, and J. D. Janssen, *Daily physical activity assessment: comparison between movement registration and doubly labeled water*. J Appl Physiol, 1996. **81**(2): p. 1019-26.
54. K. R. Westerterp and C. V. Bouten, *Physical activity assessment: comparison between movement registration and doubly labeled water method*. Z Ernahrungswiss, 1997. **36**(4): p. 263-7.
55. R. D. Starling, D. E. Matthews, P. A. Ades, and E. T. Poehlman, *Assessment of physical activity in older individuals: a doubly labeled water study*. J Appl Physiol, 1999. **86**(6): p. 2090-6.
56. J. A. Verbunt, K. R. Westerterp, G. J. van der Heijden, H. A. Seelen, J. W. Vlaeyen, and J. A. Knottnerus, *Physical activity in daily life in patients with chronic low back pain*. Arch Phys Med Rehabil, 2001. **82**(6): p. 726-30.
57. E. P. Meijer, A. H. Goris, L. Wouters, and K. R. Westerterp, *Physical inactivity as a determinant of the physical activity level in the elderly*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2001. **25**(7): p. 935-9.
58. M. Lof, U. Hannestad, and E. Forsum, *Assessing physical activity of women of childbearing age. Ongoing work to develop and evaluate simple methods*. Food Nutr Bull, 2002. **23**(3 Suppl): p. 30-3.
59. M. Lof, U. Hannestad, and E. Forsum, *Comparison of commonly used procedures, including the doubly-labelled water technique, in the estimation of total energy expenditure of women with special reference to the significance of body fatness*. Br J Nutr, 2003. **90**(5): p. 961-8.
60. H. H. Rafamantanantsoa, N. Ebine, M. Yoshioka, Y. Yoshitake, H. Tanaka, S. Saitoh, and P. J. Jones, *The role of exercise physical activity in varying the total energy expenditure in healthy Japanese men 30 to 69 years of age*. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo), 2003. **49**(2): p. 120-4.
61. L. C. Masse, J. E. Fulton, K. L. Watson, M. T. Mahar, M. C. Meyers, and W. W. Wong, *Influence of body composition on physical activity validation studies using doubly labeled water*. J Appl Physiol, 2004. **96**(4): p. 1357-64.
62. S. A. Adams, C. E. Matthews, C. B. Ebbeling, C. G. Moore, J. E. Cunningham, J. Fulton, and J. R. Hebert, *The effect of social desirability and social approval on self-reports of physical activity*. Am J Epidemiol, 2005. **161**(4): p. 389-98.
63. G. Plasqui, A. M. Joosen, A. D. Kester, A. H. Goris, and K. R. Westerterp, *Measuring free-living energy expenditure and physical activity with triaxial accelerometry*. Obes Res, 2005. **13**(8): p. 1363-9.
64. D. Jacobi, A. E. Perrin, N. Grosman, M. F. Dore, S. Normand, J. M. Oppert, and C. Simon, *Physical activity-related energy expenditure with the RT3 and TriTrac accelerometers in overweight adults*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(4): p. 950-6.
65. J. Carter, D. Wilkinson, S. Blacker, M. Rayson, J. Bilzon, R. Izard, A. Coward, A. Wright, A. Nevill, K. Rennie, T. McCaffrey, and B. Livingstone, *An investigation of a novel three-dimensional activity monitor to predict free-living energy expenditure*. J Sports Sci, 2008. **26**(6): p. 553-61.

66. R. Maddison, Y. Jiang, S. V. Hoorn, C. N. Mhurchu, C. M. Lawes, A. Rodgers, and E. Rush, *Estimating energy expenditure with the RT3 triaxial accelerometer*. Res Q Exerc Sport, 2009. **80**(2): p. 249-56.
67. A. G. Bonomi, G. Plasqui, A. H. Goris, and K. R. Westerterp, *Improving assessment of daily energy expenditure by identifying types of physical activity with a single accelerometer*. J Appl Physiol, 2009. **107**(3): p. 655-61.
68. A. G. Bonomi, G. Plasqui, A. H. Goris, and K. R. Westerterp, *Estimation of Free-Living Energy Expenditure Using a Novel Activity Monitor Designed to Minimize Obtrusiveness*. Obesity (Silver Spring), 2010. **18**(9): p. 1845-5.
69. M. P. Rothney, R. J. Brychta, N. N. Meade, K. Y. Chen, and M. S. Buchowski, *Validation of the ActiGraph Two-Regression Model for Predicting Energy Expenditure*. Med Sci Sports Exerc, 2010. **42**(9): p. 1785-92.
70. W. L. Haskell, M. C. Yee, A. Evans, and P. J. Irby, *Simultaneous measurement of heart rate and body motion to quantitate physical activity*. Med Sci Sports Exerc, 1993. **25**(1): p. 109-15.
71. D. Thompson, A. M. Batterham, S. Bock, C. Robson, and K. Stokes, *Assessment of low-to-moderate intensity physical activity thermogenesis in young adults using synchronized heart rate and accelerometry with branched-equation modeling*. J Nutr, 2006. **136**(4): p. 1037-42.
72. F. K. Assah, U. Ekelund, S. Brage, A. Wright, J. C. Mbanya, and N. J. Wareham, *Accuracy and validity of a combined heart rate and motion sensor for the measurement of free-living physical activity energy expenditure in adults in Cameroon*. Int J Epidemiol, 2011. **40**(1): p. 112-20.
73. N. F. Butte, W. W. Wong, A. L. Adolph, M. R. Puyau, F. A. Vohra, and I. F. Zakeri, *Validation of cross-sectional time series and multivariate adaptive regression splines models for the prediction of energy expenditure in children and adolescents using doubly labeled water*. J Nutr, 2010. **140**(8): p. 1516-23.
74. D Arvidsson, *Physical activity and energy expenditure in clinical settings using multisensor activity monitors*. 2009, University of Gothenburg. 57
75. D. Mignault, M. St-Onge, A. D. Karelis, D. B. Allison, and R. Rabasa-Lhoret, *Evaluation of the Portable HealthWear Armband: a device to measure total daily energy expenditure in free-living type 2 diabetic individuals*. Diabetes Care, 2005. **28**(1): p. 225-7.
76. M. St-Onge, D. Mignault, D. B. Allison, and R. Rabasa-Lhoret, *Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults*. Am J Clin Nutr, 2007. **85**(3): p. 742-9.
77. D. L. Johannsen, M. A. Calabro, J. Stewart, W. Franke, J. C. Rood, and G. J. Welk, *Accuracy of Armband Monitors for Measuring Daily Energy Expenditure in Healthy Adults*. Med Sci Sports Exerc, 2010. **42**(11): p. 2134-40.
78. J. Smolander, M. Ajovalta, T. Juuti, A. Nummela, and H. Rusko, *Estimating oxygen consumption from heart rate and heart rate variability without individual calibration*. Clin Physiol Funct Imaging, 2011. **31**(4): p. 266-71.
79. Y. Schutz, S. Weinsier, P. Terrier, and D. Durrer, *A new accelerometric method to assess the daily walking practice*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2002. **26**(1): p. 111-8.
80. M-H. Bao, *Micro Mechanical Transducers: Pressure sensors, accelerometers and gyroscopes*. Handbook of Sensors and Actuators. Vol. 8. 2000, Amsterdam: Elsevier. 378.
81. N. Yazdi, F. Ayazi, and K. Najafi, *Micromachined inertial sensors*. Proceedings of the IEEE, 1998. **86**(8): p. 1640-59.

82. S. J. Preece, J. Y. Goulermas, L. P. Kenney, D. Howard, K. Meijer, and R. Crompton, *Activity identification using body-mounted sensors--a review of classification techniques*. *Physiol Meas*, 2009. **30**(4): p. R1-33.
83. A. M. Van Berendoncks and V. M. Conraads, *Functional Adiponectin Resistance and Exercise Intolerance in Heart Failure*. *Curr Heart Fail Rep*, in Press.
84. P. E. Scherer, S. Williams, M. Fogliano, G. Baldini, and H. F. Lodish, *A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes*. *J Biol Chem*, 1995. **270**(45): p. 26746-9.
85. E. Hu, P. Liang, and B. M. Spiegelman, *AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity*. *J Biol Chem*, 1996. **271**(18): p. 10697-703.
86. K. Maeda, K. Okubo, I. Shimomura, T. Funahashi, Y. Matsuzawa, and K. Matsubara, *cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1)*. *Biochem Biophys Res Commun*, 1996. **221**(2): p. 286-9.
87. Y. Nakano, T. Tobe, N. H. Choi-Miura, T. Mazda, and M. Tomita, *Isolation and characterization of GBP28, a novel gelatin-binding protein purified from human plasma*. *J Biochem*, 1996. **120**(4): p. 803-12.
88. J. Fruebis, T. S. Tsao, S. Javorschi, D. Ebbets-Reed, M. R. Erickson, F. T. Yen, B. E. Bihain, and H. F. Lodish, *Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. **98**(4): p. 2005-10.
89. A. L. Foucher, K. Hartmann, M. Hauptmann, R. Wildgruber, M. Safinowski, T. Forst, A. Pflutzner, C. A. Gelfand, and M. Nissum, *Resolution of adiponectin oligomers in human plasma using free flow electrophoresis*. *Arch Physiol Biochem*, 2009. **115**(5): p. 267-78.
90. M. Liu and F. Liu, *Transcriptional and post-translational regulation of adiponectin*. *Biochem J*, 2010. **425**(1): p. 41-52.
91. M. Nishida, T. Funahashi, and I. Shimomura, *Pathophysiological significance of adiponectin*. *Med Mol Morphol*, 2007. **40**(2): p. 55-67.
92. K. K. Andersen, J. Frystyk, O. D. Wolthers, C. Heuck, and A. Flyvbjerg, *Gender differences of oligomers and total adiponectin during puberty: a cross-sectional study of 859 Danish school children*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(5): p. 1857-62.
93. M. M. Swarbrick and P. J. Havel, *Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2008. **6**(2): p. 87-102.
94. M.J. Kim, M. Maachi, J. Copeau, and J. P. Bastard, *Adiponectine et syndrome métabolique*. Riprodotto da *Immunoanal Biol Spéc*, 2006. **21**: p. 1-7.
95. N. Iwamoto and S. Yokoyama, *Protein kinase D regulates the adiponectin gene expression through phosphorylation of AP-2: A common pathway to the ABCA1 gene regulation*. *Atherosclerosis*, In Press.
96. H. Waki, T. Yamauchi, J. Kamon, Y. Ito, S. Uchida, S. Kita, K. Hara, Y. Hada, F. Vasseur, P. Froguel, S. Kimura, R. Nagai, and T. Kadowaki, *Impaired multimerization of human adiponectin mutants associated with diabetes. Molecular structure and multimer formation of adiponectin*. *J Biol Chem*, 2003. **278**(41): p. 40352-63.
97. A. Wang, M. Liu, X. Liu, L. Q. Dong, R. D. Glickman, T. J. Slaga, Z. Zhou, and F. Liu, *Up-regulation of adiponectin by resveratrol: the essential roles of the Akt/FOXO1 and AMP-activated protein kinase signaling pathways and DsbA-L*. *J Biol Chem*, 2011. **286**(1): p. 60-6.

98. K. Brochu-Gaudreau, C. Rehfeldt, R. Blouin, V. Bordignon, B. D. Murphy, and M. F. Palin, *Adiponectin action from head to toe*. *Endocrine*, 2010. **37**(1): p. 11-32.
99. T. Yamauchi and T. Kadowaki, *Physiological and pathophysiological roles of adiponectin and adiponectin receptors in the integrated regulation of metabolic and cardiovascular diseases*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32 Suppl 7**: p. S13-8.
100. A. Tsuchida, T. Yamauchi, S. Takekawa, Y. Hada, Y. Ito, T. Maki, and T. Kadowaki, *Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)alpha activation increases adiponectin receptors and reduces obesity-related inflammation in adipose tissue: comparison of activation of PPARalpha, PPARgamma, and their combination*. *Diabetes*, 2005. **54**(12): p. 3358-70.
101. M. Guerre-Millo, *Adiponectin: an update*. *Diabetes Metab*, 2008. **34**(1): p. 12-8.
102. T. Kadowaki and T. Yamauchi, *Adiponectin and adiponectin receptors*. *Endocr Rev*, 2005. **26**(3): p. 439-51.
103. T. Yamauchi, Y. Nio, T. Maki, M. Kobayashi, T. Takazawa, M. Iwabuchi, M. Okada-Iwabuchi, S. Kawamoto, N. Kubota, T. Kubota, Y. Ito, J. Kamon, A. Tsuchida, K. Kumagai, H. Kozono, Y. Hada, H. Ogata, K. Tokuyama, M. Tsunoda, T. Ide, K. Murakami, M. Awazawa, I. Takamoto, P. Froguel, K. Hara, K. Tobe, R. Nagai, K. Ueki, and T. Kadowaki, *Targeted disruption of AdipoR1 and AdipoR2 causes abrogation of adiponectin binding and metabolic actions*. *Nat Med*, 2007. **13**(3): p. 332-9.
104. B. R. Kupchak, I. Garitaonandia, N. Y. Villa, J. L. Smith, and T. J. Lyons, *Antagonism of human adiponectin receptors and their membrane progesterone receptor paralogs by TNFalpha and a ceramidase inhibitor*. *Biochemistry*, 2009. **48**(24): p. 5504-6.
105. C. Buechler, J. Wanninger, and M. Neumeier, *Adiponectin receptor binding proteins - recent advances in elucidating adiponectin signalling pathways*. *FEBS Lett*, 2010. **584**(20): p. 4280-6.
106. C. Hug, J. Wang, N. S. Ahmad, J. S. Bogan, T. S. Tsao, and H. F. Lodish, *T-cadherin is a receptor for hexameric and high-molecular-weight forms of Acrp30/adiponectin*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2004. **101**(28): p. 10308-13.
107. W. L. Holland, R. A. Miller, Z. V. Wang, K. Sun, B. M. Barth, H. H. Bui, K. E. Davis, B. T. Bikman, N. Halberg, J. M. Rutkowski, M. R. Wade, V. M. Tenorio, M. S. Kuo, J. T. Brozinick, B. B. Zhang, M. J. Birnbaum, S. A. Summers, and P. E. Scherer, *Receptor-mediated activation of ceramidase activity initiates the pleiotropic actions of adiponectin*. *Nat Med*, 2011. **17**(1): p. 55-63.
108. L. Zhou, S. S. Deepa, J. C. Etzler, J. Ryu, X. Mao, Q. Fang, D. D. Liu, J. M. Torres, W. Jia, J. D. Lechleiter, F. Liu, and L. Q. Dong, *Adiponectin activates AMP-activated protein kinase in muscle cells via APPL1/LKB1-dependent and phospholipase C/Ca2+/Ca2+/calmodulin-dependent protein kinase kinase-dependent pathways*. *J Biol Chem*, 2009. **284**(33): p. 22426-35.
109. D. G. Hardie, *AMPK: a key regulator of energy balance in the single cell and the whole organism*. *Int J Obes (Lond)*, 2008. **32 Suppl 4**: p. S7-12.
110. E. A. Richter and N. B. Ruderman, *AMPK and the biochemistry of exercise: implications for human health and disease*. *Biochem J*, 2009. **418**(2): p. 261-75.
111. M. Iwabuchi, T. Yamauchi, M. Okada-Iwabuchi, K. Sato, T. Nakagawa, M. Funata, M. Yamaguchi, S. Namiki, R. Nakayama, M. Tabata, H. Ogata, N. Kubota, I. Takamoto, Y. K. Hayashi, N. Yamauchi, H. Waki, M. Fukayama, I. Nishino, K. Tokuyama, K. Ueki, Y. Oike, S. Ishii, K. Hirose, T. Shimizu, K. Touhara, and T. Kadowaki, *Adiponectin and AdipoR1 regulate PGC-1alpha and mitochondria by Ca(2+) and AMPK/SIRT1*. *Nature*, 2010. **464**(7293): p. 1313-9.

112. B. B. Kahn, T. Alquier, D. Carling, and D. G. Hardie, *AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism*. *Cell Metab*, 2005. **1**(1): p. 15-25.
113. B. D. Abbott, *Review of the expression of peroxisome proliferator-activated receptors alpha (PPAR alpha), beta (PPAR beta), and gamma (PPAR gamma) in rodent and human development*. *Reprod Toxicol*, 2009. **27**(3-4): p. 246-57.
114. T. Kadowaki, T. Yamauchi, N. Kubota, K. Hara, K. Ueki, and K. Tobe, *Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome*. *J Clin Invest*, 2006. **116**(7): p. 1784-92.
115. F. Y. Li, K. K. Cheng, K. S. Lam, P. M. Vanhoutte, and A. Xu, *Cross-talk between adipose tissue and vasculature: role of adiponectin*. *Acta Physiol (Oxf)*, In Press.
116. T. Yamauchi, J. Kamon, H. Waki, Y. Terauchi, N. Kubota, K. Hara, Y. Mori, T. Ide, K. Murakami, N. Tsuboyama-Kasaoka, O. Ezaki, Y. Akanuma, O. Gavrilova, C. Vinson, M. L. Reitman, H. Kagechika, K. Shudo, M. Yoda, Y. Nakano, K. Tobe, R. Nagai, S. Kimura, M. Tomita, P. Froguel, and T. Kadowaki, *The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipodystrophy and obesity*. *Nat Med*, 2001. **7**(8): p. 941-6.
117. A. H. Berg, T. P. Combs, X. Du, M. Brownlee, and P. E. Scherer, *The adipocyte-secreted protein Acrp30 enhances hepatic insulin action*. *Nat Med*, 2001. **7**(8): p. 947-53.
118. T. P. Combs, A. H. Berg, S. Obici, P. E. Scherer, and L. Rossetti, *Endogenous glucose production is inhibited by the adipose-derived protein Acrp30*. *J Clin Invest*, 2001. **108**(12): p. 1875-81.
119. M. Awazawa, K. Ueki, K. Inabe, T. Yamauchi, N. Kubota, K. Kaneko, M. Kobayashi, A. Iwane, T. Sasako, Y. Okazaki, M. Ohsugi, I. Takamoto, S. Yamashita, H. Asahara, S. Akira, M. Kasuga, and T. Kadowaki, *Adiponectin Enhances Insulin Sensitivity by Increasing Hepatic IRS-2 Expression via a Macrophage-Derived IL-6-Dependent Pathway*. *Cell Metab*, 2011. **13**(4): p. 401-12.
120. K. Kos, A. L. Harte, N. F. da Silva, A. Tonchev, G. Chaldakov, S. James, D. R. Snead, B. Hoggart, J. P. O'Hare, P. G. McTernan, and S. Kumar, *Adiponectin and resistin in human cerebrospinal fluid and expression of adiponectin receptors in the human hypothalamus*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007. **92**(3): p. 1129-36.
121. I. Kharroubi, J. Rasschaert, D. L. Eizirik, and M. Cnop, *Expression of adiponectin receptors in pancreatic beta cells*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003. **312**(4): p. 1118-22.
122. M. Okamoto, M. Ohara-Imaizumi, N. Kubota, S. Hashimoto, K. Eto, T. Kanno, T. Kubota, M. Wakui, R. Nagai, M. Noda, S. Nagamatsu, and T. Kadowaki, *Adiponectin induces insulin secretion in vitro and in vivo at a low glucose concentration*. *Diabetologia*, 2008. **51**(5): p. 827-35.
123. U. Kintscher, *Does adiponectin resistance exist in chronic heart failure?* *Eur Heart J*, 2007. **28**(14): p. 1676-7.
124. H. Ebinuma, O. Miyazaki, H. Yago, K. Hara, T. Yamauchi, and T. Kadowaki, *A novel ELISA system for selective measurement of human adiponectin multimers by using proteases*. *Clin Chim Acta*, 2006. **372**(1-2): p. 47-53.
125. C. Tse and J. Capeau, *[Real time PCR methodology for quantification of nucleic acids]*. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2003. **61**(3): p. 279-93.
126. K. A. Simpson and M. A. Singh, *Effects of exercise on adiponectin: a systematic review*. *Obesity (Silver Spring)*, 2008. **16**(2): p. 241-56.

127. E. T. Garekani, H. Mohebbi, R. R. Kraemer, and R. Fathi, *Exercise training intensity/volume affects plasma and tissue adiponectin concentrations in the male rat*. *Peptides*, 2011. **32**(5): p. 1008-12.
128. Q. Zeng, L. Fu, K. Takekoshi, Y. Kawakami, and K. Isobe, *Effects of short-term exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats*. *J Atheroscler Thromb*, 2007. **14**(5): p. 261-5.
129. Q. Zeng, K. Isobe, L. Fu, N. Ohkoshi, H. Ohmori, K. Takekoshi, and Y. Kawakami, *Effects of exercise on adiponectin and adiponectin receptor levels in rats*. *Life Sci*, 2007. **80**(5): p. 454-9.
130. S. Ahmadizad, A. H. Haghighi, and M. R. Hamedinia, *Effects of resistance versus endurance training on serum adiponectin and insulin resistance index*. *Eur J Endocrinol*, 2007. **157**(5): p. 625-31.
131. D. Ando, Y. Hosaka, K. Suzuki, and Z. Yamagata, *Effects of exercise training on circulating high molecular weight adiponectin and adiponectin oligomer composition: a randomized controlled trial*. *J Atheroscler Thromb*, 2009. **16**(6): p. 733-9.
132. M. Bluher, A. M. Brennan, T. Kelesidis, J. Kratzsch, M. Fasshauer, S. Kralisch, C. J. Williams, and C. S. Mantzoros, *Total and high-molecular weight adiponectin in relation to metabolic variables at baseline and in response to an exercise treatment program: comparative evaluation of three assays*. *Diabetes Care*, 2007. **30**(2): p. 280-5.
133. T. Bobbert, U. Wegewitz, L. Brechtel, M. Freudenberg, K. Mai, M. Mohlig, S. Diederich, M. Ristow, H. Rochlitz, A. F. Pfeiffer, and J. Spranger, *Adiponectin oligomers in human serum during acute and chronic exercise: relation to lipid metabolism and insulin sensitivity*. *Int J Sports Med*, 2007. **28**(1): p. 1-8.
134. T. Christiansen, S. K. Paulsen, J. M. Bruun, T. Ploug, S. B. Pedersen, and B. Richelsen, *Diet-induced weight loss and exercise alone and in combination enhance the expression of adiponectin receptors in adipose tissue and skeletal muscle, but only diet-induced weight loss enhanced circulating adiponectin*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010. **95**(2): p. 911-9.
135. R. H. Coker, R. H. Williams, P. M. Kortebein, D. H. Sullivan, and W. J. Evans, *Influence of exercise intensity on abdominal fat and adiponectin in elderly adults*. *Metab Syndr Relat Disord*, 2009. **7**(4): p. 363-8.
136. M. Collins, K. A. Varady, and P. J. Jones, *Modulation of apolipoprotein A1 and B, adiponectin, ghrelin, and growth hormone concentrations by plant sterols and exercise in previously sedentary humans*. *Can J Physiol Pharmacol*, 2007. **85**(9): p. 903-10.
137. M. Eriksson, O. Johnson, K. Boman, G. Hallmans, G. Hellsten, T. K. Nilsson, and S. Soderberg, *Improved fibrinolytic activity during exercise may be an effect of the adipocyte-derived hormones leptin and adiponectin*. *Thromb Res*, 2008. **122**(5): p. 701-8.
138. W. Guo, H. Kawano, L. Piao, N. Itoh, K. Node, and T. Sato, *Effects of aerobic exercise on lipid profiles and high molecular weight adiponectin in Japanese workers*. *Intern Med*, 2011. **50**(5): p. 389-95.
139. H. Huang, K. Tada Iida, H. Murakami, Y. Saito, T. Otsuki, M. Iemitsu, S. Maeda, H. Sone, S. Kuno, and R. Ajisaka, *Influence of adiponectin gene polymorphism SNP276 (G/T) on adiponectin in response to exercise training*. *Endocr J*, 2007. **54**(6): p. 879-86.
140. J. Ibanez, M. Izquierdo, C. Martinez-Labari, F. Ortega, A. Grijalba, L. Forga, F. Idoate, M. Garcia-Unciti, J. M. Fernandez-Real, and E. M. Gorostiaga, *Resistance training improves cardiovascular risk factors in obese women despite a significant decrease in serum adiponectin levels*. *Obesity (Silver Spring)*, 2010. **18**(3): p. 535-41.
141. J. Jurimae, P. Purge, and T. Jurimae, *Effect of prolonged training period on plasma adiponectin in elite male rowers*. *Horm Metab Res*, 2007. **39**(7): p. 519-23.

142. K. R. Kelly, A. Blaszczak, J. M. Haus, A. Patrick-Melin, C. E. Fealy, T. P. Solomon, M. I. Kalinski, and J. P. Kirwan, *A 7-Day Exercise Program Increases High Molecular Weight Adiponectin in Obese Adults*. *Med Sci Sports Exerc*, In Press.
143. E. S. Kim, J. A. Im, K. C. Kim, J. H. Park, S. H. Suh, E. S. Kang, S. H. Kim, Y. Jekal, C. W. Lee, Y. J. Yoon, H. C. Lee, and J. Y. Jeon, *Improved insulin sensitivity and adiponectin level after exercise training in obese Korean youth*. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. **15**(12): p. 3023-30.
144. J. A. Ligibel, A. Giobbie-Hurder, D. Olenczuk, N. Campbell, T. Salinardi, E. P. Winer, and C. S. Mantzoros, *Impact of a mixed strength and endurance exercise intervention on levels of adiponectin, high molecular weight adiponectin and leptin in breast cancer survivors*. *Cancer Causes Control*, 2009. **20**(8): p. 1523-8.
145. S. Lim, S. H. Choi, I. K. Jeong, J. H. Kim, M. K. Moon, K. S. Park, H. K. Lee, Y. B. Kim, and H. C. Jang, *Insulin-sensitizing effects of exercise on adiponectin and retinol-binding protein-4 concentrations in young and middle-aged women*. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. **93**(6): p. 2263-8.
146. C. N. Moran, N. D. Barwell, D. Malkova, S. J. Cleland, I. McPhee, C. J. Packard, V. A. Zammit, and J. M. Gill, *Effects of diabetes family history and exercise training on the expression of adiponectin and leptin and their receptors*. *Metabolism*, 2011. **60**(2): p. 206-14.
147. P. P. Mujumdar, P. J. Duerksen-Hughes, A. F. Firek, and D. A. Hessinger, *Long-term, progressive, aerobic training increases adiponectin in middle-aged, overweight, untrained males and females*. *Scand J Clin Lab Invest*, 2011. **71**(2): p. 101-7.
148. V. B. O'Leary, A. E. Jorett, C. M. Marchetti, F. Gonzalez, S. A. Phillips, T. P. Ciaraldi, and J. P. Kirwan, *Enhanced adiponectin multimer ratio and skeletal muscle adiponectin receptor expression following exercise training and diet in older insulin-resistant adults*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2007. **293**(1): p. E421-7.
149. T. G. Park, H. R. Hong, J. Lee, and H. S. Kang, *Lifestyle plus exercise intervention improves metabolic syndrome markers without change in adiponectin in obese girls*. *Ann Nutr Metab*, 2007. **51**(3): p. 197-203.
150. J. Polak, E. Klimcakova, C. Moro, N. Viguerie, M. Berlan, J. Hejnova, B. Richterova, I. Kraus, D. Langin, and V. Stich, *Effect of aerobic training on plasma levels and subcutaneous abdominal adipose tissue gene expression of adiponectin, leptin, interleukin 6, and tumor necrosis factor alpha in obese women*. *Metabolism*, 2006. **55**(10): p. 1375-81.
151. S. Ring-Dimitriou, B. Paulweber, S. P. von Duvillard, M. Stadlmann, L. M. LeMura, J. Lang, and E. Muller, *The effect of physical activity and physical fitness on plasma adiponectin in adults with predisposition to metabolic syndrome*. *Eur J Appl Physiol*, 2006. **98**(5): p. 472-81.
152. M. H. Rokling-Andersen, J. E. Reseland, M. B. Veierod, S. A. Anderssen, D. R. Jacobs, Jr., P. Urdal, J. O. Jansson, and C. A. Drevon, *Effects of long-term exercise and diet intervention on plasma adipokine concentrations*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(5): p. 1293-301.
153. A. M. Van Berendoncks, P. Beckers, V. Y. Hoymans, N. Possemiers, F. L. Wuytss, C. J. Vrints, and V. M. Conraads, *Exercise training reduces circulating adiponectin levels in patients with chronic heart failure*. *Clin Sci (Lond)*, 2010. **118**(4): p. 281-9.
154. A. M. Van Berendoncks, A. Garnier, P. Beckers, V. Y. Hoymans, N. Possemiers, D. Fortin, V. Van Hoof, S. Dewilde, C. J. Vrints, R. Ventura-Clapier, and V. M. Conraads, *Exercise training reverses adiponectin resistance in skeletal muscle of patients with chronic heart failure*. *Heart*, In Press.

155. H. Yoshida, T. Ishikawa, M. Suto, H. Kurosawa, Y. Hirowatari, K. Ito, H. Yanai, N. Tada, and M. Suzuki, *Effects of supervised aerobic exercise training on serum adiponectin and parameters of lipid and glucose metabolism in subjects with moderate dyslipidemia*. *J Atheroscler Thromb*, 2010. **17**(11): p. 1160-6.
156. A. Damirchi, R. Mehdizade, M. M. Ansar, B. Soltani, and P. Babaei, *Effects of aerobic exercise training on visceral fat and serum adiponectin concentration in ovariectomized rats*. *Climacteric*, 2010. **13**(2): p. 171-8.
157. E. T. de Lemos, F. Reis, S. Baptista, R. Pinto, B. Sepodes, H. Vala, P. Rocha-Pereira, A. S. Silva, and F. Teixeira, *Exercise training is associated with improved levels of C-reactive protein and adiponectin in ZDF (type 2) diabetic rats*. *Med Sci Monit*, 2007. **13**(8): p. BR168-74.
158. M. Kimura, T. Shinozaki, N. Tateishi, E. Yoda, H. Yamauchi, M. Suzuki, M. Hosoyamada, and T. Shibasaki, *Adiponectin is regulated differently by chronic exercise than by weight-matched food restriction in hyperphagic and obese OLETF rats*. *Life Sci*, 2006. **79**(22): p. 2105-11.
159. S. Lee, Y. Park, K. C. Dellsperger, and C. Zhang, *Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice*. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, In Press.
160. L. Li, R. Pan, R. Li, B. Niemann, A. C. Aurich, Y. Chen, and S. Rohrbach, *Mitochondrial biogenesis and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha (PGC-1alpha) deacetylation by physical activity: intact adipocytokine signaling is required*. *Diabetes*, 2011. **60**(1): p. 157-67.
161. S. Miyazaki, T. Izawa, J. E. Ogasawara, T. Sakurai, S. Nomura, T. Kizaki, H. Ohno, and T. Komabayashi, *Effect of exercise training on adipocyte-size-dependent expression of leptin and adiponectin*. *Life Sci*, 2010. **86**(17-18): p. 691-8.
162. J. K. Moon and N. F. Butte, *Combined heart rate and activity improve estimates of oxygen consumption and carbon dioxide production rates*. *J Appl Physiol*, 1996. **81**(4): p. 1754-61.
163. K. Rennie, T. Rowsell, S. A. Jebb, D. Holburn, and N. J. Wareham, *A combined heart rate and movement sensor: proof of concept and preliminary testing study*. *Eur J Clin Nutr*, 2000. **54**(5): p. 409-14.
164. S. J. Strath, D. R. Bassett, Jr., A. M. Swartz, and D. L. Thompson, *Simultaneous heart rate-motion sensor technique to estimate energy expenditure*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(12): p. 2118-23.
165. S. J. Strath, D. R. Bassett, Jr., D. L. Thompson, and A. M. Swartz, *Validity of the simultaneous heart rate-motion sensor technique for measuring energy expenditure*. *Med Sci Sports Exerc*, 2002. **34**(5): p. 888-94.
166. M. S. Treuth, A. L. Adolph, and N. F. Butte, *Energy expenditure in children predicted from heart rate and activity calibrated against respiration calorimetry*. *Am J Physiol*, 1998. **275**(1 Pt 1): p. E12-8.
167. E. Antoun, *Rôle du niveau d'activité physique dans la régulation de la balance oxydative des lipides exogènes - Interférences dans la physiopathologie de l'obésité*. Thèse en physiologie et biologie des organismes. 2010, Université de Strasbourg. 254
168. E. Antoun, I. Momken, A. Bergouignan, C. Villars, C. Platat, D. A. Schoeller, S. Blanc, and C. Simon, *The [1-13C]acetate recovery factor to correct tracer-derived dietary fat oxidation is lower in overweight insulin-resistant subjects*. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism*, 2010. **5**: p. e173-e179.
169. A. Zahariev, A. Bergouignan, M. Caloin, S. Normand, G. Gauquelin-Koch, C. Gharib, and S. Blanc, *Skinfold thickness versus isotope dilution for body fat assessment during simulated microgravity: results from three*

- bed-rest campaigns in men and women with and without countermeasures.* Eur J Appl Physiol, 2005. **95**(4): p. 344-50.
170. F. N. Daussin, J. Zoll, E. Ponsot, S. P. Dufour, S. Doutreleau, E. Lonsdorfer, R. Ventura-Clapier, B. Mettauier, F. Piquard, B. Geny, and R. Richard, *Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle.* J Appl Physiol, 2008. **104**(5): p. 1436-41.
171. D. A. Schoeller, E. Ravussin, Y. Schutz, K. J. Acheson, P. Baertschi, and E. Jequier, *Energy expenditure by doubly labeled water: validation in humans and proposed calculation.* Am J Physiol, 1986. **250**(5 Pt 2): p. R823-30.
172. S. Blanc, A. S. Colligan, J. Trabulsi, T. Harris, J. E. Everhart, D. Bauer, and D. A. Schoeller, *Influence of delayed isotopic equilibration in urine on the accuracy of the (2)H(2)(18)O method in the elderly.* J Appl Physiol, 2002. **92**(3): p. 1036-44.
173. P. Chomczynski and N. Sacchi, *Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction.* Anal Biochem, 1987. **162**(1): p. 156-9.
174. L Leger and D Mercier, *Coût énergétique de la course sur tapis roulant.* Motricité humaine, 1983. **1**(2): p. 66-69.
175. R. Trotti, M. Carratelli, M. Barbieri, G. Micieli, D. Bosone, M. Rondanelli, and P. Bo, *Oxidative stress and a thrombophilic condition in alcoholics without severe liver disease.* Haematologica, 2001. **86**(1): p. 85-91.
176. S. Coaccioli, G. Crapa, M. Fantera, R. Del Giorno, A. Lavagna, M. L. Standoli, R. Frongillo, R. Biondi, and A. Puxeddu, *Oxidant/antioxidant status in patients with chronic HIV infection.* Clin Ter, 2010. **161**(1): p. 55-8.
177. A. Cavalleri, C. Colombo, E. Venturelli, R. Miceli, L. Mariani, U. Cornelli, V. Pala, F. Berrino, and G. Secreto, *Evaluation of reactive oxygen metabolites in frozen serum samples. Effect of storage and repeated thawing.* Int J Biol Markers, 2004. **19**(3): p. 250-3.
178. G. Banfi, A. Malavazos, E. Iorio, A. Dolci, L. Doneda, R. Verna, and M. M. Corsi, *Plasma oxidative stress biomarkers, nitric oxide and heat shock protein 70 in trained elite soccer players.* Eur J Appl Physiol, 2006. **96**(5): p. 483-6.
179. P. E. Shrout and J. L. Fleiss, *Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability.* Psychol Bull, 1979. **86**(2): p. 420-8.
180. J. M. Bland and D. G. Altman, *Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement.* Lancet, 1986. **1**(8476): p. 307-10.
181. N. M. Laird and J. H. Ware, *Random-effects models for longitudinal data.* Biometrics, 1982. **38**(4): p. 963-74.
182. R. C. Littell, G. A. Milliken, W. W. Stroup, and R. D. Wolfinger, *SAS® System for Mixed Models.* 1996, Cary, NC: SAS Institute, Inc. 633.
183. R. G. Eston, A. V. Rowlands, and D. K. Ingledew, *Validity of heart rate, pedometry, and accelerometry for predicting the energy cost of children's activities.* J Appl Physiol, 1998. **84**(1): p. 362-71.
184. A. Luke, K. C. Maki, N. Barkey, R. Cooper, and D. McGee, *Simultaneous monitoring of heart rate and motion to assess energy expenditure.* Med Sci Sports Exerc, 1997. **29**(1): p. 144-8.
185. K. L. Rennie, S. J. Hennings, J. Mitchell, and N. J. Wareham, *Estimating energy expenditure by heart-rate monitoring without individual calibration.* Med Sci Sports Exerc, 2001. **33**(6): p. 939-45.

186. G. Plasqui and K. R. Westerterp, *Physical activity assessment with accelerometers: an evaluation against doubly labeled water*. Obesity (Silver Spring), 2007. **15**(10): p. 2371-9.
187. C. V. Bouten, K. R. Westerterp, M. Verduin, and J. D. Janssen, *Assessment of energy expenditure for physical activity using a triaxial accelerometer*. Med Sci Sports Exerc, 1994. **26**(12): p. 1516-23.
188. T. Takken, S. Stephens, A. Balemans, M. S. Tremblay, D. W. Esliger, J. Schneiderman, D. Biggar, P. Longmuir, V. Wright, B. McCrindle, M. Hendricks, A. Abad, J. van der Net, and B. M. Feldman, *Validation of the Actiheart activity monitor for measurement of activity energy expenditure in children and adolescents with chronic disease*. Eur J Clin Nutr, 2010. **64**(12): p. 1494-500.
189. A. M. Van Berendoncks and V. M. Conraads, *Functional Adiponectin Resistance and Exercise Intolerance in Heart Failure*. Curr Heart Fail Rep, 2011. **8**(2): p. 113-22.
190. S. Lee, Y. Park, K. C. Dellsperger, and C. Zhang, *Exercise training improves endothelial function via adiponectin-dependent and independent pathways in type 2 diabetic mice*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **301**(2): p. H306-14.
191. M. Bluher, J. W. Bullen, Jr., J. H. Lee, S. Kralisch, M. Fasshauer, N. Kloting, J. Niebauer, M. R. Schon, C. J. Williams, and C. S. Mantzoros, *Circulating adiponectin and expression of adiponectin receptors in human skeletal muscle: associations with metabolic parameters and insulin resistance and regulation by physical training*. J Clin Endocrinol Metab, 2006. **91**(6): p. 2310-6.
192. A. M. Van Berendoncks, A. Garnier, P. Beckers, V. Y. Hoymans, N. Possemiers, D. Fortin, V. Van Hoof, S. Dewilde, C. J. Vrints, R. Ventura-Clapier, and V. M. Conraads, *Exercise training reverses adiponectin resistance in skeletal muscle of patients with chronic heart failure*. Heart, 2011. **97**(17): p. 1403-9.
193. A. E. Civitarese, B. Ukropcova, S. Carling, M. Hulver, R. A. DeFronzo, L. Mandarino, E. Ravussin, and S. R. Smith, *Role of adiponectin in human skeletal muscle bioenergetics*. Cell Metab, 2006. **4**(1): p. 75-87.
194. U. B. Pajvani, M. Hawkins, T. P. Combs, M. W. Rajala, T. Doebber, J. P. Berger, J. A. Wagner, M. Wu, A. Knopps, A. H. Xiang, K. M. Utzschneider, S. E. Kahn, J. M. Olefsky, T. A. Buchanan, and P. E. Scherer, *Complex distribution, not absolute amount of adiponectin, correlates with thiazolidinedione-mediated improvement in insulin sensitivity*. J Biol Chem, 2004. **279**(13): p. 12152-62.
195. J. Tonelli, W. Li, P. Kishore, U. B. Pajvani, E. Kwon, C. Weaver, P. E. Scherer, and M. Hawkins, *Mechanisms of early insulin-sensitizing effects of thiazolidinediones in type 2 diabetes*. Diabetes, 2004. **53**(6): p. 1621-9.
196. G. Sommer, A. Garten, S. Petzold, A. G. Beck-Sickinger, M. Bluher, M. Stumvoll, and M. Fasshauer, *Visfatin/PBEF/Nampt: structure, regulation and potential function of a novel adipokine*. Clin Sci (Lond), 2008. **115**(1): p. 13-23.
197. P. Cetinalp-Demircan, S. Bekpinar, F. Gurdol, and Y. Orhan, *Adiponectin is a link among inflammation, insulin resistance, and high-density lipoprotein cholesterol but is not associated with paraoxonase activity in premenopausal women*. J Clin Hypertens (Greenwich), 2009. **11**(11): p. 672-7.
198. K. Tsuchiya, I. Akaza, T. Yoshimoto, and Y. Hirata, *Pioglitazone improves endothelial function with increased adiponectin and high-density lipoprotein cholesterol levels in type 2 diabetes*. Endocr J, 2009. **56**(5): p. 691-8.
199. K. Tsubakio-Yamamoto, F. Matsuura, M. Koseki, H. Oku, J. C. Sandoval, M. Inagaki, K. Nakatani, H. Nakaoka, R. Kawase, M. Yuasa-Kawase, D. Masuda, T. Ohama, N. Maeda, Y. Nakagawa-Toyama, M. Ishigami, M. Nishida, S. Kihara, I. Shimomura, and S. Yamashita, *Adiponectin prevents atherosclerosis by increasing cholesterol efflux from macrophages*. Biochem Biophys Res Commun, 2008. **375**(3): p. 390-4.

200. E. Esteve, W. Ricart, and J. M. Fernandez-Real, *Adipocytokines and insulin resistance: the possible role of lipocalin-2, retinol binding protein-4, and adiponectin*. *Diabetes Care*, 2009. **32 Suppl 2**: p. S362-7.
201. S. Brage, U. Ekelund, N. Brage, M. A. Hennings, K. Froberg, P. W. Franks, and N. J. Wareham, *Hierarchy of individual calibration levels for heart rate and accelerometry to measure physical activity*. *J Appl Physiol*, 2007. **103**(2): p. 682-92.
202. J. Kristiansen, M. Korshoj, J. H. Skotte, T. Jespersen, K. Sogaard, O. S. Mortensen, and A. Holtermann, *Comparison of two systems for long-term heart rate variability monitoring in free-living conditions - a pilot study*. *Biomed Eng Online*, 2011. **10**: p. 27.
203. I. Zakeri, A. L. Adolph, M. R. Puyau, F. A. Vohra, and N. F. Butte, *Application of cross-sectional time series modeling for the prediction of energy expenditure from heart rate and accelerometry*. *J Appl Physiol*, 2008. **104**(6): p. 1665-73.
204. I. F. Zakeri, A. L. Adolph, M. R. Puyau, F. A. Vohra, and N. F. Butte, *Multivariate adaptive regression splines models for the prediction of energy expenditure in children and adolescents*. *J Appl Physiol*, 2010. **108**(1): p. 128-36.
205. A. G. Bonomi, A. H. Goris, B. Yin, and K. R. Westerterp, *Detection of type, duration, and intensity of physical activity using an accelerometer*. *Med Sci Sports Exerc*, 2009. **41**(9): p. 1770-7.
206. L. Bao and S.S. Intille, *Activity recognition from user-annotated acceleration data*. *Pervasive Comput*, 2004. **3001**: p. 1-17.
207. M. Ermes, J. Parkka, J. Mantyjarvi, and I. Korhonen, *Detection of daily activities and sports with wearable sensors in controlled and uncontrolled conditions*. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2008. **12**(1): p. 20-6.
208. F. Foerster, M. Smeja, and J. Fahrenberg, *Detection of posture and motion by accelerometry: a validation study in ambulatory monitoring*. *Comput Hum Behav*, 1999. **15**(5): p. 571-83.
209. D. M. Karantonis, M. R. Narayanan, M. Mathie, N. H. Lovell, and B. G. Celler, *Implementation of a real-time human movement classifier using a triaxial accelerometer for ambulatory monitoring*. *IEEE Trans Inf Technol Biomed*, 2006. **10**(1): p. 156-67.
210. M. J. Mathie, B. G. Celler, N. H. Lovell, and A. C. Coster, *Classification of basic daily movements using a triaxial accelerometer*. *Med Biol Eng Comput*, 2004. **42**(5): p. 679-87.
211. K. Zhang, P. Werner, M. Sun, F. X. Pi-Sunyer, and C. N. Boozer, *Measurement of human daily physical activity*. *Obes Res*, 2003. **11**(1): p. 33-40.
212. J. S. Duncan, H. M. Badland, and G. Schofield, *Combining GPS with heart rate monitoring to measure physical activity in children: A feasibility study*. *J Sci Med Sport*, 2009. **12**(5): p. 583-5.
213. A. R. Cooper, A. S. Page, B. W. Wheeler, M. Hillsdon, P. Griew, and R. Jago, *Patterns of GPS measured time outdoors after school and objective physical activity in English children: the PEACH project*. *Int J Behav Nutr Phys Act*, 2010. **7**: p. 31.
214. E. C. Martinez, M. D. Fortes, and L. A. Anjos, *Influence of nutritional status and VO<sub>2</sub>max on adiponectin levels in men older than 35 years*. *Arq Bras Cardiol*, 2011. **96**(6): p. 471-476.
215. B. A. Emken, J. Richey, B. Belcher, Y. W. Hsu, and D. Spruijt-Metz, *Objectively measured physical activity is negatively associated with plasma adiponectin levels in minority female youth*. *Int J Pediatr Endocrinol*.
216. J. Jurimae, T. Kums, and T. Jurimae, *Plasma adiponectin concentration is associated with the average accelerometer daily steps counts in healthy elderly females*. *Eur J Appl Physiol*, 2010. **109**(5): p. 823-8.

217. Z. Kovacova, M. Tencerova, B. Roussel, Z. Wedellova, L. Rossmeislova, D. Langin, J. Polak, and V. Stich, *The impact of obesity on secretion of adiponectin multimeric isoforms differs in visceral and subcutaneous adipose tissue*. *Int J Obes (Lond)*, 2011.
218. M. Lafontan and N. Viguerie, *Role of adipokines in the control of energy metabolism: focus on adiponectin*. *Curr Opin Pharmacol*, 2006. 6(6): p. 580-5.



# ANNEXES



# 1. ARTICLE : VALIDITY OF ACTIHEART TO MEASURE FREE-LIVING PHYSICAL ACTIVITY ENERGY EXPENDITURE IN YOUNG ADULTS.

---

Article soumis au American Journal of Clinical Nutrition

Auteurs : Clément Villars, Julien Dugas, Edwina Antoun, Iman Momken, Dale A. Schoeller, Hubert Roth, Anne-Clémence Maingon, Stéphane Blanc et Chantal Simon.



## **Validity of Actiheart to measure free-living physical activity energy expenditure in young adults**

Clement Villars<sup>1</sup>, Audrey Bergouignan<sup>2,3</sup>, Julien Dugas<sup>1</sup>, Edwina Antoun<sup>2</sup>, Dale A. Schoeller<sup>4</sup>, Hubert Roth<sup>5</sup>, Anne-Clemence Maingon<sup>1</sup>, Stephane Blanc<sup>2\*</sup>, Chantal Simon<sup>1#\*</sup>

<sup>1</sup>CARMEN, INSERM U1060/University of Lyon 1/INRA U1235/CRNH Rhône-Alpes, Lyon, France;

<sup>2</sup>Hubert Curien Pluridisciplinary Institute, Department of Ecology, Physiology and Ethology University of Strasbourg, UMR CNRS 7178, Strasbourg, France;

<sup>3</sup>University of Colorado-Denver, Anschutz Medical Campus, Center for Human Nutrition, Aurora, Colorado, USA

<sup>4</sup>Departement of Nutritional Sciences, University of Wisconsin-Madison, Madison, Wisconsin;

<sup>5</sup>Pôle Recherche, Grenoble University Hospital - INSERM U1055-Bioenergetics, University of Grenoble, France

\* Co--last authors

# To whom correspondence should be addressed:

### **Address for correspondence:**

Chantal Simon

Service d'Endocrinologie, Diabètes, Nutrition

Centre Hospitalier Lyon Sud

165 chemin du Grand Revoyet

F69310 PIERRE BENITE

Tel : 04 26 23 59 19

Fax : 04 72 67 88 64

E-mail: chantal.simon@univ-lyon1.fr

**Running head:** validation of Actiheart against doubly labeled water

Disclosure of funding: none

## Abstract

**Background:** Combining accelerometry (ACC) with heart rate (HR) monitoring has been suggested to improve physical activity energy expenditure (AEE) measurements compared to ACC used alone.

**Objective:** To evaluate the validity of the AEE estimates derived from the only commercially available device combining ACC and HR recordings (Actiheart) in free living conditions before and after an intervention on physical activity. To do so AEE estimates obtained from Actiheart HR and ACC used alone or combined and from RT3 ACC were compared to doubly-labeled water (DLW) derived AEE, used as the reference method.

**Methods:** AEE was measured during a 10-day free-living period by combining a DLW protocol and rest indirect calorimetry in thirty-five 18-55 y participants (11 lean active, 12 lean sedentary and 12 overweight sedentary men) wearing an Actiheart and a RT3; twenty-one subjects were re-evaluated after an intervention consisting of 1 month of detraining in active subjects and an 8-week training program in sedentary subjects. AEE estimates were calculated using either group (GC) or individual calibration (IC) of the HR relationship with AEE based on an incremental exercise tolerance test.

**Results:** Combined ACC/HR estimates were found more accurate than estimates based on HR or ACC used alone. Accuracy of the GC-ACC/HR estimates was good with an intra-class correlation coefficient (ICC) of 0.60 and no significant systematic or proportional bias; the GC-ACC/HR estimates explained 38% of the variance in DLW-AEE although root mean square error (RMSE) and limits of agreement (LOA) were rather high (17.9 kJ/kg/d and 40 kJ/kg/day respectively). The mean bias between the ACC/HR estimates and DLW-AEE was almost halved, as were RMSE and LOA, when using IC, with 72% of the variance in DLW-AEE explained and an ICC of 0.84. Contrasting with the low accuracy of the GC-ACC/HR estimates to predict the changes in AEE induced by the intervention, the IC-ACC/HR estimates explained 45% of the variance of the DLW-AEE changes, with no significant bias and an ICC of 0.62.

**Conclusion:** This study supports a good level of agreement between the Actiheart ACC/HR estimates and DLW for measuring AEE in lean and overweight men with varying physical levels. IC of the HR relationship with AEE is necessary for estimations at individual activity rather than at group scale and for evaluating changes in AEE, as induced by an intervention.

**Keywords:** exercise, body movement, heart rate, accelerometer, doubly labeled water.

## INTRODUCTION

Although regular participation in physical activity (PA) is recognized as essential for reducing the risk of many adverse chronic diseases including obesity, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, osteoporosis and cancer, the nature of the relationship between PA energy expenditure (AEE) and specific health conditions remains discussed for many end points [1]. Until recently epidemiological studies have mainly relied on self-reported PA, which provides a biased assessment of AEE with limited accuracy or precision [2]. The inadequacy of subjective methods is particularly high for low-intensity activities that are either routine or spontaneous and thus difficult to report accurately. Given the contribution of these activities to total daily energy expenditure [3], objective tools able to measure free-living AEE accurately and precisely, even at the low end of the volume and intensity-PA spectrum, are needed. Such easy-to-use instruments are essential to better investigate the dose-response relationship of PA with specific health benefits in large cohorts, in field research or in clinical trials. They are also needed for the screening of sedentary lifestyles and prevention or management of chronic diseases in individuals.

Combined with indirect calorimetric measures of resting metabolic rate (RMR), doubly labeled water (DLW) provides an accurate method measuring free-living AEE over a 10-14 day period. However, it requires a specific expertise and is not convenient for large-scale populations or individual-centered therapeutic perspectives. Accelerometers (ACC) represent a more pragmatic and feasible alternative. However, recent reviews indicate that accuracy of current commercially available ACC to estimate AEE in free-living conditions is limited, at least if one single unit is used, [4, 5]. It was suggested that a combination of ACC with synchronized recording of heart rate (HR) and the use of different weighted equations according to minute to minute HR and movement levels to compute AEE [6-8], as proposed by Actiheart software (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK), may improve the validity and the accuracy of AEE estimation and be less dependent on individual calibration than HR recording used alone [9]. The validity of Actiheart, the only commercially available device combining ACC and HR recordings, has mainly been evaluated in comparison to indirect calorimetry in laboratory- and in field-setting studies [7, 10-13]. Only one published study, conducted in Cameroon, has tested the validity of Actiheart combined ACC/HR estimates against DLW in free-living conditions and found no significant mean bias between AEE estimated from the combined sensor or measured by DLW [14]. Although both urban and rural subjects were included, sub-Saharan Africa populations have a different lifestyle than individuals living in Europe or North-America and the results of this study may not be transferrable to more sedentary and overweight populations. The validity of Actiheart to estimate changes in free-living PA over time or in response to an intervention has not been evaluated. Therefore, the purpose of this study was to validate the Actiheart combined ACC/HR estimation using DLW reference method as criterion in free-living adults with varying weight and fitness statuses. We used data from the Lipid Oxidation study (LIPOX) which included lean active, and lean or overweight sedentary men to 1) evaluate the validity of the Actiheart combined ACC/HR estimates in free living conditions and after an intervention on PA, 2) compare the validity of these combined estimates with the validity of estimates based on Actiheart HR and ACC recording used alone, and with the validity of the RT3 triaxial accelerometer estimates (Stayhealthy, Monrovia, CA, USA), and 3) evaluate if individual calibration (IC) of the HR-relationship with AEE is needed to obtain an accurate estimation of AEE and AEE changes.

## MATERIAL AND METHODS

### Subjects and study design

The LIPOX study took place at the University Hospital of Strasbourg (France) and investigated the effect of a PA intervention on dietary lipid partitioning (unpublished data). Briefly, three groups of 12 healthy men (active lean, sedentary lean and sedentary overweight men) aged 18-55 years were included. Inclusion criteria were a body mass index (BMI)  $\leq 25$  kg/m<sup>2</sup> for lean subjects, and a BMI  $\geq 25$  and  $\leq 35$  kg/m<sup>2</sup> for overweight subjects. Sedentary or active status was defined using the MOSPA questionnaire [15], with sedentary subjects reporting sedentary occupations and no regular PA during leisure-time, and active subjects reporting at least 2 to 3 hours per week of moderate to vigorous leisure PA. The intervention consisted of a 1-month voluntary reduction in structured and spontaneous PA in active subjects and an 8-week aerobic program based on 3 supervised ergometer sessions at 50% of VO<sub>2</sub> peak and one week-end free aerobic session per week for the sedentary subjects. Before and at the end of the PA intervention, participants underwent two series of similar clinical tests. VO<sub>2</sub> peak was determined by an incremental exercise tolerance test [16] on an electronically braked cycle ergometer (Medifit 1000S, Belgium). AEE was measured using a 10-day DLW protocol combined with indirect calorimetric measures of RMR performed. At day 1 of the DLW protocol, participants were equipped with the Actiheart device (Cambridge Neurotechnology, Cambridge, UK) and a RT3 triaxial accelerometer (Stayhealthy, Monrovia, CA, USA). They were instructed to wear them 24 hours a day at least for the first 7 days of the DLW protocol. They were given a log sheet on which to record when they wore the monitors and their sleep-time. The study protocol was approved by the Alsace I Institutional Review Board (France), and all subjects provided written informed consent before study initiation.

Due to noisy Actiheart data for one subject, data of 35 subjects (11 lean active, 12 lean sedentary and 12 overweight sedentary subjects) were available for the comparisons of baseline free-living Actiheart- or RT3-AEE estimates with the DLW criterion measures. Baseline and post-intervention DLW, RT3 and Actiheart data, available for 21 subjects (7 lean active, 7 lean sedentary and 7 overweight sedentary subjects), were used to compare the Actiheart- and RT3-estimates of intra-individual changes in AEE ( $\Delta$ AEE) with the DLW- $\Delta$ AEE criterion measures. The reasons for incomplete post-intervention data for 14 subjects (4 lean active, 5 lean sedentary and 5 overweight sedentary subjects) include: dropping-out of the study (n=1), fever during the post-intervention DLW-test (n=1), refusal to wear the Actiheart device for a second time due to constraints (n=2) or allergic skin reaction (n=3), missing post-exercise tolerance test (n=1), missing or inconsistencies in isotope data in DLW measure (n=3), noisy Actiheart data (n=3).

### RMR- and DLW-based criterion AEE determination

RMR was measured via indirect calorimetry using a Deltatrac ventilated open-hood metabolic cart (Deltatrac II, GE GE Healthcare Clinical Systems). Measurements took place between 6 AM and 7 AM after a 12h-overnight fast, with subjects refraining from exercise for at least 12 hours. Subjects rested in a supine position in a thermal-regulated environment for at least 30 minutes before the 60-minute respiratory gas collection period. RMR was calculated using the modified Weir equation [17].

Free-living total energy expenditure (TEE) was determined using a 10-day DLW protocol [18, 19]. After providing a baseline urine sample, subjects ingested a premixed dose of 0.2 g/kg H<sub>2</sub><sup>18</sup>O and 0.15

g/kg  $^2\text{H}_2\text{O}$  (CIL, Andover, MA, USA). Equilibration was assessed in urine samples collected at 3h and 4h post dose. Three subsequent urine samples were collected on days 3, 7 and 10 of the protocol. Equilibration and end point urine samples were cleaned as previously described [18].  $^2\text{H}_2$  and  $^{18}\text{O}$  isotopic enrichment were analyzed by pyrolysis on an elemental analyzer (Flash HT; ThermoFisher) interfaced with an IRMS (Delta V, ThermoFisher). Analyses were performed in quadruplicate and repeated if the standard deviation exceeded 2 ‰ for  $^2\text{H}$  and 0.5 ‰ for  $^{18}\text{O}$ . Total body water (TBW) and TEE were calculated as previously described [20, 21] using a food quotient of 0.86. DLW-AEE was calculated as 0.9 TEE minus RMR. Fat free mass (FFM) was calculated from TBW using a hydration factor of 0.73 [22] and fat mass (FM) was calculated from the difference of body mass. Physical activity level (PAL) was defined as the ratio of DET on RMR.

### **Free-living RT3- and Actiheart-AEE estimates**

On day 1 of the DLW protocol, subjects were equipped with the RT3 accelerometer worn laterally at the waistline in nylon pouches secured laterally with an elastic belt. The Actiheart combined sensor was positioned horizontally on the chest at the level of the 3<sup>rd</sup> intercostal space using hypoallergenic electrodes. Free-living HR and ACC were measured in 1-min epochs, concurrently with the DLW measurement. The participants were requested to carry on with their habitual lifestyle while wearing the monitor at all times. The monitors were to be taken off only during showering, bathing or water-activities. At the end of the DLW protocol, data from the RT3 and Actiheart monitors were downloaded into a database using the commercial software. The Actiheart software was used to clean and recover or interpolate noisy and missing HR data using the manufacturer's algorithm. The activity logs were examined for consistency of reported wear time with the monitors' recordings. No substantial discrepancies were found by the investigators.

The triaxial minute by minute RT3 counts were converted into minute-by-minute instantaneous AEE, using the RT3 software (unpublished proprietary equations), and summed over 24-h to calculate daily free-living AEE estimates. Different sets of equations were used to convert Actiheart HR and ACC data to minute-by-minute AEE estimates. The ACC and HR mean group-calibration (GC) equations proposed by default by the 4<sup>th</sup> version of the Actiheart software [23] were used to obtain a first series of minute ACC and HR estimates (GC\_ACC-AEE and GC\_HR-AEE respectively). An individual calibration (IC) of HR, derived from the incremental exercise tolerance tests performed before each DLW protocol, was used to calculate a second series of HR-derived instantaneous AEE estimates (IC\_HR-AEE) to assess the additional benefit of using IC. Therefore individual prediction equations between HR above sleep-HR and AEE were calculated using a quadratic linear regression and assuming an energetic value for one liter of oxygen of 20.35 kJ. These equations were used for all HR above the flexpoint-HR, as defined by the Actiheart software (the flexpoint, which is set by default at 23.6 above sleep-HR in the Actiheart software, is the point below which the linear relationship between HR and AEE no longer holds). For HR values below the flexpoint-HR, the relationship between HR above sleep-HR and AEE was assumed to be the line between the origin and the Flexpoint-R and AEE values. The stress option, which allows the HR data weighting to be reduced when a raised HR is observed in the absence of sufficient activity, was systematically applied to HR data for the IC models. For the GC model, estimates were calculated without (the default option) and with the stress option. In a second step, minute-by-minute series of HR- and ACC-AEE estimates were combined in a branched equations model and summed over 24-h, as previously described [23] and proposed by the Actiheart software, to calculate daily GC\_ACC-, GC\_HR-, GC\_ACC/HR- (without the stress option)-, GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> (with

the stress option)- and IC\_ACC/HR-AEE- (with the stress option)- estimates. Briefly in the branched equations model, the relative contribution to energy expenditure from activity and HR is weighted epoch by epoch according to different activity and HR thresholds [23],.

To limit the impact of missing values, minute-by-minute AEE missing values were replaced either by the awake minute-by-minute mean AEE estimates of the same day, or by 0 for sleeping time (as determined from record diary). All recorded days for which the awake-wearing time with valid data was less than 10h or less than 80% of the awake-time were excluded from the analyses. Finally, a maximum of 7 valid days recorded during each DLW protocol were retained for each subject and subjects with less than 3 validated days were excluded from this study. This concerned 1 lean active subject at baseline and 3 subjects after intervention. RMR was estimated from Schofield equations, and Actiheart- and RT3-TEE estimates were calculated by adding RMR and a component for the thermic effect of food (10% of TEE) to the AEE estimates. RMR, TEE and AEE were expressed as daily kJ by kg of body mass. Physical activity level (PAL) was defined as the ratio between TEE and RMR.

### **Statistics**

Descriptive characteristics of the study sample are presented as means with standard deviations (SD) and stratified by body mass and PA groups. Analyses of variance and Bonferroni tests for post-hoc analyses were used to assess differences in the descriptive variables between groups.

Intra-class correlations coefficient (ICC) were used to examine the inter-instrument reliability of Actiheart- or RT3-AEE and  $\Delta$ AEE estimates with respectively DLW-AEE and DLW- $\Delta$ AEE criterion measure. The percent of DLW-AEE explained was calculated. Criterion validity of the different monitoring models against DLW-AEE was further analyzed using Bland and Altman agreement method [24]. The mean bias, the 95% limits of agreement (LOA) and the root mean square error (RMSE) of the Actiheart- and RT3-AEE estimates were calculated and are presented for each comparison. RMSE, which is derived from the residual scatter in the dependent variable (Actiheart- or RT3-AEE) that remains after removing the portion of the scatter explained by the relationship with the independent variable (DLW-AEE), is a measure of the absolute average residual error. The associations of residual errors with the reference DLW-AEE measures and with different characteristics of the subjects as potential explanatory variables were further examined using linear regression models.

The sample size was based on the primary outcome of the LIPOX study (dietary fat oxidation) and the final available valid data. The primary outcome of this study is represented by the evaluation of ICC between Actiheart ACC/HR-AEE estimates (with or without IC) and the DLW criterion measure at baseline. With a null hypothesis ICC of 0.3 and an alternative hypothesis ICC of 0.7, a power of 80% and an alpha error of 0.025 (Bonferroni correction to take into account the re-use of DLW data for the two Actiheart models), the theoretical sample size needed was 27, which is compatible with the 35 subjects extracted from the Lipox study for this study. Statistical analyses were carried out using SAS V9.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA), with an alpha level set at 0.05.

## RESULTS

### Baseline characteristics

Table 1 presents baseline characteristics of the subjects. In line with our *a priori* inclusion criteria, BMI was higher in the overweight group than in the lean groups ( $p < 0.001$ ) with a lower fat mass in lean active subjects compared to both lean ( $p < 0.01$ ) and overweight sedentary subjects ( $p < 0.001$ ). DLW-AEE was higher in active subjects than in sedentary ones as was  $VO_2$  peak ( $p < 0.01$  for lean sedentary subjects and  $p < 0.001$  for overweight ones). DLW-AEE was almost twice as high in active subjects than in sedentary lean and overweight subjects. As reported by the MOSPA, the majority of the subjects were engaged in sedentary work-occupations, regardless of the stratification group. Sedentary subjects engaged in more TV/video and computer time ( $p < 0.001$ ). Other baseline variables, including sleep HR, did not differ among groups.

A mean of  $6.7 \pm 0.84$  for the 24-h-recordings per subject were included in the analyses, with only  $2.11 \pm 1.92\%$  of the minute-to-minute awake-time data being invalid or missing. In addition  $6.7 \pm 5.9\%$  of the HR minute-to-minute data were lost during recording but were interpolated or recovered by the in-built Actiheart software. Thus six or more valid baseline 24-h-recordings were available for 28 out of the 35 subjects.

### Validity of combined ACC/HR AEE estimates in free-living baseline conditions

ICC and correlations between DLW-AEE and AEE-estimates obtained from Actiheart or RT3 are presented in Table 2 for the whole sample of subjects. The Actiheart GC-estimates, using ACC and HR recordings either separately or combined in the branched models, explained 13 to 38% of the total variance in DLW criterion measure. However, only the GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> combined model (i.e. with the stress option) had a good agreement with DLW-AEE, based on an ICC of 0.62. Contrasting with GC\_HR and GC\_ACC separate models, which respectively over- and underestimated DLW-AEE (with bias as high as 47 and 28 kJ/kg/day;  $p < 0.001$  for both), there was no significant systematic bias between GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> estimates and DLW-AEE ( $-7.6 \pm 20.2$  kJ/kg/d). However, RMSE and LOA were quite wide these estimates (17.9 kJ/kg/d and about 40 kJ/kg/day respectively). The GC\_ACC/HR estimates without the stress option showed a similar bias but with a less reliability (ICC=0.47), as well as a higher RMSE (26.4 kJ/kg/d), and wider LOA (55 kJ/kg/d). By comparison, the RT3\_ACC estimates had a similar reliability (ICC=0.40 than the Actiheart GC\_ACC). As detailed in Table 2 and illustrated by the Bland-Altman plot (Figure 1b), contrasting with the proportional bias observed for Actiheart GC\_HR and GC\_ACC and for RT3\_ACC, GC\_ACC/HR estimates' errors were not significantly correlated with the DLW criterion measure. Also there was no significant association with  $VO_2$  peak, sleep HR or any of the anthropometric measures (data not shown).

IC of the HR relationship with AEE using an exercise tolerance test improved the Actiheart ACC/HR AEE estimation (Table 2 and Figure 1a and c). The IC\_ACC/HR estimates model accounted for 72% of the total variance in DLW-AEE (vs 38% for the GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> estimates). Furthermore, the mean bias between the ACC/HR estimates and DLW-AEE was almost halved with the individual calibration ( $-3.6 \pm 12.6$  kJ/kg/d vs  $-7.6 \pm 20.2$  kJ/kg/d for IC and GC estimates respectively), as were RMSE (11.0 kJ/kg/d vs 17.9 kJ/kg/d) and LOA about (25 kJ/kg/d vs 40 kJ/kg/d). As for GC\_ACC/HR estimates, there was no significant proportional bias or any significant relationship between AEE residual errors and individual characteristics of the subjects.

ICC and correlations with DLW criterion and Actiheart- or RT3-estimates-stratified according to the BMI and PA inclusion groups are detailed in Table 3. For simplification only the RT3\_ACC and the GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> and IC\_ACC/HR estimates, the most accurate of the Actiheart models, are presented. The correlations and the accuracy of predicting AEE from GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> estimates were higher for the lean sedentary subjects than for the active and overweight sedentary subjects (ICC of 0.52, 0.22 and 0.30 respectively). The validity of the RT3\_ACC estimates in separate groups was comparable to the validity of GC\_ACC/HR<sub>stress</sub> estimates, with a lower ICC in overweight subjects than in the two other groups. IC of the HR relationship with AEE improved the correlation and the accuracy of the combined model in all three groups, although the reliability remained lower in overweight sedentary subjects (ICC = 0.58), as compared to lean active subjects (ICC=0.79) and to lean sedentary ones (ICC=0.80).

### **Validity of Actiheart for estimating intervention-induced AEE changes**

ICC and correlations between DLW- $\Delta$ AEE induced by the intervention on PA and the RT3- and Actiheart- $\Delta$ AEE estimates are presented in Table 4 for the 21 subjects, for which both pre- and post-intervention valid recordings were available. The mean DLW- $\Delta$ AEE was  $2.9 \pm 13.30$  kJ/g/d. With the exception of the model based on Actiheart GC\_ACC, which accounted for 21% of the variance of DLW-AEE and presented an ICC of 0.44, the correlations of DLW- $\Delta$ AEE with the RT3- and GC\_based Actiheart-estimates were low as were the accuracies of the predictions. Used alone the Actiheart ACC estimates had a better accuracy than the GC\_ACC/HR combined estimates.

IC of the HR relationship with AEE improved the ACC/HR- $\Delta$ AEE estimates (Table 4 and Figure 2). The IC\_ACC/HR- $\Delta$ AEE estimates explained 44% of the variance of the DLW- $\Delta$ AEE, with a good accuracy (ICC=0.62). There was no significant bias between IC\_ACC/HR- $\Delta$ AEE and DLW- $\Delta$ AEE, but RMSE (15.2 kJ/kg/d) and LOA (30 kJ/kg/d) were quite high. Moreover the residuals errors of the IC\_ACC/HR model tended to be correlated with the value of  $\Delta$ AEE ( $p=0.03$ ). As illustrated in Table 5, the accuracy of the IC\_ACC/HR estimates to predict  $\Delta$ AEE was slightly higher in the active detrained subjects (0.60) than in the sedentary trained subjects (0.45), with 45% and 26% of the DLW-  $\Delta$ AEE explained respectively.

### **DISCUSSION**

In this study we aimed to validate the Actiheart combined ACC/HR AEE estimation against DLW criterion measure in healthy men with varying weight status and PA levels. Our results confirm that AEE estimates based on both recordings combined in a weighted branched model using GC equations correlate better with DLW reference measures in free-living conditions than estimates based on HR or ACC used alone. When using GC equations, the agreement of the mean estimates was acceptable, as indicated by an ICC of 0.60, though the wide limits of agreement restrain the use of these estimates for individual prediction. Individual calibration of the HR relationship with AEE, using an exercise tolerance test, further improved the AEE prediction of the combined model that accounted for almost 75% of the total variance in DLW-AEE, with no significant bias and a half-reduction of LOA, leading to good individual estimates of free-living AEE (ICC=0.84). We additionally demonstrated that the Actiheart combined ACC/HR estimates based on individual but not on group calibration can be used to estimate changes induced by an intervention, at least at group level, with a good agreement.

As previously reported [5], when used alone the two accelerometers (i.e. the tri-axial RT3 and the monoaxial sensor of the Actiheart), tended to underestimate free-living AEE. A proportional bias was observed with a less accuracy to predict high-intensity activities, such as performed by our group of active subjects. In accordance with our results, a recent review reported that the accuracy of commercially accelerometers in evaluating free-living AEE was generally moderate with activity counts explaining less than 25 % of DLW-AEE variance [5]. This has been partly related to the non-uniqueness in the relation between activity counts and the intraindividual variability in AEE and a poor ability of static accelerometers to detect non-ambulatory or load-bearing activities [25]. On the other hand, HR recordings used alone had a reduced ability to predict individual free-living AEE. The main limitation when using HR alone is that it is affected by factors other than PA with an overall overestimation of AEE that was only partially improved by individual calibration of the HR relationship with AEE.

Combining HR monitoring with accelerometry partially compensates for the limitations of ACC by partially taking into account variance in energy cost of moderate to vigorous activities [8, 26]. The use of branched equations models giving a higher weight to the contribution of HR for activities of high intensity than for low-intensity activities was suggested to further improve the AEE estimates [9]. The Actiheart monitor that is based on such an approach was mainly validated against indirect calorimetry during standardized laboratory activities and in a field-setting study that do not really reflect activity patterns of the daily life [10-13, 27]. In the present study conducted in free-living conditions, the precision and the accuracy of the Actiheart combined model, at least when used with the “stress” option that minimize the contribution of HR when not associated to ACC counts, certainly exceeded those of estimates based on either ACC or HR used alone with a better accuracy in lean sedentary subjects than in active or overweight ones.

Our data extend the results of Assah et al [14] who studied 33 rural and urban adults from sub-Saharan Africa, by providing data in a European population living in a more urbanized and mechanized environment and with a large range of BMI. Using group calibration these authors reported a non-significant mean bias between AEE estimated from the combined sensor or measured by DLW with an RMSE (29.9 kJ/kg/day) and LOA similar to our results without the “stress” option. However they found that the combined sensor explained only 16% of the variance in DLW-measured PAEE. Although the mean activity level of our subjects was similar to that of the sub-Saharan volunteers with an even greater AEE in our active subjects, the European urban environment of our subjects may have favored more acceleration-dependent and less weight-bearing activities in these latter subjects, thus contributing to the better correlation observed in our study. Consistent with the better agreement of AEE prediction in our sedentary lean subjects, Assah et al found that Actiheart-AEE prediction was more accurate in urban compared with rural presumably more active volunteers.

Both biomechanical modifications during walking and sensor placement differences (with respect to center of mass of the body) are responsible of a loss of efficiency of waist accelerometers in overweight and obese subjects. Thus evaluation of AEE with accelerometry may be particularly challenging [4]. Our data indicate that chest placement of the accelerometer (as performed with the Actiheart) may be more appropriate in overweight subjects with a poor accuracy of RT3 to predict AEE at the individual level in overweight subjects, as previously reported [28]. Our results further indicate that group calibration of the HR relationship with AEE may be less appropriate in overweight

than in sedentary lean subjects and that individualization of the calibration is necessary to improve the estimates given by the chest accelerometer used alone.

Individual calibration of the HR relationship with AEE clearly improved the accuracy and the precision of the estimates. This improvement was more important in lean active and in overweight subjects indicating that the group calibration equations are less appropriate in these subjects, contributing to the better accuracy of the GC models in sedentary lean populations. Using the low-to-moderate intensity step-test of the Actiheart software, Assah et al also reported that the bias was significantly reduced with individual calibration of HR, but the accuracy still remained unchanged in their study. Whether this was related to the use of a more simple calibration procedure or to the specificity of their population still remained to be determined. We are unaware of previous studies that have directly compared intervention-induced AEE-changes estimated from an accelerometer against DLW in adults. Our results further indicate that the Actiheart can reasonably be used to evaluate changes over time at the group level as long as individual calibration is used.

A general shortcoming of HR monitoring over a long time-period is the issue of data quality due to potential interferences from electrical appliances or poor skin contact with the electrodes used to clip the Actiheart unit on the chest. In our study, due to a high compliance of subjects who regularly changed the electrodes throughout the DLW period, the loss of data was negligible during the first part of the study. It was easily resolved by the use of the recovery and interpolation algorithm of the Actiheart software. However, despite the use of hypoallergenic electrodes, several local skin problems were reported. These side effects associated with the constraints of wearing the electrodes explained that 5 out of the 35 subjects refused to wear the Actiheart for the second period, and that data of 3 additional subjects were too noisy to be used. The recent availability of thoracic belts that include the Actiheart unit should limit these problems and constraints.

One limitation of our study is the small sample size that limits the power to make valid subgroup analyses, which is partly compensated by the high accuracy and precision of the DLW method. In addition the population was exclusively composed of men. However the design gave us the opportunity to study volunteers with a wide range of body mass index and activity levels, indicating that our results should be applicable to the occidental adult populations. Also it should be noted that the intervention was mainly based on an aerobic program composed of ergometer sessions, which are poorly captured by accelerometry, suggesting that different results may have been obtained with different interventions.

Different approaches have been considered to eliminate limitations of accelerometry-based estimations of AEE. Combining accelerometers with body temperature and galvanic skin response has been shown to give less accurate AEE estimates than in our study, with a significant mean bias (0.9 kJ/d) and 46% of the DLW-AEE explained [29]. In the next several years, the recognition of different postures and physical activities, as made possible by using more detailed temporal information, new generation piezoresistive and capacitive inertial sensors or multi-units systems, should significantly improve the estimation of AEE by disentangling the issue of the non-uniqueness of the relationship between activity counts and energy expenditure for different activity types [4]. Today none of these systems has yet been validated in free-living conditions nor are they commercially available.

In conclusion, the results of the present study support a good level of concordance between the Actiheart and DLW for measuring AEE in lean and overweight men with varying PA levels, with a clear improvement by individual calibration of the HR/AEE relationship. Although this study was obtained using a calibration based on an exercise tolerance test, results obtained in laboratory tests and in a similar study in subjects studied in free-living conditions indicate that an easy-to-use step-test, as proposed by the in-built software, could possibly be used to obtain reasonable estimates of individual daily AEE in free-living conditions in epidemiological or in clinical studies. Our results further indicate that this portable monitor can also be used, as long as some precaution are taken and individual calibration is used, to test the effects of prevention interventions or experimental trials on PA.

#### ACKNOWLEDGMENTS

The LIPOX study was supported INSERM and INRA (PRNA-2006), the Coeur et Artères and the Louis D. Foundations, and the University Hospital of Strasbourg, France (API 2005 – HUS n°3493) (France). E. ANTOUN was funded by a presidential fellowship from the University of Strasbourg (France).

#### CONFLICTS OF INTEREST

None

#### REFERENCES

1. W. H. Saris, S. N. Blair, M. A. van Baak, S. B. Eaton, P. S. Davies, L. Di Pietro, M. Fogelholm, A. Rissanen, D. Schoeller, B. Swinburn, A. Tremblay, K. R. Westerterp, and H. Wyatt, *How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement*. *Obes Rev*, 2003. **4**(2): p. 101-14.
2. R. J. Shephard, *Limits to the measurement of habitual physical activity by questionnaires*. *Br J Sports Med*, 2003. **37**(3): p. 197-206.
3. C. Tudor-Locke, W. D. Johnson, and P. T. Katzmarzyk, *Frequently reported activities by intensity for U.S. adults: the American Time Use Survey*. *Am J Prev Med*, 2010. **39**(4): p. e13-20.
4. A. G. Bonomi and K. R. Westerterp, *Advances in physical activity monitoring and lifestyle interventions in obesity: a review*. *International Journal of Obesity*, 2011.
5. G. Plasqui and K. R. Westerterp, *Physical activity assessment with accelerometers: an evaluation against doubly labeled water*. *Obesity*, 2007. **15**(10): p. 2371-9.
6. S. Brage, N. Brage, P. W. Franks, U. Ekelund, and N. J. Wareham, *Reliability and validity of the combined heart rate and movement sensor Actiheart*. *European Journal of Clinical Nutrition*, 2005. **59**(4): p. 561-70.
7. K. Corder, S. Brage, N. J. Wareham, and U. Ekelund, *Comparison of PAEE from combined and separate heart rate and movement models in children*. *Med Sci Sports Exerc*, 2005. **37**(10): p. 1761-7.
8. W. L. Haskell, M. C. Yee, A. Evans, and P. J. Irby, *Simultaneous measurement of heart rate and body motion to quantitate physical activity*. *Med Sci Sports Exerc*, 1993. **25**(1): p. 109-15.

9. S. Brage, N. Brage, P. W. Franks, U. Ekelund, M. Y. Wong, L. B. Andersen, K. Froberg, and N. J. Wareham, *Branched equation modeling of simultaneous accelerometry and heart rate monitoring improves estimate of directly measured physical activity energy expenditure*. *J Appl Physiol*, 2004. **96**(1): p. 343-51.
10. T. V. Barreira, M. Kang, J. L. Caputo, R. S. Farley, and M. S. Renfrow, *Validation of the Actiheart monitor for the measurement of physical activity*. *Int J Med Sci*, 2009. **2**(1): p. 60-71.
11. S. Brage, N. Brage, U. Ekelund, J. Luan, P. W. Franks, K. Froberg, and N. J. Wareham, *Effect of combined movement and heart rate monitor placement on physical activity estimates during treadmill locomotion and free-living*. *Eur J Appl Physiol*, 2006. **96**(5): p. 517-24.
12. S. E. Crouter, J. R. Churilla, and D. R. Bassett, Jr., *Accuracy of the Actiheart for the assessment of energy expenditure in adults*. *Eur J Clin Nutr*, 2008. **62**(6): p. 704-11.
13. D. Thompson, A. M. Batterham, S. Bock, C. Robson, and K. Stokes, *Assessment of low-to-moderate intensity physical activity thermogenesis in young adults using synchronized heart rate and accelerometry with branched-equation modeling*. *J Nutr*, 2006. **136**(4): p. 1037-42.
14. F. K. Assah, U. Ekelund, S. Brage, A. Wright, J. C. Mbanya, and N. J. Wareham, *Accuracy and validity of a combined heart rate and motion sensor for the measurement of free-living physical activity energy expenditure in adults in Cameroon*. *International Journal of Epidemiology*, 2011. **40**(1): p. 112-20.
15. J. Roeykens, R. Rogers, R. Meeusen, L. Magnus, J. Borms, and K. de Meirleir, *Validity and reliability in a Flemish population of the WHO-MONICA Optional Study of Physical Activity Questionnaire*. *Med Sci Sports Exerc*, 1998. **30**(7): p. 1071-5.
16. F. N. Daussin, J. Zoll, E. Ponsot, S. P. Dufour, S. Doutreleau, E. Lonsdorfer, R. Ventura-Clapier, B. Mettauer, F. Piquard, B. Geny, and R. Richard, *Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle*. *J Appl Physiol*, 2008. **104**(5): p. 1436-41.
17. J. B. Weir, *New methods for calculating metabolic rate with special reference to protein metabolism*. *J Physiol*, 1949. **109**(1-2): p. 1-9.
18. S. Blanc, A. S. Colligan, J. Trabulsi, T. Harris, J. E. Everhart, D. Bauer, and D. A. Schoeller, *Influence of delayed isotopic equilibration in urine on the accuracy of the (2)H(2)(18)O method in the elderly*. *J Appl Physiol*, 2002. **92**(3): p. 1036-44.
19. D. A. Schoeller, E. Ravussin, Y. Schutz, K. J. Acheson, P. Baertschi, and E. Jequier, *Energy expenditure by doubly labeled water: validation in humans and proposed calculation*. *Am J Physiol*, 1986. **250**(5 Pt 2): p. R823-30.
20. S. Blanc, Norman, S., Pachiardi, C., Fortrat, J-O., Laville, M., Gharib, C., *Fuel homeostasis during physical inactivity induced by bed rest*. *The Journal of Clinical Endocrinologie & Metabolism*, 2000. **85**(6): p. 2223-2233.
21. S. Blanc, D. A. Schoeller, D. Bauer, M. E. Danielson, F. Tyllavsky, E. M. Simonsick, T. B. Harris, S. B. Kritchevsky, and J. E. Everhart, *Energy requirements in the eighth decade of life*. *Am J Clin Nutr*, 2004. **79**(2): p. 303-10.
22. Z. Wang, P. Deurenberg, W. Wang, A. Pietrobelli, R. N. Baumgartner, and S. B. Heymsfield, *Hydration of fat-free body mass: review and critique of a classic body-composition constant*. *Am J Clin Nutr*, 1999. **69**(5): p. 833-41.

23. S. Brage, U. Ekelund, N. Brage, M. A. Hennings, K. Froberg, P. W. Franks, and N. J. Wareham, *Hierarchy of individual calibration levels for heart rate and accelerometry to measure physical activity*. *J Appl Physiol*, 2007. **103**(2): p. 682-92.
24. J. M. Bland and D. J. Altman, *Regression analysis*. *Lancet*, 1986. **1**(8486): p. 908-9.
25. A. G. Bonomi, G. Plasqui, A. H. Goris, and K. R. Westerterp, *Improving assessment of daily energy expenditure by identifying types of physical activity with a single accelerometer*. *J Appl Physiol*, 2009. **107**(3): p. 655-61.
26. S. J. Strath, D. R. Bassett, Jr., A. M. Swartz, and D. L. Thompson, *Simultaneous heart rate-motion sensor technique to estimate energy expenditure*. *Med Sci Sports Exerc*, 2001. **33**(12): p. 2118-23.
27. D. K. Spierer, M. Hagins, A. Rundle, and E. Pappas, *A comparison of energy expenditure estimates from the Actiheart and Actical physical activity monitors during low intensity activities, walking, and jogging*. *European Journal of Applied Physiology*, 2011. **111**(4): p. 659-67.
28. D. Jacobi, A. E. Perrin, N. Grosman, M. F. Dore, S. Normand, J. M. Oppert, and C. Simon, *Physical activity-related energy expenditure with the RT3 and TriTrac accelerometers in overweight adults*. *Obesity (Silver Spring)*, 2007. **15**(4): p. 950-6.
29. M. St-Onge, D. Mignault, D. B. Allison, and R. Rabasa-Lhoret, *Evaluation of a portable device to measure daily energy expenditure in free-living adults*. *Am J Clin Nutr*, 2007. **85**(3): p. 742-9.

## FIGURES LEGENDS

Figure 1: Correlations of GC\_ACC/HR ( $\Delta$  Lean Active,  $\circ$  Lean Sedentary,  $\square$  Overweight) and IC\_ACC/HR ( $\blacktriangle$  Lean Active,  $\bullet$  Lean Sedentary,  $\blacksquare$  Overweight) estimates with DLW-AEE criterion measures (a) and corresponding Bland-Altman plots for GC\_ACC/HR (b) and IC\_ACC/HR (c) AEE estimates respectively. Data from 11 lean active, 12 lean sedentary and 12 overweight sedentary subjects.

Figure 2: Correlations of GC\_ACC/HR ( $\Delta$  Lean Active,  $\circ$  Lean Sedentary,  $\square$  Overweight) and IC\_ACC/HR ( $\blacktriangle$  Lean Active,  $\bullet$  Lean Sedentary,  $\blacksquare$  Overweight) estimates with DLW-  $\Delta$ AEE (differences between AEE before and AEE after an intervention on PA) criterion measures (a) and corresponding Bland-Altman plots for GC\_ACC/HR (b) and IC\_ACC/HR (c)  $\Delta$ AEE estimates respectively. Data from 7 lean active, 7 lean sedentary and 7 overweight sedentary subjects.

Table 1 Baseline characteristics of the subjects (means  $\pm$  SD).

	<b>All n=35</b>	<b>Lean active n=11</b>	<b>Lean sedentary n=12</b>	<b>Overweight sedentary n=12</b>
<b>Age (years)</b>	27.6 $\pm$ 6.5	24.3 $\pm$ 4.0	28.4 $\pm$ 8.4	29.9 $\pm$ 5.4
<b>Weight (kg)</b>	82.3 $\pm$ 14.4	72.1 $\pm$ 7.6	76.0 $\pm$ 9.0	97.8 $\pm$ 9.8 <sup>3,6</sup>
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	25.2 $\pm$ 4.0	22.5 $\pm$ 1.5	22.8 $\pm$ 2.0	30.1 $\pm$ 1.7 <sup>3,6</sup>
<b>Fat mass (%)</b>	23.7 $\pm$ 8.1	15.1 $\pm$ 4.4	23.4 $\pm$ 5.3 <sup>2</sup>	31.8 $\pm$ 3.6 <sup>3,6</sup>
<b>VO<sub>2</sub> peak (ml/min/kg)</b>	56.0 $\pm$ 16.5	72.7 $\pm$ 14.1	53.0 $\pm$ 9.8 <sup>2</sup>	43.7 $\pm$ 10.7 <sup>3,4</sup>
<b>TEE (MJ/d)</b>	12.8 $\pm$ 2.2	13.8 $\pm$ 1.7	11.0 $\pm$ 1.6 <sup>2</sup>	13.6 $\pm$ 2.2 <sup>5</sup>
<b>REE (kJ/kg/d)</b>	58.3 $\pm$ 5.6	61.4 $\pm$ 3.7	60.6 $\pm$ 5.9	53.2 $\pm$ 3.3 <sup>3,4</sup>
<b>AEE (kJ/kg/d)</b>	58.1 $\pm$ 23.7	84.5 $\pm$ 18.9	44.1 $\pm$ 16.2 <sup>3</sup>	47.8 $\pm$ 10.8 <sup>3</sup>
<b>PAL</b>	1.9 $\pm$ 0.3	2.2 $\pm$ 0.2	1.7 $\pm$ 0.2 <sup>3</sup>	1.8 $\pm$ 0.2 <sup>3</sup>
<b>Valid days (n)</b>	6.7 $\pm$ 0.8	6.4 $\pm$ 1.3	6.8 $\pm$ 0.5	6.8 $\pm$ 0.6
<b>Hrsleep (bpm)</b>	52.1 $\pm$ 5.9	47.2 $\pm$ 5.3	53.8 $\pm$ 4.5	55.1 $\pm$ 5.0

Significantly different from lean active subjects 1: p<0.05; 2:p<0.01; 3: p<0.001

Significantly different from lean sedentary subjects 4: p<0.05; 5:p<0.01; 6: p<0.001

Table 2. Comparison between DLW-measured AEE and the different estimates obtained using Actiheart or RT3 (n=35).

Models <sup>a</sup>	DLW AEE <sup>b</sup> (kJ/kg/d)	AEE estimate (kJ/kg/d)	ICC	Variance explained (%)	RMSE (kJ/kg/d)	Bias <sup>c</sup> (kJ/kg/d)	95% LOA (kJ/kg/d)	Residual error regression Beta coefficient	p
IC_HR	58.1 (23.7)	139.2 (76.5)	0.32	33	63.6	81.1 (65.8)	-50.6 ; 212.8	0.8	<.0001
GC_HR	58.1 (23.7)	104.6 (60.0)	0.24	13	56.9	46.5 (56.1)	-65.8 ; 158.7	0.6	<.0001
GC_ACC	58.1 (23.7)	30.2 (10.9)	0.45	36	8.8	-27.9 (19.2)	-66.4 ; 10.6	0.5	<.0001
GC_ACC/HR	58.1 (23.7)	65.5 (29.8)	0.47	24	26.4	7.4 (27.6)	-47.8 ; 62.6	0.1	0.14
GC_ACC/HR <sub>stress</sub>	58.1 (23.7)	50.5 (22.5)	0.62	38	17.9	-7.6 (20.2)	-48.0 ; 32.7	0.0	0.71
IC_ACC/HR	58.1 (23.7)	54.5 (20.4)	0.84	72	11.0	-3.6 (12.6)	-28.7 ; 21.5	0.1	0.12
RT3_ACC	58.1 (23.7)	39.7 (13.3)	0.40	22	11.9	-19.1 (21.0)	-61.1; 22.9	0.3	<0.001

<sup>a</sup>Models of AEE prediction:

IC\_HR: heart rate with individual calibration; GC\_HR : heart rate with group calibration;

GC\_ACC: Actiheart accelerometry ;GC\_ACC/HR: Combined heart rate with group calibration and accelerometry. ;

GC\_ACC/HR<sub>stress</sub>: Combined heart rate with group calibration and stress option and accelerometry.;

IC\_ACC/HR: Combined heart rate with individual calibration and stress option and accelerometry.;

RT3\_ACC: RT3 accelerometry

<sup>b</sup>Values are presented as are means (SD)

<sup>c</sup>Mean bias=predicted – criterion.

Table 3: Comparison between DLW-measured AEE and the different estimates obtained using Actiheart or RT3, according to BMI and PA stratification groups (11 lean active, 12 lean sedentary and 12 overweight sedentary subjects).

Models <sup>a</sup>	DLW AEE <sup>b</sup> (kJ/kg/d)	AEE estimate (kJ/kg/d)	ICC	Variance explained (%)	RMSE (kJ/kg/d)	Bias <sup>c</sup> (kJ/kg/d)	95% LOA (kJ/kg/d)	Residual regression Beta coefficient	error p
<b>IC_HR</b>									
Lean active	84.5 (18.9)	186.3 (79.6)	0.16	13	78.2	101.7 (74.8)	-48; 251.4	0.8	<0001
Lean sedentary	44.1 (16.2)	112.5 (53.4)	0.31	31	46.7	68.4 (46.5)	-24.5; 161.3	0.8	<0.0001
Overweighth sedentary	47.8 (10.8)	122.8 (78.7)	0.13	23	72.5	74.9 (74.2)	-73.5; 223.3	0.9	<.0001
<b>GC_HR</b>									
Lean active	84.5 (18.9)	137.2 (57.2)	-0.03	0	60.2	52.6 (61.2)	-69.3; 175.0	0.6	<0.01
Lean sedentary	44.1 (16.2)	93.6 (53.5)	0.14	7	54.2	49.5 (51.7)	-54.0; 153.0	0.7	<0.001
Overweighth sedentary	47.8 (10.8)	85.6 (61.0)	0.08	6	62.1	37.8 (59.3)	-80.9; 156.4	0.9	<.0001
<b>GC_ACC</b>									
Lean active	84.5 (18.9)	38.4 (11.8)	0.22	6	12.1	-46.1 (19.7)	-85.6; 6.6	0.2	0.17
Lean sedentary	44.1 (16.2)	22.6 (8.3)	0.38	22	7.7	-21.5 (14.3)	-50.2; 7.1	0.4	0.07
Overweighth sedentary	47.8 (10.8)	30.3 (6.2)	0.41	22	5.7	-17.5 (9.6)	-36.7; 1.6	0.3	0.06
<b>GC_ACC/HR</b>									
Lean active	84.5 (18.9)	84.9 (28.4)	0.08	1	29.8	0.3 (32.7)	-65.2; 65.8	0.1	0.24
Lean sedentary	44.1 (16.2)	56.2 (25.3)	0.36	16	24.3	12.1 (24.0)	-36.0; 60.1	0.2	0.15
Overweighth sedentary	47.8 (10.8)	57.0 (28.6)	0.22	11	28.3	9.1 (27.0)	-44.9; 63.2	0.6	<0.01
<b>GC_ACC/HR<sub>stress</sub></b>									
Lean active	84.5 (18.9)	69.0 (22.4)	0.22	5	23.0	-15.6 (25.9)	-67.4 ;36.2	0.0	0.62
Lean sedentary	44.1 (16.2)	39.1 (17.0)	0.52	27	15.2	-5.0 (16.2)	-37.5 ; 27.4	0.0	0.87
Overweighth sedentary	47.8 (10.8)	44.9 (17.4)	0.30	11	17.1	-2.9 (17.0)	-37 ; 31.2	0.2	0.13

<b>IC_ACC/HR</b>									
<b>Lean active</b>	84.5 (18.9)	72.8 (18.0)	0.79	63	11.6	-11.8 (12.0)	-35.7 ;12.2	0.0	0.81
<b>Lean sedentary</b>	44.1 (16.2)	41.9 (14.5)	0.80	65	8.9	-2.2 (9.6)	-21.5 ; 17.1	0.0	0.55
<b>Overweighth sedentary</b>	47.8 (10.8)	50.4 (16.0)	0.58	39	13.1	2.5 (12.5)	-22.5 ; 27.5	0.2	0.13
<b>RT3_ACC</b>									
<b>Lean active</b>	84.5 (18.9)	45.7 (16.0)	0.49	25	14.6	-38.9 (17.7)	-74.3 ; 3.5	0.0	0.57
<b>Lean sedentary</b>	44.1 (16.2)	34.6 (11.9)	0.50	30	10.5	-10.4 (14.2)	-38.8 ; 18.0	0.1	0.24
<b>Overweighth sedentary</b>	47.8 (10.8)	38.9 (10.4)	<0.01	6	10.6	-9.0 (16.7)	-42.3; 24.4	0.0	0.93

<sup>a</sup>Models of AEE prediction:

IC\_HR: heart rate with individual calibration; GC\_HR : heart rate with group calibration;

GC\_ACC: Actiheart accelerometry ;GC\_ACC/HR: Combined heart rate with group calibration and accelerometry. ;

GC\_ACC/HR<sub>stress</sub>: Combined heart rate with group calibration and stress option and accelerometry.;

IC\_ACC/HR: Combined heart rate with individual calibration and stress option and accelerometry.;

RT3\_ACC: RT3 accelerometry

<sup>b</sup>Values are presented as are means (SD)

<sup>c</sup>Mean bias=predicted – criterion

Table 4. Comparison between DLW-measured delta AEE and the different estimates obtained using Actiheart (n=21).

Models <sup>a</sup>	DLW AEE <sup>b</sup> (kJ/kg/d)	AEE estimate (kJ/kg/d)	ICC	Variance explained (%)	RMSE (kJ/kg/d)	Bias <sup>c</sup> (kJ/kg/d)	95% LOA (kJ/kg/d)	Residual regression Beta coefficient	error p
IC_HR	-2.9 (13.3)	-10.2 (85.0)	0.10	11	82.4	-13.2 (81.6)	-176.4 ; 150.1	0.9	<.0001
GC_HR	-2.9 (13.3)	38.9 (74.1)	<0.01	2	75.3	35.9 (77.2)	-118.6 ; 190.3	0.9	<.0001
GC_ACC	-2.9 (13.3)	1.4 (10.0)	0.44	21	9.2	-1.6 (12.5)	-26.6 ; 23.4	0.1	0.18
GC_ACC/HR	-2.9 (13.3)	18.5 (39.2)	0.01	0	40.2	15.5 (41.1)	-66.7 ; 97.7	0.6	<.0001
GC_ACC/HR <sub>stress</sub>	-2.9 (13.3)	14.6 (30.0)	0.14	3	30.3	11.7 (30.5)	-49.4 ; 72.7	0.5	<0.001
IC_ACC/HR	-2.9 (13.3)	2.3 (19.9)	0.62	44	15.2	-0.6 (14.9)	-30.3 ; 29.1	0.2	0.03
RT3_ACC	-2.9 (13.3)	6.2 (13.6)	0.28	10	13.3	3.9 (16.0)	-28.0; 35.9	0.0	0.97

<sup>a</sup>Models of AEE prediction:

IC\_HR: heart rate with individual calibration; GC\_HR : heart rate with group calibration;

GC\_ACC: Actiheart accelerometry ;GC\_ACC/HR: Combined heart rate with group calibration and accelerometry. ;

GC\_ACC/HR<sub>stress</sub>: Combined heart rate with group calibration and stress option and accelerometry.;

IC\_ACC/HR: Combined heart rate with individual calibration and stress option and accelerometry.;

RT3\_ACC: RT3 accelerometry

<sup>b</sup>Values are presented as are means (SD)

<sup>c</sup>Mean bias=predicted – criterion

Table 5: Comparison between DLW-measured delta AEE and the different estimates obtained using Actiheart, according to BMI and PA stratification groups (7 lean active, 14 lean and overweight sedentary subjects)..

Models <sup>a</sup>	DLW AEE <sup>b</sup> (kJ/kg/d)	AEE estimate (kJ/kg/d)	ICC	Variance explained (%)	RMSE (kJ/kg /d)	Bias <sup>c</sup> (kJ/kg/d)	95% (kJ/kg/d)	LOA	Residual regression Beta coefficient	error p
<b>GC_ACC/HR<sub>stress</sub></b>										
<b>Active</b>	-7.4 (13.3)	-2.1 (36.8)	<0.01	34	32.6	5.3 (45.8)	-86.4 ; 96.9	0.7	0.02	
<b>Sedentary</b>	8.1 (10.2)	23.0 (23.2)	0.33	20	21.6	14.9 (20.7)	-26.6 ; 56.3	0.5	<0.01	
<b>IC_ACC/HR</b>										
<b>Active</b>	-7.4 (13.3)	-9.0 (21.6)	0.60	45	17.6	-1.6 (16.1)	-33.8 ; 30.5	0.3	0.19	
<b>Sedentary</b>	8.1 (10.2)	8.0 (17.1)	0.45	26	15.3	-0.1 (14.8)	-29.7 ; 29.5	0.3	0.06	
<b>RT3_ACC</b>										
<b>Active</b>	-7.4 (13.3)	-1.8 (5.7)	<0.01	23	5.5	5.6 (16.7)	-27.0 ; 39.0	0.5	0.06	
<b>Sedentary</b>	8.1 (10.2)	11.3 (14.9)	0.14	5	15.3	2.9 (16.2)	-29.5 ; 35.3	0.1	0.30	

<sup>a</sup>Models of AEE prediction:

IC\_HR: heart rate with individual calibration; GC\_HR : heart rate with group calibration;

GC\_ACC: Actiheart accelerometry ;GC\_ACC/HR: Combined heart rate with group calibration and accelerometry. ;

GC\_ACC/HR<sub>stress</sub>: Combined heart rate with group calibration and stress option and accelerometry.;

IC\_ACC/HR: Combined heart rate with individual calibration and stress option and accelerometry.;

RT3\_ACC: RT3 accelerometry

<sup>b</sup>Values are presented as are means (SD)

<sup>c</sup>Mean bias=predicted – criterion

Figure 1 A, B and C ;

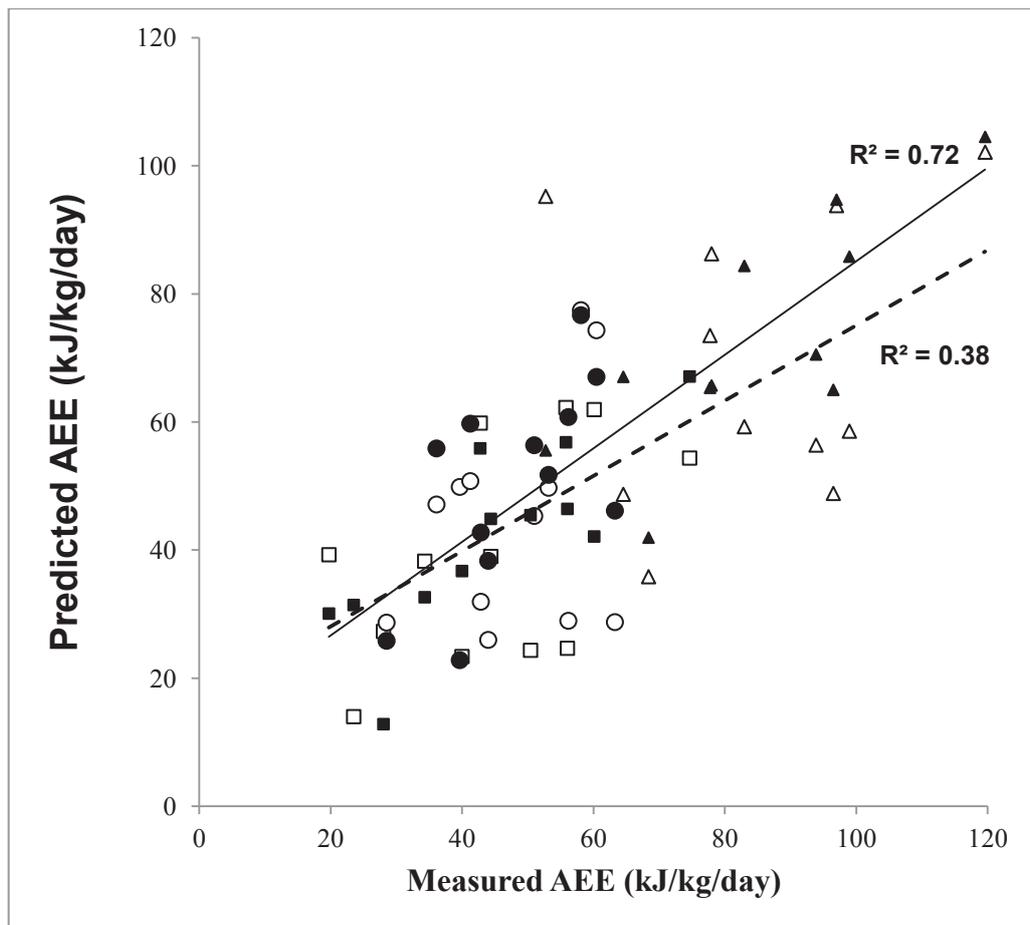


Figure 1 B and C

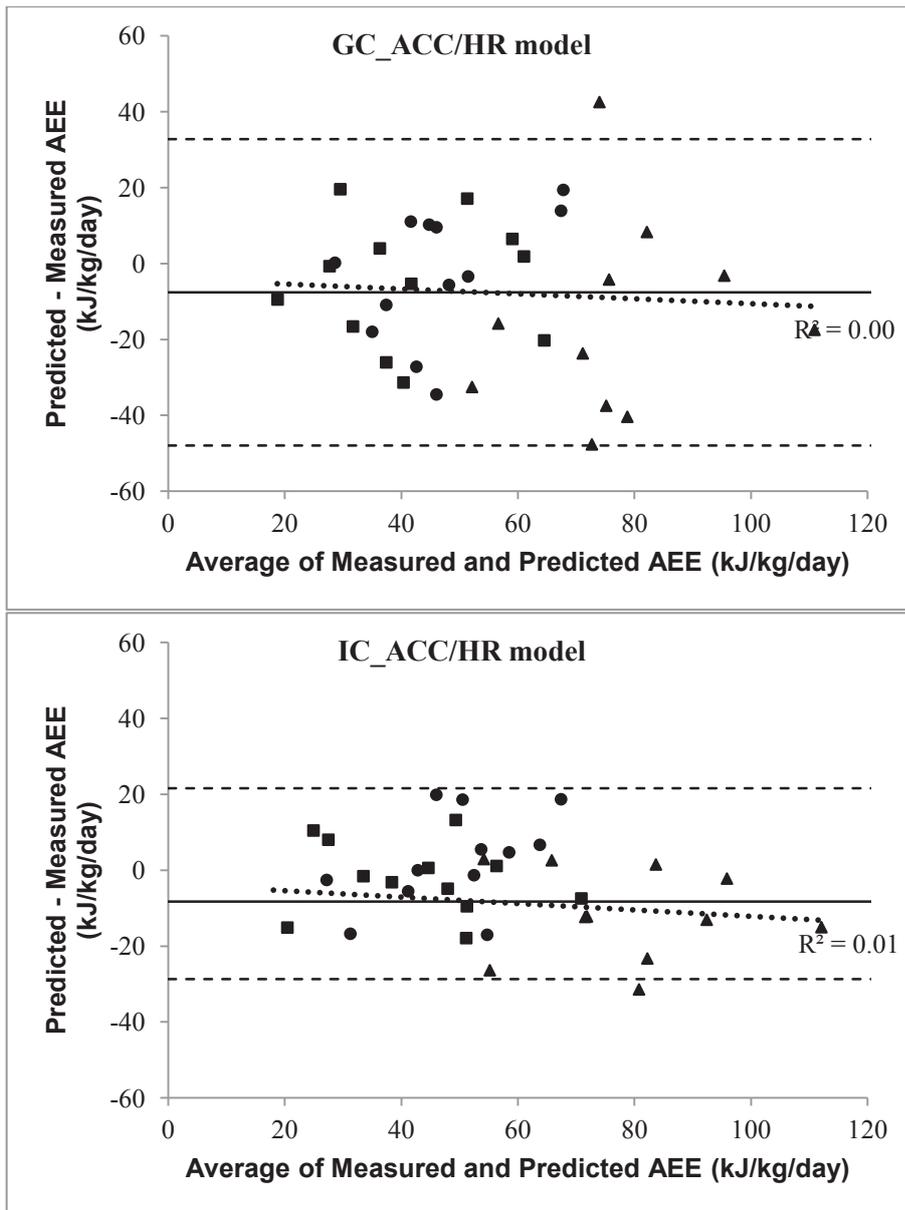


Figure 2

A

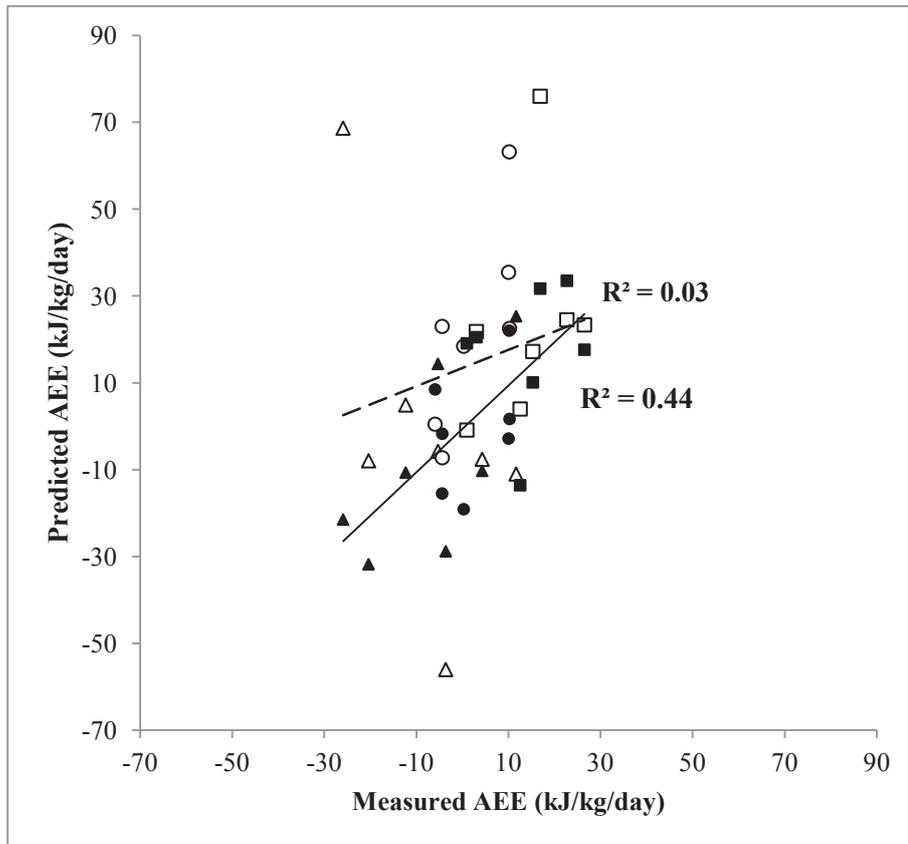
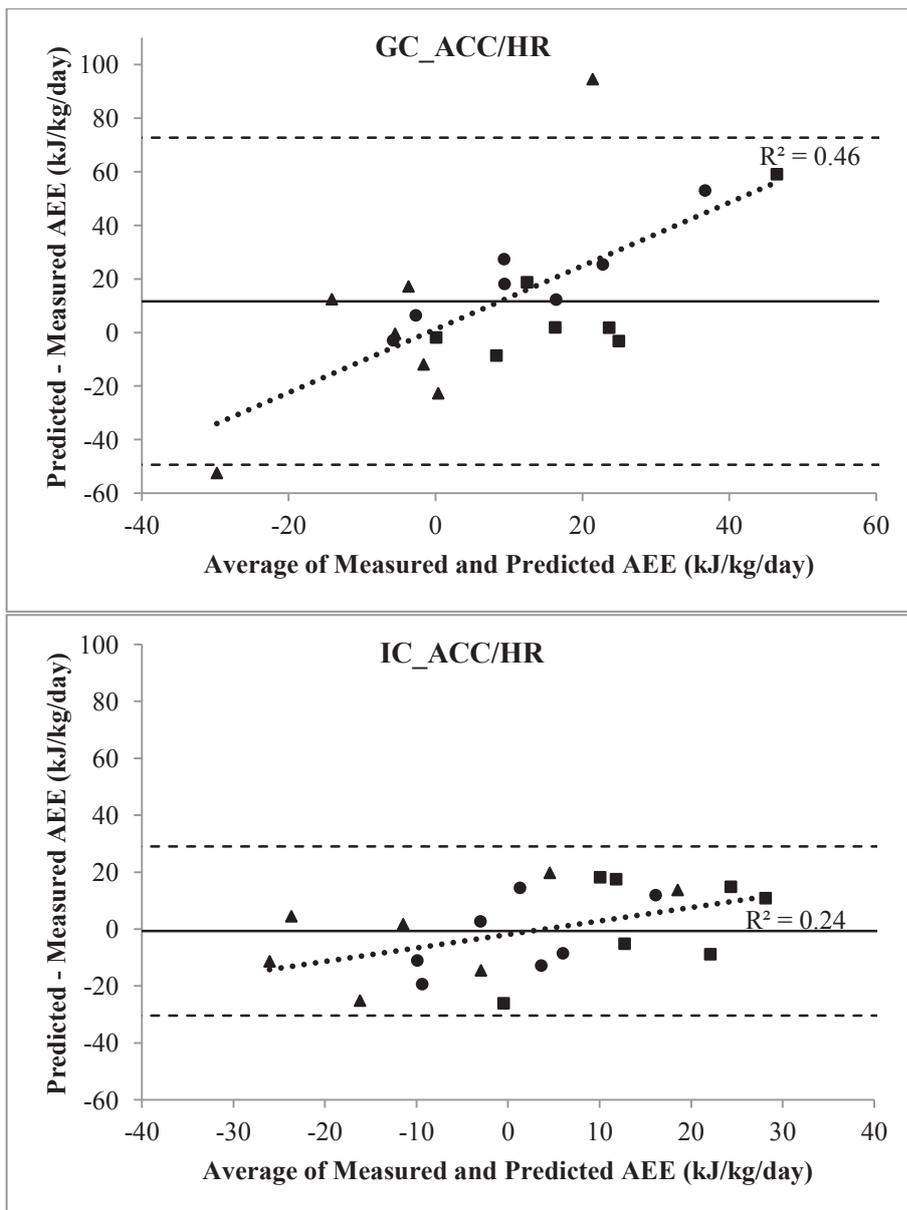


Figure 2 B and C



## 2. ARTICLE : GRAPH BASED METHOD FOR PHYSICAL ACTIVITY ESTIMATION WITH INERTIAL SENSOR SIGNALS.

---

Article soumis le 29 juillet 2011 au journal IEEE Transactions on Biomedical Engineering.

Auteurs : Pierre Jallon, Florence Gris, Abbas Ataya, Clément Villars et Chantal Simon.



# Graph based method for physical activity estimation with inertial sensor signals

Pierre Jallon, Florence Gris, Abbas Ataya, Clement Villars and Chantal Simon

**Abstract**—Physical activity estimation with inertial sensor data is a biomedical engineering problem which has been widely studied in the latter years. In almost all contributions, this problem is addressed using a two steps method: extract features from sensors raw signals and perform activity classification based on these features. In this paper, two contributions to this problem are presented.

In most state of art contributions, physical activity is estimated as an time independant variable. In practice, this parameter is rather time correlated. The first contribution is about exploitation of this prior assumption about the physical activity to adapt classical classification algorithms. It is therefore proposed to model practice activity estimation variable with a Markov chain. The probability to remain in a same state is set close to 1 to describe expected property. Theoretical results are first derived for naive Bayes classifier thanks to Hidden Markov models theoretical framework, and then extended to other classifier as graph based methods.

The second contribution is a complete validation of the proposed algorithm for daily life systems with a database of more than 210 hours of physical activities performed by 52 persons with a belt sensor. Several validation scenario are considered to evaluate impact on system performance of number of activities to estimate and use of prior information about user (age, sexe, BMI,...) .

**Index Terms**—Inertial sensors, Accelerometers, Graph based method, Classification, Physical activity estimation, Hidden Markov models, Naive Bayes, ANN, SVM, KNN, LDA.

## I. INTRODUCTION

PHYSICAL activity estimation with inertial sensor data is a biomedical engineering problem which has been widely studied in the latter years. This interest can be explained by the conjunction of three events: the need to evaluate human activity to quantify its contribution in various disease processes including diabetes, obesity and cardiac diseases [1], [2], the difficulty of its quantification when based on self reported journals [3], [4], and the development of integrated inertial sensors compatible with daily life conditions and their promising capacities to evaluate this parameter.

Assessment of physical activity based on inertial sensors is a classification problem, usually addressed using a two steps algorithm [5]: extract from raw signal the relevant features to estimate physical activities, and use a classification algorithm to estimate from features vectors the corresponding activities. In this signal processing framework, two kind of approaches are generally developped. In the first case, extracted features are based on the sensors physics and relevant of the problem to

address. Concerning inertial sensors, one of the most adapted features to assess physical activity is the sensor orientation relative to an origine orientation, in general the orientation when the person is standing up. Estimation of this feature, in particular in non static phases, reveal to be a challenging problem and requires in general to use several modalities (accelerometers, magnetometers, gyrometer) [6], [7]. However its estimate can be directly use to characterize body member orientation and movements with straight forward interpretation [8]–[12]. Sensor signal interpretation also leads to the possibility to design classification algorithm to assess physical activity without a machine learning algorithm. Several decision tree based or heuristic algorithms have been developped in this context [13]–[17].

A second kind of approaches to tackle classification problems can be found in the litterature: Instead of extracting features based on measured signals physics, some mathematical criterions can be used: mean, variance and higher order statistics of the signal computed over time windows, some DFT, DCT or DWT coefficients, etc... In general, a large set of features is extracted and then reduced thanks to a principal component analysis (PCA) algorithm [18]. Applied to the physical activity estimation problem, Preece has proposed a comparative study on mathematical features to assess gait activity [19]. In this context, features used to perform classification can not be directly analyzed and a machine learning algorithm is used to perform classification. Many exist for this purpose, among which are kNN (k - nearest neighbors) [20], ANN (artificial neural networks) [21], [22], SVM (support vector machine) [23], Fisher LDA (linear discriminant analysis) [24] and Naive Bayes methods. Most of these algorithms have been applied to the physical activity estimation problem ([5], [25]–[27] used kNN, [16], [28], [29] ANN, [30], [31] SVM, [30], [32]–[35] Naive Bayes). Reviews of classification algorithms performance to estimate physical activity have also been published [18], [19].

In its review of classification techniques [19], Preece proposes an overview of papers about activity identification techniques based on inertial sensors. Its scope is very large and cover gait estimation, posture estimation and also fall detection. The Altun's paper [18] is a review of machine learning based algorithms to perform classification of human activities. For this purpose, a database of 8 persons has been recorded, where the subjects equipped with 5 sensors (chest, one on each thigh/wrist) had to perform 19 different activities of 5 minutes each. Each practiced activity in the database corresponds to an activity to be detected. In the case of cross user validation (i.e. *L10* method in the paper), confusion

matrices are not provided and the best detection ratio is close to 87.6% (mathematical based features and SVM classifier). These results show the adequation of motion sensors to assess physical activities. However conclusions can not directly be used for daily life monitoring systems because many activities are too specific and overlap with others (playing basketball can be seen as a combination of jumping and running) and some lack of representativeness (sitting can take many forms in practice : straight sitting, slouching, sitting while but moving arms...). Furthermore, for a daily life system, 5 sensors are probably too many for acceptability and their locations are probably too invasive.

In this paper, two contributions to the physical activity assessment problem are described. The first one is novel signal processing methods to perform estimation: In machine learning based literature to assess physical activity, algorithms perform classification assuming that the estimated sequence of activities is a time independant sequence. When monitoring a person activity, this assumption is in general not valid and events that least for a short time duration (i.e. less than 1-2 seconds) are not usually of interest since not relevant of physical level of activities. A more realistic assumption is that the activity performed at current time index is strongly correlated to the activity performed at time indexes just before. Hence the sequence of activities is no more considered as an independant sequence but rather a time correlated sequence. A graph based method is proposed to take into account this prior knowledge about the person activity. The time correlation property of the sequence to estimate can be modeled by a Markov chain and Hidden Markov models [36] provide an adapted framework for this purpose [37], [38]. The graph based method is hence first described for Naive Bayes classifier within this framework, and then extended to other classifiers (kNN, ANN, SVM, Fisher LDA). These theoretical development are discussed in section II.

The second contribution is a complete evaluation of system performance for a daily life monitoring. Physical activity can either be structured (2 hours of sport) or unstructured (physical activity at work). The first kind of activity can easily be estimated by the user whereas the second one is much more difficult. As an exemple, it is very hard to anybody to estimate at the end of a working day the time spent behind a desk and the time standing waiting from the printer. The monitoring system aims to estimate this kind of activities and hence monitor activities such as lying, (slouching) sitting, standing, walking (and active walking). A database of more than 210 hours of 3 axis accelerometer signals (worn on belt) has been used for this purpose with more than 19 activities (some of them corresponding to a same activity to detect). Several validation scenario have been considered to evaluate impact on system performance of number of physical activities considered (4 or 6) and use of prior information about user (age, BMI, sexe,...). For each case, 5 graph based enforce classifiers have been tested and performance analyzed. This is described with validation scenarios in section III. Selected features to perform classification, performance evaluation method and proposed algorithms configurations are described in section IV. Performance results are discussed in section V and conclusions are

given in section VI.

## II. GRAPH BASED METHOD FOR PHYSICAL ACTIVITY ASSESSMENT

The graph based method purpose is to introduce prior assumption about the sequence of physical activities to estimate: This sequence is not modelled as a time independant sequence but as a time correlated one. In mathematical langage, if  $O(m)$  is an observation vector of a set of features at time index  $m$ ,  $A(m)$  the performed activity, and  $\hat{A}(m)$  its estimate, a classical machine learning algorithm estimates  $\hat{A}(m)$  as a function of  $O(m)$ . With graph based method,  $\hat{A}(m)$  depends on  $O(m)$  and  $A(m-1)$ .

The time correlation property of sequence of activities  $\{A(m)\}_m$  can be modelled using a Markov chain. If the number of activities of interest is  $N$ , this time correlation is fully described by initialisation and transition probabilities:

$$\begin{aligned} \forall i \in \{0, \dots, N-1\}, \quad \pi_i &= p(A(0) = i) \\ \forall 0 \leq (i, j) \leq N-1, \quad a_{i,j} &= p(A(m) = j | A(m-1) = i) \end{aligned}$$

The set of probabilities is refered as the graph in the following. If a transition is not allowed from activities  $\#i$  to  $\#j$ , it can be described in the algorithm by setting  $a_{i,j} = 0$ . To enforce stability in the sequence of estimated activities, probability to remain within a state can be set to a probability close to one:  $a_{i,i} = 1 - \epsilon$ .

For the physical activity estimation problem addressed in this paper no transition is made impossible (see section III for more precise description). The graph is rather used to take into account that the activity performed at a time index is more likely the same that the one performed at previous time indexes. The following values are therefore used:

$$\begin{aligned} \forall i \in \{0, \dots, N-1\} \quad , \quad \pi_i &= 1/N \\ \forall i \in \{0, \dots, N-1\} \quad , \quad a_{i,i} &= 1 - \epsilon \\ \forall (i \neq j) \in \{0, \dots, N-1\}^2 \quad , \quad a_{i,j} &= (1 - \epsilon) / (N - 1) \end{aligned}$$

Hidden Markov models framework provides an adapted theoretical context to develop a graph based Naive Bayes classifier with this prior assumption modelling. The graph based method is developped in this context, and then extended to other classifiers.

### A. Naive Bayes classifier, Hidden Markov models and graph based methods

Naive Bayesian classifiers are based on probabilistic description with strong independance assumptions of observation vectors for each activity of interest:  $\forall i \in \{0, \dots, N-1\}$ ,  $p(O(m)|A(m))$ . Sum of Gaussian laws density probability functions are in general used for this purpose. With the above modelling for sequence  $A(m)$  and some additionals but not restrictive assumptions on both sequences  $O(m)$  and  $A(m)$ , the couple  $\{O(m), A(m)\}$  is a so-called Hidden Markov model [36]. Given a sequence of observations of length  $M$ ,

$O(0 : M - 1) = \{O(0), \dots, O(M - 1)\}$ , the corresponding sequence of activities can be estimated as:

$$\hat{A}(0 : M - 1) = \underset{A(0:M-1)}{\operatorname{argmax}} p(O(0 : M - 1) | A(0 : M - 1)) \quad (1)$$

In practice, this estimation is performed using a Viterbi algorithm [39].

Using Hidden Markov models properties, the right hand term of this equation writes:

$$\prod_{m=1}^{M-1} p(A(0)) p(O(0) | A(0)) p(O(m) | A(m)) p(A(m) | A(m-1)) \quad (2)$$

In (2), terms  $p(A(0))$  and  $p(A(m) | A(m-1))$  refer to the graph constraints. Terms  $p(O(m) | A(m))$  refer to the naive Bayes classifier and link the observation vector to activities of interest. Graph based method is based on the observation that in the relation (2), these terms,  $p(O(m) | A(m))$ , can be replaced by another function  $J(O(0 : M - 1) | A(m))$  measuring the confidence within activity  $A(m)$ . This function should behave as a p.d.f. function, i.e. a function taking positive values and growing with the confidence in the assumption  $A(m)$ . The optimization problem (1) writes then as:

$$\hat{A}(0 : M - 1) = \underset{A(0:M-1)}{\operatorname{argmax}} \Phi(O(0 : M - 1) | A(0 : M - 1)) \quad (3)$$

where  $\Phi(O(0 : M - 1) | A(0 : M - 1))$  writes

$$\prod_{m=1}^{M-1} p(A(0)) J(O(0 : M - 1) | A(0)) J(O(0 : M - 1) | A(m)) p(A(m) | A(m-1)) \quad (4)$$

In practice and as for hidden Markov models, a Viterbi algorithm can be used to solve this estimation problem. In the following of this section,  $J$  functions are derived for the following classifiers: ANN, Fisher LDA, SVM and kNN.

### B. $J$ functions for some classifiers

1) *k-NN*: Given an observation vector  $O(m)$ , the  $k$ -nearest neighbors algorithm classification sorts the training sequence vectors according to their euclidian distance to  $O(m)$ . Decision is done using the class with the greater number of training points in the  $k$  closest points. For this classifier and for each class  $i \in \{0, \dots, N - 1\}$ , the function  $J(O(m) | A(m) = i)$  is defined as the number neighbors of  $O(m)$  corresponding to class  $i$  within the  $k$  closest.

2) *LDA based algorithms*: In this section Fisher LDA and SVM classifiers are considered. SVM is considered without kernel but extension to the Kernel case is straight forward. These classifiers are designed for binary classification: given two sets of data, both estimate a separating hyperplan (with a proper method) and classification is done according to the vector  $O(m)$  position with respect to this hyperplan. In the two class case, if  $d_{0,1}$  denotes the signed distance between  $O(m)$  and the hyperplan, positive if class  $\#0$  is decided and negative otherwise, the confidence functions  $J$  can be used:

$$\begin{aligned} J(O(m) | A(m) = 0) &= 1/2 (1 + \tanh(d_{0,1})) \\ J(O(m) | A(m) = 1) &= 1/2 (1 + \tanh(d_{1,0})), \end{aligned}$$

where  $d_{1,0} = -d_{0,1}$ .

Extension to multiclass case is done using one versus one classification. For each couple of classes  $(i, j)$ , a hyperplan is estimated and a distance is computed for classification  $d_{i,j} = -d_{j,i}$  as defined above. The following confidence functions  $J$  can be used:  $\forall i \in \{0, \dots, N - 1\}$ ,

$$J(O(m) | A(m) = i) = \sum_{j \neq i} 1/2 (1 + \tanh(d_{i,j})) \quad (5)$$

3) *ANN*: Artificial neural networks algorithms naturally fits with confidence functions if a multilayer ANN has been used with as many output neurons as class number  $N$ . And if the output layer activation function are sigmoid functions trained such as node  $\#i$  output is equal to 1 for training data corresponding to class  $\#i$  and 0 otherwise. The ANN outputs can hence be used directly as confidence functions.

## III. VALIDATION DATABASE

The objective of the paper is two folds: evaluate benefits of graph based method to assess physical activity and evaluate performance of a daily life activity monitoring system. In this section, the validation database used and considered scenarios to reach both objectives are described.

### A. Database description

Fifty two subjects (29 men and 23 women), free of any chronic known diseases, aged 19 to 55 years (mean  $\pm$  SD =  $36.0 \pm 13.8$  y) were included in the study and participated to the experimental procedure, which consisted in a series of standardized activities and a 30-min free physical activity period, all performed under supervision while wearing different physical activity monitors. The subjects were selected to obtain a sample of volunteers with varying weight and physical activity status. 18 subjects had a normal BMI ( $20 < \text{BMI} < 25 \text{ kg/m}^2$ ), 17 were overweight ( $25 < \text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$ ) and 17 obese ( $\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$ ). Sedentary and physically active statuses at inclusion were determined by the MOSPA-Q questionnaire, with sedentary subjects reporting little or no everyday physical activity and no regular leisure physical activity. Peak VO<sub>2</sub> was also estimated from a standardized step test performed the day before the experiment. The study was approved by the Institutional Review Board of Rhône-Alpes II (France) and informed written consent was obtained from each subject. Resting metabolic rate was measured by indirect calorimetry (Servopro 4100) for 30 minutes after an overnight fast and at least 30 min rest in supine position. Subjects were served a light breakfast and equipped with different activity monitors among which among one hip-mounted Motion POD<sup>TM</sup> (MOVEA). The subjects then participated to a series of 24 5-min activity tasks of varying intensities performed in different positions (lying, sitting, standing, walking or biking), followed by a 30-min free activity component (I).

### B. Physical activities of interest

The validation scenario corresponds to a daily life scenario with a monitoring system a less invasive as possible. In this

Practiced activity	Activity to recognize	
	4 activities	6 activities
Lying	Lying	Lying
Slouched		Slouched
Sitting without movement	Sitted	Sitted
Sitting playing with ball		
Sitting raising bottle		
Sitting working on computer		
Standing without movement	Standing	Standing
Standing with slow arm movement		
Standing with fast arm movement		
Slow walking	Walking	Walking
Moderate walking		
Active walking		
Up walking		
Running		Running
Stamping	Not annotated	Not annotated
Sweeping		
Washing glasses		

TABLE I  
SINGLE ACCELEROMETER CASE: CORRESPONDANCE BETWEEN  
PRACTICED ACTIVITY AND ANNOTED ACTIVITY

context, it should be noted that activities can be sort in two main categories: structured and non-structured. The structured activities such as sports are well noticed by the user and, in general, he doesn't need a system to tell him how long he practiced sport. The unstructured activities such as those practiced at work or at home are much more difficult to estimate. As an illustration example, at the end of the day anyone can estimate how long he has practiced sports if so. But not likely the time spent sitting at is desk and the time spent walking or standing up. The daily life system is rather used to assess physical activity in this context in which a person is unable to do it by itself.

Two cases have therefore been considered. In the first one, the system is used to monitor the four following activities: Lying, sitting, standing and walking. In the second one, two additional activities are considered: slouching and active walking. The correspondance between practiced activity during acquisition campaign and activity to recognize is described in table I. It can be observed that target activities to estimate correspond to a range of practical situations and experiments. This scenario is much more realistic for a daily life system where a person can for example be sitted in several ways. A second remark is that a few activities are not annotated in the database of activities, corresponding to stamping movements. This is because stamping can be seen either as standing or walking activities and can significantly differ from one person to another (some are barely moving whereas others are hopping). These activities are therefore removed from processed set of sequences.

### C. Validation scenario

Several kind of models have been considered to set up the system:

- 1) Universal model : no information about system user is required (52 subjects have been used).
- 2) Age dependant model - 3 cases have been defined: age < 30 years old (17 subjects), 30 < age < 40 years old

(15 subjects), age > 40 years old (20 subjects)

- 3) BMI dependant model - 3 cases have been defined: 20 < BMI < 25 (18 subjects), 25 < BMI < 30 (17 subjects), BMI > 30 (17 subjects)
- 4) Sexe dependant model - 2 cases have been defined (29 mens and 23 womens)
- 5) Physical activity level dependant model - 2 cases have been defined corresponding to active (26 subjects) and sedentary (26 subjects)
- 6) Physical activity level and sexe dependant model - 4 cases have been defined corresponding to active mens (16 subjects), active womens (10) and sedentary mens (13) and women (13).

## IV. PERFORMANCE EVALUATION

In this section, performance evaluation methods are described. The first part is about the sensor signals and features used to perform the classification. Performance criterions are then defined and finally machine learning configurations for each scenario are provided.

### A. Features extraction

The features used to perform classification are based on the sensor physics. A 3-axis accelerometer sensor measures at each time index a 3 dimensional vector  $\gamma(m)$ :

$$\gamma(m) = \gamma_g(m) + \gamma_p(m)$$

where  $\gamma_g(m)$  is the projection of earth gravitational field on the sensor axis, and  $\gamma_p(m)$  is the sensor proper acceleration. In static phases,  $\gamma_p(m)$  vanishes and the sensor measures its orientation with respect to gravity.

The signals are sampled at 100Hz in the motion POD systems. The first processing is to reduce by downsampling with appropriate anti-aliasing filter the signal to 5Hz.

The belt sensor signal is first low pass filtered to estimate  $\hat{\gamma}_g(m)$  and band pass filtered to estimate  $\hat{\gamma}_p(m)$ . Assuming that the vector orientation with respect to gravity when the person is standing up is known and denoted as  $\lambda$  (either because sensors are always worn in the same way or because a calibration step has been done), the first feature used to perform classification is the projection of  $\hat{\gamma}_g(m)$  on this vector:  $\langle \hat{\gamma}_g(m), \lambda \rangle$ . It is obvious that this criterion indicates the belt orientation of the person with respect to standing up position. If the person is standing up,  $\langle \hat{\gamma}_g(m), \lambda \rangle = 1$ , and if is lying,  $\langle \hat{\gamma}_g(m), \lambda \rangle = 0$ .

The second signal  $\hat{\gamma}_p(m)$  is used to evaluate presence or absence of activities. The second feature used to perform classification is this vector norm :  $\|\hat{\gamma}_p(m)\|^2$ . If the person is static,  $\|\hat{\gamma}_p(m)\|^2 = 0$ , otherwise  $\|\hat{\gamma}_p(m)\|^2 > 0$ .

For the belt sensor, the following feature vector of dimension 2 is hence used:

$$O(m) = [\langle \hat{\gamma}_g(m), \lambda \rangle \|\hat{\gamma}_p(m)\|^2]^T,$$

where  $.^T$  is the transpose operator.  $O(m)$  is sampled at 5Hz which is also the algorithm classification rate.

## B. Performance measurement methods

The performance has been measured using user cross validation. For each one of  $N$  sequences, machine learning algorithm training has been performed on the remaining  $N-1$  sequences. For each sequence, detection performance is evaluated according to two criterions: the good detection rate and the confusion matrix.

Given a sequence of length  $M$ , where  $A(m)$  is the annotated activity at time index  $m$  and  $\hat{A}(m)$  its estimate computed by the classification algorithm, the good detection rate is measured as:

$$GDR = \frac{1}{M} \sum_{m=0}^{M-1} \mathbb{1} \left( A(m) = \hat{A}(m) \right), \quad (6)$$

where  $\mathbb{1} \left( A(m) = \hat{A}(m) \right) = 1$  if  $A(m) = \hat{A}(m)$  and 0 otherwise. The confusion matrix  $\Gamma$  is a square matrix of size  $N \times N$ , where  $N$  is the number of classes and whose elements  $\Gamma_{i,j}$  are defined as:

$$\Gamma_{i,j} = \frac{\sum_{m=0}^{M-1} \mathbb{1} \left( A(m) = i \right) \mathbb{1} \left( \hat{A}(m) = j \right)}{\sum_{m=0}^{M-1} \mathbb{1} \left( A(m) = i \right)} \quad (7)$$

$\Gamma_{i,j}$  is the probability to estimate activity # $j$  when activity # $i$  is practiced. If perfect classification occurred, confusion matrix is a diagonal matrix.

In validation framework, both criterions are estimated for all sequences. The presented criterion are extended versions of equations (6) and (7) in which sums are both performed on time index and sequence index. Further for each classifier, performance are evaluated with the graph to enforce decision, and without it. Without graph, the decision is simply done as:

$$\hat{A}(m) = \underset{A(m)}{\operatorname{argmax}} J(O(m)|A(m)).$$

## C. Classifiers configuration

5 classifiers have been considered to evaluate their performance and graph add values. Their parameters are the following ones:

1) *Naive Bayes*: A sum of 2 Gaussian laws has been used to model the p.d.f. of each activity. Training is done using a classical expectation maximization algorithm [40] for each activity.

2) *ANN*: A 2 hidden layer ANN has been used. Each layer has 4 nodes and activation functions are sigmoid functions. The ANN has as many outputs as number of class to detect  $N$ .

3) *Fisher LDA*: No parameter is needed for this classification algorithm.

4) *kNN*: The number of nearest neighbors is 5.

5) *SVM*: A radial based function kernel has been used,  $K(x_i, x_j) = \exp(-\gamma \|x_i - x_j\|^2)$  with  $\gamma = 1$ . The constrained coefficient  $C$  is equal to 1 (see [23]).

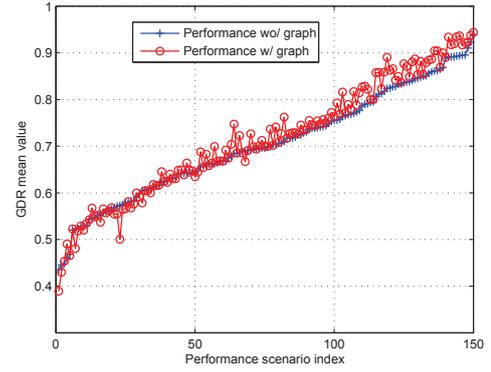


Fig. 2. Comparison of  $J$  values over validation scenarios with and without graph

## V. DISCUSSION

### A. Graph based method add value estimation

The first evaluation is the graph based method add value. For each classifier and each scenario, mean values of good detection rate have been evaluated without and with graph enforcement. Results on figure 1 show that the proposed method has an impact on the good detection that depends on the classifier.

This result can be partially explained with the good detection rate achieved by the different classifiers without the graph. As one of the method result is to stabilize the detection, a wrong detection without the graph is amplified with the method. To evaluate this assumption, all GDR results for both 4 and 6 activities cases and without graph have been merged into a common variable and sorted. This new variable has been plot with, for each point, the corresponding GDR reached with the graph. Results on figure 2 partially confirm this assumption. They show that for GDR values without graph lower than 60%, the graph impact is negative and GDR values decrease when method is applied. For values between 60% to 75%, the graph add value is very small, and for values higher than 75%, the add value clearly appears with an increase of GDR close to 5%.

Another reason to explain this result is in the choice of  $J$  functions.  $J$  functions should be both representative on decision incertitude and their values balance with graph transition probabilities values. This analysis has not been done in this paper and GDR values classifier dependancies can also be explained by more appropriate choice of these functions for some of used classifiers.

In the following, only results corresponding to graph based method are compared.

### B. Detection of 4 physical activities: lying, sitting, standing and walking

1) *Classifier comparison per validation scenario*: The first evaluation is about classifiers performance comparison for the different validation scenarios. Averaged values of GDR criterions have therefore been computed for each classifier

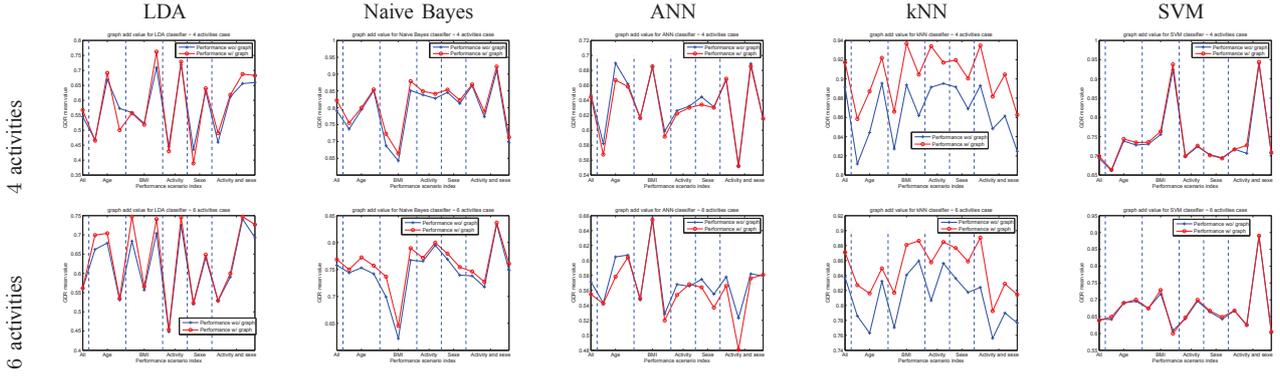


Fig. 1. 4 and 6 activities case : comparison of  $GDR$  values over validation scenarios with and without graph per classifier

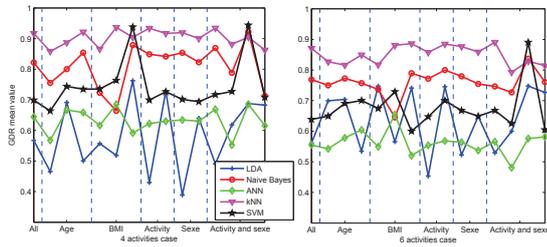


Fig. 3. comparison of  $GDR$  values over validation scenarios for the different classifiers

and each validation scenario. Results on left part of figure 3 show that kNN based classifier is the one that achieves best performance for each of the considered scenario. However this result should be balanced with the fact that kNN is an instance based classifier and that a large database is used. If the system is meant to be used in real life and real time condition, the required computation power in use time (opposed to learning time) is hence much more important than for other methods and may be prohibitive, in particular for embedded systems.

The second best classifier is either the Naive Bayesian or the SVM one, depending on the chosen scenario. For BMI based models, average  $GDR$  value of SVM classifier is higher than the Bayesian one. In other cases, Bayesian based classifier has better performance. ANN and LDA have lower performance than other classifiers.

2) *Classifier performance evaluation over validation scenarios*: These previous results are further analyzed with  $GDR$  values repartition comparison for each classifier and for each validation scenario. Results for LDA and ANN classifiers are shown on top left part of figure 4 and confirm that these classifiers are not well suited for this problem (and for the selected feature vector). SVM classifier results are on top right part of figure 4. It can be observed that for each validation scenario several realisations have poor performance ( $GDR$  lower than 50%).

The Bayesian based classifier (bottom left part of figure 4) has  $GDR$  values repartitions more compacts for activity and sexe based models. With this kind of prior information, it is possible to design system with good performance and with the same behaviour for everyone. Confusion matrix (averaged

		Estimated			
		Lying	Sitting	Standing	Walking
Annotated	Lying	<b>1</b>	0	0	0
	Sitting	0.03	<b>0.67</b>	0.29	0.01
	Standing	0	0.02	<b>0.92</b>	0.06
	Walking	0	0.05	0	<b>0.95</b>

TABLE II  
4 ACTIVITIES, CONFUSION MATRIX FOR BAYESIAN CLASSIFIER - ACTIVE MEN

		Estimated			
		Lying	Sitting	Standing	Walking
Annotated	Lying	<b>0.95</b>	0.05	0	0
	Sitting	0.02	<b>0.90</b>	0.08	0
	Standing	0	0.19	<b>0.80</b>	0.01
	Walking	0	0	0	<b>1</b>

TABLE III  
4 ACTIVITIES, CONFUSION MATRIX FOR KNN CLASSIFIER - UNIVERSAL MODEL

over user) is provided for the activity based model scenario, for the active case on table II. Other cases (sedentary case, but also mens and womens case for sexe based validation scenario) have confusion matrix with the same typology, i.e. confusions mainly occur when the person is sitted and detected as standing.

Finally  $GDR$  repartition values for kNN classifiers are shown on bottom right part of figure 4. The universal model seems to be the more appropriate. It is also the one that requires the most computation ressource during system utilisation. Sexe or activity based models may as well be used with same performance to reduce the computation time. Confusion matrix for the universal case is shown on table III. Typology is different from the Bayesian case since confusion is much more balanced between standing and sitting positions.

C. *Detection of 6 physical activities: lying, slouching, sitting, standing, walking and running*

1) *Classifier comparison per validation scenario*: Results on right part of figure 3 are very similar to the four activities case: kNN remains the classifier with best performance and Naive Bayes is the challenger. SVM has in this context

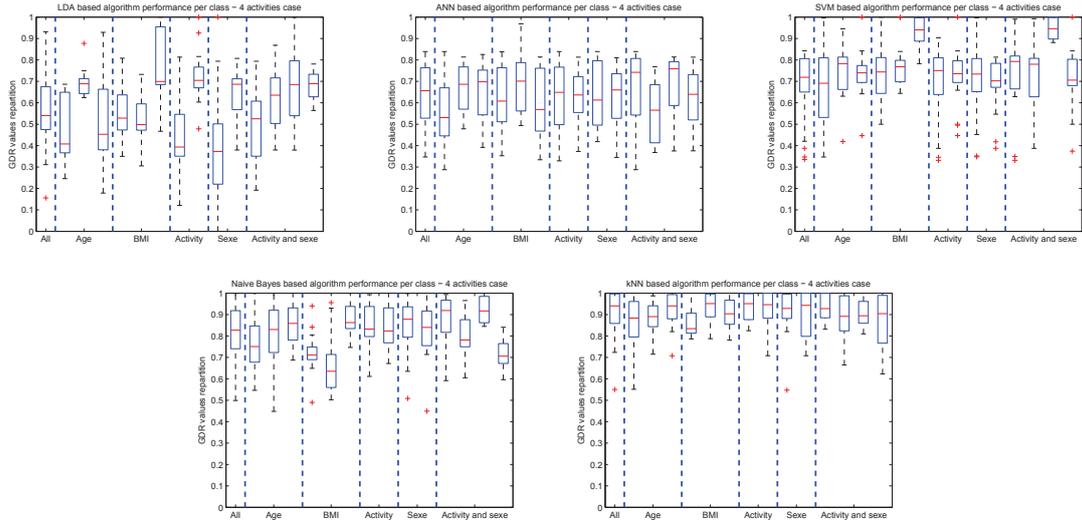


Fig. 4. 4 activities case : repartition of *GDR* values over validation scenario

lower performance than Naive Bayes. LDA and ANN based classifiers have again lowest performance.

2) *Classifier performance evaluation over validation scenarios*: Results for LDA and ANN classifiers are shown on top left part of figure 5, SVM classifier on top right part of figure 5. These classifiers have very spread *GDR* values which indicate that systems are very dependent to persons.

Naive Bayes classifier results are on bottom left part of figure 5. Because of spread repartition of *GDR* values for most scenario, a universal model can be used in this context. As for the 4 activities case, activity or sexe based model can improve the system performance with similar repartition but higher mean value. Confusion matrix for universal model is shown on table IV (activity based model confusion matrices have the same typology). As for the 4 activities case, confusions occur when the person is sitted and detected as standing. Some equilibrated confusions also occur between walking and active walking activities.

Finally the kNN based classifier (bottom right part of figure 5) remains the one with best performance. Activity based models are the one with best performance with compact repartition and mean value between 80% (active people) and 90% (sedentary people). Confusion matrix for universal model is shown on table V (activity based model confusion matrices have the same typology). As for the 4 activities case, some equilibrated confusions occur between sitting and standing. However most confusions are when person is performing active walk, mostly detected as walking activity.

#### D. Comparaision of 4 and 6 detected physical activities performance

For both classifiers with best performance, i.e. kNN and Naive Bayes based classifiers, impact of number of activities to estimate on *GDR* values repartition has been evaluated on figure 6.

For Naive Bayes based classifier (left part of figure 6), if an universal model is used, using 6 activities rather than 4 induce

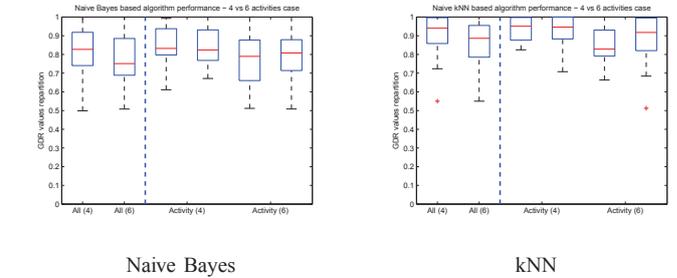


Fig. 6. Performance comparasion for 4 versus 6 activities to detect

a lost between 5 to 10% of *GDR* criterion. For activity based model, the lost in mean values are small but the values are more spread. However these results show that for most persons a 6 activities model can be used with good performance. For the remaining ones, 4 activities model can be used.

For kNN based classifier (right part of figure 6), a similar loss to the Naive Bayes case is observed for the universal model. Using 4 activities improve the performance but a kNN based system keeps good performance when 6 activities are used.

## VI. CONCLUSION

Two contributions to the physical activity estimation problem have been presented in this paper. The first one is a novel method to take into account prior assumption about the physical activity to enforce decision. Based on the hidden Markov models theoretical framework, this method has been extended to 5 classifiers: Fisher linear discriminant analysis, artificial neural networks, support vector machine, naive Bayes and k-nearest neighbors. Simulation results show that graph based methods improve the system *GDR* (close to 5% of increase) if without it, classifiers already provide good detection rate higher than 75%.

The second contribution is a complete validation of the proposed method to set up daily life monitoring systems.

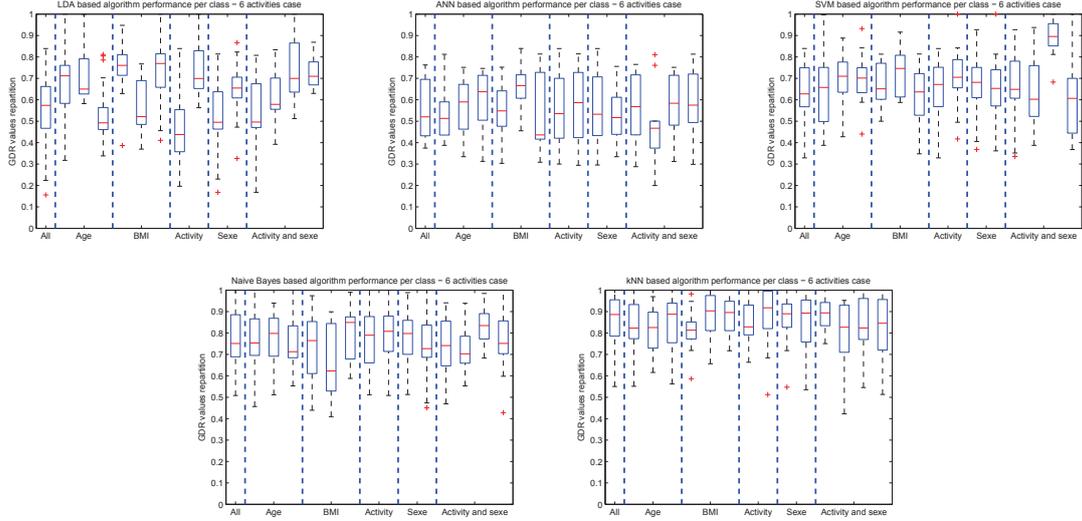


Fig. 5. 6 activities case : repartition of  $GDR$  values over validation scenario

		Estimated					
		Lying	Slouching	Sitting	Standing	Walking	Active walking
Annotated	Lying	<b>0.93</b>	0.07	0.0	0	0	0
	Slouching	0.05	<b>0.93</b>	0.02	0	0	0
	Sitting	0	0.03	<b>0.69</b>	0.28	0	0
	Standing	0	0	0.09	<b>0.87</b>	0.02	0
	Walking	0	0	0	0	<b>0.73</b>	0.27
	Active walking	0	0	0	0.06	0.31	<b>0.63</b>

TABLE IV  
6 ACTIVITIES, CONFUSION MATRIX FOR BAYESIAN CLASSIFIER - UNIVERSAL MODEL

		Estimated					
		Lying	Slouching	Sitting	Standing	Walking	Active walking
Annotated	Lying	<b>0.95</b>	0.05	0	0	0	0
	Slouching	0.11	<b>0.77</b>	0.12	0	0	0
	Sitting	0	0.02	<b>0.88</b>	0.10	0	0
	Standing	0	0	0.19	<b>0.80</b>	0.01	0
	Walking	0	0	0	0	<b>0.98</b>	0.02
	Active walking	0	0	0	0.0	0.86	<b>0.14</b>

TABLE V  
6 ACTIVITIES, CONFUSION MATRIX FOR KNN CLASSIFIER - UNIVERSAL MODEL

Several scenario have been considered to evaluate impact on the system performance of the number of activities to detect, the use of prior information about the user and the classifier choice. Results show that for the considered activities and features vector, kNN and Naive Bayes based classifiers outperform the other ones. kNN show best performance but requires much more computation time during detection than the Naive Bayes algorithm and may not be well suited in some applications such as embedded ones. If available, information about user activity (active or sedentary) should be used to improve the system performance and 6 activities can be detected with very good detection rate for most persons (mean values higher than 80% for both classifiers). In this case, main confusions are between sitting (straight) and standing and between walking and active walking.

## REFERENCES

- [1] K. Aminian and B. Najafi, "Capturing human motion using body-fixed sensors: Outdoor measurement and clinical applications," *Computer Animation and Virtual Worlds*, vol. 15, no. 2, pp. 79–94, 2004.
- [2] A. K. Zijlstra w, "Mobility assessment in older people; new possibilities and challenges," *European Journal of Ageing*, vol. 4, pp. 3–12, 2007.
- [3] B. Ainsworth, D. Jacobs, and A. Leon, "Validity and reliability of self-reported physical activity status: the lipid research clinics questionnaire." *Medicine and science in sports and exercise*, 1993.
- [4] C. Riddoch, C. Mattocks, K. Deere, J. Saunders, J. Kirkby, K. Tilling, S. Leary, S. Blair, and A. Ness, "Objective measurement of levels and patterns of physical activity," *Child: Care, Health and Development*, vol. 34, no. 2, pp. 279–280, 2008.
- [5] S. Preece, J. Goulermas, L. Kenney, and D. Howard, "A comparison of feature extraction methods for the classification of dynamic activities from accelerometer data," *Biomedical Engineering, IEEE Transactions on*, vol. 56, no. 3, pp. 871–879, march 2009.
- [6] B. Huyghe, J. Doutreloigne, and J. Vanfleteren, "3D orientation tracking based on unscented kalman filtering of accelerometer and magnetometer data," *IEEE Sensors Applications Symposium*, 2009.

- [7] H. Luinge, P. Veltink, and C. Baten, "Estimation of orientation with gyroscopes and accelerometers," *Proceedings of the 1st joint BMES/EMBS Conference*, 1999.
- [8] B. Kemp, A. J. M. W. Janssen, and B. van der Kamp, "Body position can be monitored in 3d using miniature accelerometers and earth-magnetic field sensors," *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, vol. 109, 1998.
- [9] H. Luinge and P. Veltink, "Inclination measurement of human movement using a 3-D accelerometer with autocalibration," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 12, no. 1, 2004.
- [10] S. Bonnet and R. Hélot, "A magnetometer-based approach for studying human movements," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. Jul, 2007.
- [11] H. Dejnabadi, B. M. Jolles, and K. Aminian, "A new approach to accurate measurement of uniaxial joint angles based on a combination of accelerometers and gyroscopes," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 52, no. 8, pp. 1478–1484, 2005.
- [12] R. Zhu and Z. Zhou, "A real-time articulated human motion tracking using tri-axis inertial/magnetic sensors package," *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, vol. 12, no. 12, 2004.
- [13] M. Mathie, B. C. BG, N. Lovell, and A. Coster, "Classification of basic daily movements using a triaxial accelerometer," *Med Biol Eng Comput.*, 2004.
- [14] M. Mathie, A. Coster, N. Lovell, and B. Celler, "Accelerometry: Providing an integrated, practical method for long-term, ambulatory monitoring of human movement," *Physiological Measurement*, vol. 25, no. 2, pp. R1–R20, 2004.
- [15] —, "Detection of daily physical activities using a triaxial accelerometer. 2003," *Med Biol Eng Comput.*, 2003.
- [16] J. Parkka, M. Ermes, P. Korpipaa, J. Mantyjarvi, J. Peltola, and I. Korhonen, "Activity classification using realistic data from wearable sensors," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 10, no. 1, pp. 119–128, jan. 2006.
- [17] K. Aminian and al., "Physical activity monitoring based on accelerometry: validation and comparison with video observation," *Medical & Biological Engineering & Computing*, 1999.
- [18] O. T. Kerem Altun, Billur Barshan, "Comparative study on classifying human activities with miniature inertial and magnetic sensors," *Pattern Recognition*, 2010.
- [19] S. J. Preece, J. Y. Goulermas, L. P. J. Kenney, D. Howard, K. Meijer, and R. Crompton, "Activity identification using body-mounted sensors: a review of classification techniques," *Physiological Measurement*, vol. 30, no. 4, p. R1, 2009.
- [20] A. Webb, *Statistical pattern recognition*. John Wiley & Sons, 2002.
- [21] C. Bishop, *Neural networks for pattern recognition*. Oxford University Press, 1999.
- [22] S. Haykin, *Neural networks: a comprehensive foundation*. Englewood cliffs, 1999.
- [23] V. Vapnik, *Statistical Learning Theory*, Wiley-Interscience, Ed., 1998.
- [24] R. A. Fisher, "The use of multiple measurements in taxonomic problems," *Annals of Eugenics*, 1936.
- [25] L. Bao and S. S. Intille, "Activity recognition from user-annotated acceleration data," *Pervasive computing*, 2004.
- [26] F. Foerster and J. Fahrenberg, "Motion pattern and posture: Correctly assessed by calibrated accelerometers," *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 2000.
- [27] J. B. J. Bussmann, W. L. J. Martens, J. H. M. Tulen, F. C. Schasfoort, and H. J. G. van den Berg-Emons, "Measuring daily behavior using ambulatory accelerometry: The activity monitor," *Behavior research methods*, 2001.
- [28] T. Chau, "A review of analytical techniques for gait data: part 2. neural networks and wavelets methods," *Gait & Postures*, 2001.
- [29] K. Zhanga, M. Sunc, D. K. Lesterc, F. X. Pi-Sunyera, C. N. Boozera, and R. W. Longmand, "Assessment of human locomotion by using an insole measurement system and artificial neural networks," *Journal of Biomechanics*, 2005.
- [30] T. Huynh and B. Schiel, "Towards less supervision in activity recognition from wearable sensors," in *10th IEEE International Symposium on wearable computers*, 2006.
- [31] A. Krause, M. Ihmig, E. Rankin, D. Leong, S. Gupta, D. Siewiorek, A. Smailagic, M. Deisher, and U. Sengupta, "Trading off prediction accuracy and power consumption for context-aware wearable computing," in *IEEE International Symposium on Wearable Computers*, 2005, pp. 20–26.
- [32] F. R. Allen, E. Ambikairajah, N. H. Lovell, and B. G. Celler, "Classification of a known sequence of motions and postures from accelerometry data using adapted gaussian mixture models," *Physiological Measurement*, vol. 27, pp. 935–951(17), October 2006.
- [33] U. Maurer, A. Rowe, A. Smailagic, and D. Siewiorek, "Location and activity recognition using ewatch: A wearable sensor platform," *Ambient intelligence in everyday life*, 2006.
- [34] N. Ravi, D. Nikhil, P. Mysore, and M. L. Littman, "Activity recognition from accelerometer data," in *7th Conference on Innovative Applications of Artificial Intelligence*, 2005.
- [35] W. Wu, A. Bui, M. Batalin, D. Liu, and W. Kaiser, "Incremental diagnosis method for intelligent wearable sensor systems," *IEEE Transactions on Information Technology in Biomedicine*, vol. 11, no. 5, pp. 553–562, sept. 2007.
- [36] L. Rabiner, "A tutorial on hidden markov models and selected applications in speech recognition," *Proceedings of the IEEE*, vol. 77, no. 2, 1989.
- [37] P. Jallon, "A graph based algorithm for postude estimation based on accelerometers data," in *EMBC*, 2010.
- [38] P. Jallon and al, "A graph based method for timed up & go test qualification using inertial sensors," in *ICASSP*, 2011.
- [39] A. Viterbi, "Error bounds for convolutional codes and an asymptotically optimum decoding algorithm," *IEEE Transactions on Information Theory*, vol. 13, no. 2, pp. 260–269, apr 1967.
- [40] A. Dempster, N. Laird, and D. Rubin, "Maximum likelihood from incomplete data via the em algorithm," *Journal of the Royal Statistical Society*, 1977.

### 3. ARTICLE : THE [1-13C]ACETATE RECOVERY FACTOR TO CORRECT TRACER-DERIVED DIETARY FAT OXIDATION IS LOWER IN OVERWEIGHT INSULIN-RESISTANT SUBJECTS.

---

e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism, 2010. 5: p. e173-e179.

Auteurs : Edwina Antoun, Iman Momken, Audrey Bergouignan, Clément Villars, Carine Platat, Dale A. Schoeller, Stéphane Blanc et Chantal Simon.





Contents lists available at ScienceDirect

# e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/clnu>

## Original Article

## The [1-<sup>13</sup>C]acetate recovery factor to correct tracer-derived dietary fat oxidation is lower in overweight insulin-resistant subjects

Edwina Antoun<sup>a,1</sup>, Iman Momken<sup>a,1</sup>, Audrey Bergouignan<sup>a</sup>, Clément Villars<sup>b</sup>, Carine Platat<sup>d</sup>, Dale A. Schoeller<sup>c</sup>, Stéphane Blanc<sup>a,\*,2</sup>, Chantal Simon<sup>b,2</sup>

<sup>a</sup> Institut Pluridisciplinaire Hubert Curien, Département d'Ecologie, Physiologie et Ethologie, UMR CNRS, 7178, 23 rue Becquerel, 67087 Strasbourg Cedex 02, France

<sup>b</sup> University of Lyon, INSERM U-870, INRA U-1235, Human Nutrition Research Center, Hospices Civils de Lyon, Oullins, France

<sup>c</sup> Department of Nutritional Sciences, University of Wisconsin-Madison, Madison, WI, USA

<sup>d</sup> University of Strasbourg, EA1801, Medicine Faculty, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, France

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 3 November 2009

Accepted 23 May 2010

## Keywords:

Exogenous fatty acid oxidation

Stable isotopes

Mass spectrometry

## SUMMARY

**Background&Aims:** An acetate recovery factor (ARF) is utilized to correct tracer-derived fat oxidation when <sup>13</sup>C is used. We showed that when <sup>13</sup>C labelled fatty acid are given orally, dietary fat oxidation can be accurately corrected by using an averaged dietary ARF (dARF) derived from 56 lean healthy subjects, instead of individual dARF. The extent to which this factor is valid in overweight insulin resistant subjects is unknown.

**Methods:** [1-<sup>13</sup>C]dARF and [1-<sup>13</sup>C]fatty acid recoveries were assessed before and after physical activity/inactivity interventions in overweight insulin-resistant ( $n = 11$ ) and lean subjects ( $n = 70$ ) in five studies herein compiled.

**Results:** Overweight dARF was lower compared to lean subjects ( $45.3 \pm 1.5\%$  vs.  $50.6 \pm 0.6\%$ ;  $P = 0.002$ ). Physical activity intervention did not impact dARF. dARF correlated negatively with %body fat ( $r^2 = 0.10$ ;  $P = 0.005$ ) and fasting insulin to glucose ratio ( $r^2 = 0.08$ ;  $P = 0.02$ ). Applying the lean average [1-<sup>13</sup>C]dARF induced an 11.5% ( $P = 0.006$ ) average error in fatty acid oxidation rate.

**Conclusions:** Overweight insulin resistant subjects have lower dARF than lean individuals. An average dARF derived from lean subjects cannot be applied in overweight subjects to calculate dietary fat oxidation. We recommend that individual dARF are measured in subjects with metabolic disorders.

© 2010 European Society for Clinical Nutrition and Metabolism. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

## 1. Introduction

The acetate recovery factor (ARF) was proposed to correct tracer-derived (<sup>13</sup>C)-fat oxidation for the loss of label to sequestration within the bicarbonate pool and small metabolites that exchange with the tricarboxylic acid cycle intermediates (TCA cycle).<sup>1–3</sup> This correction can be cumbersome and costly as it requires two separate tests performed under identical conditions: one test with labelled acetate and another test with labelled fatty acid,<sup>4</sup> unless radio-labelled acetate can be used along with the

stable isotope labelled fatty acid. Given these concerns, there has been interest in the use of a constant ARF under different study conditions and for subjects with different metabolic conditions.

After compiling data on 69 subjects, Schrauwen et al.<sup>4</sup> found that the infused ARF (iARF) is not constant between subjects. At rest, 37% of the variance of (iARF) was accounted for by resting metabolic rate (RMR) adjusted for fat free mass (FFM), percentage body fat and fasting non-protein respiratory quotient (NPRQ). This increased to 69% during exercise. Although iARF was reproducible within individuals, the authors concluded that it should be measured in every subject because of the between individual variance. Under oral administration conditions, the dietary acetate recovery factor (dARF) measured in lean subjects presented similar inter-individual CV (10.6%)<sup>5</sup> as was reported for iARF (12.0%),<sup>4</sup> however, no major anthropological or physiological determinants for dARF were observed. This difference between infused and oral ARF may be due to a buffering effect of the digestion processes and/or a longer post-dose measurement period, both reducing inter-

**Abbreviations:** dARF, dietary acetate recovery factor; iARF, infused acetate recovery factor; RMR, resting metabolic rate; NPRQ, fasting non-protein respiratory quotient; FM, fat mass; LIPOX, lipid oxidation study.

\* Corresponding author. Tel.: +33 3 88 10 69 42; fax: +33 3 88 10 69 06.

E-mail address: [stephane.blanc@c-strasbourg.fr](mailto:stephane.blanc@c-strasbourg.fr) (S. Blanc).

<sup>1</sup> Edwina Antoun and Iman Momken contributed equally to this paper.

<sup>2</sup> Stéphane Blanc and Chantal Simon contributed equally to this paper.

individual differences. These conclusions were not affected by chronic interventions on physical activity. We further showed that using individual dARF, or an average dARF of 51% derived from 56 healthy lean men and women, did not affect the variability of the derived dietary fatty acid oxidation rates. Contrary to the iARF, individually measured dARF values, therefore, did not seem required Bergouignan et al.<sup>5</sup>

Metabolic disorders appeared to further affect ARF. In fasting conditions and after controlled diet 3 days prior the tests, Schrauwen et al.<sup>4</sup> showed that after 1 h of cycling exercise at 40–50% of maximal oxygen uptake, iARF was lower in obese diabetic ( $59.2 \pm 2.1\%$ ) and obese ( $69.9 \pm 1.7\%$ ) subjects than in lean ( $78.5 \pm 2.1\%$ ) subjects. Conversely no difference was noted at rest.<sup>4</sup> These findings were interpreted, in a recent re-evaluating study by Schrauwen et al.<sup>6</sup> as a reduction in TCA cycle flux, reflecting mitochondrial dysfunction in obese type 2 diabetes mellitus patients. This emphasizes that special attention should be placed on iARF when measuring plasma-fatty acid oxidation. So far, whether or not dARF differs between lean and overweight insulin resistant subjects, has not been investigated yet.

In the present study we combined data from five of our studies and included data from 11 overweight insulin resistant and 70 lean subjects to determine 1) whether dARF differed between lean and overweight individuals and, if any, to investigate the factors that might explain such difference 2) whether an average dARF can be applied to correct dietary fatty acid oxidation in overweight subjects, and 3) the effect of two months of exercise training at 50%VO<sub>2</sub>max on dARF realized by overweight subjects four times per week.

## 2. Materials and methods

### 2.1. Study design

We compiled dARF data from five studies performed in our laboratories: Votruba et al.,<sup>7</sup> Votruba et al.,<sup>8</sup> which were performed at the University of Wisconsin-Madison (US) and Bergouignan et al.,<sup>9</sup> Bergouignan et al.,<sup>10</sup> and the Strasbourg Lipid Oxidation study (LIPOX) which was performed in France. Votruba et al.<sup>7</sup> was a study designed to validate deuterium-labelled fatty acids for the measurement of dietary fat oxidation in five lean women and two lean men at rest. The second Votruba et al.<sup>8</sup> study investigated the effect of prior acute exercise (85% of VO<sub>2 peak</sub>) on dietary fat utilization from seven lean women. Bergouignan et al.<sup>9</sup> and Bergouignan et al.<sup>10</sup> were longitudinal studies aimed at determining the effect of chronic physical inactivity interventions (2 and 3 months of bed rest, respectively), with and without physical exercise countermeasures, on dietary lipid oxidation. Details on the exercise countermeasures can be found elsewhere.<sup>9,10</sup> The LIPOX study was completed in 2009. It investigated the effect of exercise training in sedentary lean and overweight men and the effect of detraining in lean active men on dietary lipid partitioning and took place at the University Hospital of Strasbourg (France). The inclusion criteria in LIPOX study was a body mass index (BMI) of  $27 \leq \text{BMI} \leq 35 \text{ kg/m}^2$  and a BMI of  $20 \leq \text{BMI} \leq 25 \text{ kg/m}^2$  for overweight and lean subjects respectively and the habitual physical activity assessed from their physical activity level (PAL) defined as the ratio of total energy expenditure to resting metabolic rate (RMR).<sup>11</sup> Exercise training for lean and overweight men was conducted in sedentary subjects with an estimated PAL  $\leq 1.5$ . Detraining was performed on trained subjects with a estimated PAL  $\geq 1.7$ .<sup>12</sup> Usual PAL was assessed using MOSPA-Q questionnaire, whose validity and reliability has been reported elsewhere.<sup>13</sup> Physical activity was further confirmed by a triaxial accelerometer device<sup>14</sup> (RT3, Stayhealthy, Monrovia, CA, USA) and a combined heart rate and motion sensor<sup>15</sup> (Actiheart, Cambridge Neurotechnology Ltd). Detraining consisted

of 1 mo of voluntary reduction in structured and spontaneous physical activities. Aerobic training consisted of four 60-min sessions per week at 50% VO<sub>2 peak</sub>. The peak oxygen uptake VO<sub>2 peak</sub> was determined by means of incremental exercise test<sup>16</sup> to exhaustion performed in an upright position on an electronically braked cycle ergometer (Medifit 1000S, Belgium). LIPOX was approved by the Institutional Review Board of Alsace I (France). For all but the validation studies, dietary acetate and lipids recoveries were measured before and after the intervention on physical activities.

### 2.2. Subjects

Data from 70 lean participants (28 women and 42 men) and 11 overweight men were compiled. Of these, 68 subjects were studied before and after physical activity interventions. From these five studies, we collected the following parameters: body weight and composition, height, RMR, VO<sub>2 peak</sub>, and NPRQ. Fasting insulin and glucose were also measured in all but the Votruba's et al. studies.<sup>7,8</sup> The initial subject characteristics are shown in Table 1. Some data are missing because of differences in the protocols objectives.

### 2.3. Acetate recovery factor and dietary fatty acid oxidation protocols

dARF and the dietary fatty acid oxidation were measured in similar experimental protocols (Table 2) in all studies included here and have been described in details elsewhere.<sup>7–10</sup> Thirty-six hours before the test, all subjects were asked not to participate in any structured physical activities and were provided with standardized microwaveable meals at breakfast, lunch, and dinner. After an overnight fast, the subjects were weighed, and baseline breath and urine samples were collected. RMR, NPRQ and VCO<sub>2</sub> were measured for 1 h by indirect calorimetry using a Deltatrac metabolic cart (Deltatrac II; GE) (LIPOX and Bergouignan et al.<sup>9,10</sup> studies) or a room calorimeter (respiratory chamber of the University of Wisconsin-General Clinical Research Center) (Votruba et al. studies<sup>7,8</sup>) and then hourly throughout the test. Afterwards, a standard breakfast was provided to the participants, which included a homogenized liquid meal labelled with one of the following: 2 mg/kg (lean subjects) or 3 mg/kg (overweight subjects) [<sup>1-13</sup>C]acetate [ $>99\%$  enriched; Cambridge Isotope Laboratories (CIL), Andover, MA], 10 mg/kg or 15 mg/kg (LIPOX study) [<sup>1-13</sup>C]oleate ( $>99\%$  enriched; CIL), or 10 mg/kg [<sup>1-13</sup>C]palmitate ( $>98\%$  enriched; CIL), depending on the test day and the study. Breath samples were collected before the meal, every 30 min for the first 2 h, and then hourly for 7–10 h after the meal according to the study. Tests were performed in exact similar experimental conditions in the lean and overweight individuals.

### 2.4. Body composition

Body composition was assessed by the H<sub>2</sub><sup>18</sup>O isotope dilution method, as routinely used in our laboratories, in the Votruba et al.,<sup>7</sup> Votruba et al.<sup>8</sup> and LIPOX study and by dual energy X-ray absorptiometry (DXA, QDR 4500 W scanner using the version software 11.2, Hologic France) for the Bergouignan et al.<sup>9</sup> and Bergouignan et al.<sup>10</sup> bed rests. During the bed rests, we observed good agreement between isotope dilution and DXA. FFM measured by <sup>2</sup>H and <sup>18</sup>O dilutions indeed agreed within  $2.5 \pm 2.6\%$  with FFM measured by DXA ( $y = 1.025x$ ,  $R^2 = 0.95$ ,  $p < 0.0001$  with a non significant intercept of  $-0.3 \text{ kg}$  removed from the equation).

**Table 1**  
Characteristics of the participants of each study.

	Votruba et al., <sup>8</sup>	Votruba et al., <sup>7</sup>		Bergouignan et al., <sup>9</sup>	Bergouignan et al., <sup>10</sup>	LIPOX lean subjects	LIPOX overweight subjects	All Studies lean subjects	
	F	F	M	M	F	M	M	F	M
n	7	5	2	15	16	25	11	28	42
Age, yr	23 ± 3	25 ± 3	30 ± 7	32 ± 4	34 ± 4	26 ± 7	30 ± 6	29 ± 6	29 ± 7
BMI	21.4 ± 1.7	22.6 ± 0.9	26.1 ± 0.1	23.4 ± 1.6	21.5 ± 1.3	22.5 ± 1.7	30.1 ± 1.7	21.7 ± 1.4	23.0 ± 1.8
Body mass, kg	61.1 ± 5.5	59.2 ± 4.2	85.1 ± 6.4	71.0 ± 5.9	57.0 ± 5.4	73.1 ± 8.5	99.0 ± 9.2	58.4 ± 5.4	73.0 ± 8.0
Fat mass									
kg	10.9 ± 3.0	12.4 ± 2.9	19.4 ± 2.9	12.4 ± 3.6	14.7 ± 3.3	14.9 ± 5.6	31.3 ± 5.5	13.3 ± 3.5	14.2 ± 5.0
%	17.9 ± 4.9	21.3 ± 6.2	22.8 ± 1.6	17.3 ± 4.1	25.7 ± 5.1	19.8 ± 6.1	31.5 ± 3.6	22.9 ± 6.1	19.0 ± 5.4
Fat free mass, kg	50.2 ± 5.7	46.8 ± 7	65.6 ± 3.6	58.6 ± 4.2	42.3 ± 4.7	59.0 ± 6.4	67.6 ± 5.5	45.1 ± 6.2	59.2 ± 5.7
RMR, MJ/d	6.6 ± 0.5	5.8 ± 0.5	7.9 ± 0.1	6.4 ± 0.4	6.0 ± 0.5	6.5 ± 0.5	7.5 ± 0.7	6.1 ± 0.6	6.5 ± 0.5
VO <sub>2</sub> peak									
l/min	2.3 ± 0.2			3.0 ± 0.3	2.0 ± 0.4	3.3 ± 0.6	3.1 ± 0.6	2.1 ± 0.4	3.2 ± 0.5
ml kg <sup>-1</sup> min <sup>-1</sup>	37.5 ± 2.3			42.5 ± 4.5	34.8 ± 6.1	44.6 ± 7.1	31.4 ± 4.6	35.6 ± 5.3	43.8 ± 6.2
NPRQ	0.877 ± 0.018			0.879 ± 0.057	0.747 ± 0.037	0.868 ± 0.041	0.892 ± 0.024	0.787 ± 0.069	0.872 ± 0.047
Fasting Insulin mU/l				3.3 ± 1.3	4.5 ± 1.3	4.4 ± 1.8	10.5 ± 3.8	4.5 ± 1.3	3.9 ± 1.6
Fasting Insulin/glucose				3.9 ± 1.4	5.3 ± 1.6	5.2 ± 2.1	11.7 ± 4.7	5.3 ± 1.6	4.6 ± 1.9
<sup>13</sup> C-dARF	51.8 ± 7.3	51.6 ± 6.6	50.3 ± 6.4	50.4 ± 6.1	49.9 ± 2.5	50.6 ± 5.2	45.3 ± 5	50.7 ± 4.7	50.5 ± 5.4

Values are means ± SD. LIPOX, Lipid Oxidation study; F, females; M, males; BMI, body mass index; RMR, resting metabolic rate; VO<sub>2</sub>peak, peak oxygen consumption; NPRQ, non-protein respiratory quotient.

## 2.5. Sample analysis

The details on the isotope ratio mass spectrometry analyses can be found in previous studies from our laboratories.<sup>7,8</sup> Briefly, the ratio of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> to <sup>12</sup>CO<sub>2</sub> in breath from the Votruba et al.<sup>7</sup> and Votruba et al.<sup>8</sup> studies was measured and analyzed in triplicates on a Delta-S isotope ratio mass spectrometer (Finnigan MAT, San Jose, CA) using a continuous flow inlet system developed at the Department of Nutritional Sciences at the University of Wisconsin-Madison.<sup>17</sup> For LIPOX and the two bed rest studies, a continuous flow system connected to GV Instruments Isoprime was used. The <sup>18</sup>O enrichments in urinary water were measured by CO<sub>2</sub> equilibration in quadruplicates in a continuous-flow isotope ratio mass spectrometer consisting of the above-cited Finnigan MAT Delta-S [Votruba et al.<sup>7</sup> and Votruba et al.<sup>8</sup>]. For the Bergouignan et al.<sup>10</sup> and LIPOX studies, H<sub>2</sub><sup>18</sup>O was reduced to CO by carbon reduction at 1400 °C in an elemental analyzer (Flash HT; ThermoFisher Germany) coupled to a Delta-V isotope ratio mass spectrometer in Strasbourg, and isotopic abundances were measured in quintuplicate. All enrichments were expressed against International Atomic Energy Agency standards.

## 2.6. Calculations

Recoveries of [1-<sup>13</sup>C]acetate, [1-<sup>13</sup>C]oleic acid, or [1-<sup>13</sup>C]palmitic acid were calculated as the instantaneous recovery of <sup>13</sup>C in expired CO<sub>2</sub> per hour, expressed as a percentage of the dose and as previously described.<sup>7–10</sup> Cumulative recovery was calculated using the trapezoid rule. Cumulated acetate recoveries were further

extrapolated to infinity.<sup>7–10</sup> Corrected fatty acid oxidation rates were calculated by dividing the cumulated fatty acid recovery by the cumulated acetate recovery extrapolated to infinity times 100.

## 2.7. Data organization and statistical analysis

We first considered the results from the subjects in resting conditions, i.e., the control (rest) tests from all the studies. A one way ANOVA was used on the studies focusing on lean subjects to test whether the dARF differs according to sex and study. Since no differences in dARF were noted between studies ( $F = 0.18$ ,  $P = 0.94$ ) and between sex ( $F = 0.02$ ,  $P = 0.89$ ), we combined data from all lean subjects. During all the following analyses, two groups were accordingly compared: lean subjects and LIPOX overweight subjects. First, the kinetics of the instantaneous and cumulative acetate percentage recoveries were analyzed by a MANOVA with time as repeated measurement, subject as random effect and group (overweight vs. lean) as main effect. The between subject CV was calculated for each group. A  $t$ -test was used to test if dARF differed between overweight and lean subjects and simple linear regression analyses performed on all lean and overweight subjects were used to test if physiological determinants explain the inter-individual variability of dARF among subjects. We then investigated the influence of different methods to calculate the dARF on final fatty acid oxidation rates in the overweight group, as previously done in lean subjects.<sup>5</sup> The objective was to study the variability in estimated dietary fat oxidation when individual, overweight subjects' mean or lean subjects' mean dARFs which was similar to that found by Bergouignan et al.<sup>5</sup> were used. The corresponding corrected fatty

**Table 2**  
Procedure description of the studies.

	Fasting duration	Rest during procedure	Nutrition	Total duration	Prior days conditions
Lipox	Overnight fast	Quietly in bed rest position	Labelled acetate in breakfast at time 0, lunch at time 4- hour post-dose.	8 h	3 Days of standardized meals with no structured physical activity for 36 h
Bergouignan <sup>9</sup>	Overnight fast	Quietly in bed rest position	Labelled acetate in breakfast at time 0, lunch at time 5- hours post-dose.	7 h	3 Days of standardized meals with no structured physical activity for 36 h
Bergouignan <sup>10</sup>	Overnight fast	Quietly in bed rest position	Labelled acetate in breakfast at time 0, lunch at time 5- hour post-dose.	10 h	3 Days of standardized meals with no structured physical activity for 36 h
Votruba <sup>7</sup>	Overnight fast	Quietly sitting upright	Labelled acetate in breakfast at time 0, lunch at time 4- hour post-dose.	8 h	2 Days of standardized meals with no structured physical activity
Votruba <sup>8</sup>	Overnight fast	Quietly sitting upright	Labelled acetate in breakfast at time 0, lunch at time 4- hour post-dose.	10 h	2 days of standardized meals with no structured physical activity

acid oxidation rates were identified as  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHT}}$ ,  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHTmean}}$  and  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{LEANmean}}$  respectively. The differences in calculated oxidation rates were compared using repeated measures ANOVA followed by the Bonferroni post hoc test.

In a third analysis, we determined the effect of physical activity interventions on the dARF and on the estimated dietary lipid oxidation rates. The analyses included subjects from Bergouignan et al.,<sup>9</sup> Bergouignan et al.,<sup>10</sup> LIPOX and Votruba et al.<sup>8</sup> studies. Dietary lipid percentage recoveries corrected by individual dARF were not available for the Votruba et al.<sup>8</sup> study after physical activity intervention. The effect of the physical activity intervention between groups was determined by a multiple analysis of variance (MANOVA) with time as repeated measure (before vs. after intervention), subject as random effects and group (overweight vs. lean) as main effect and by paired *t*-test within the same group. Because we did not observe an effect of the physical activity modifications on the dARF ( $t = 0.40$ ;  $P = 0.70$ ) in overweight subjects, we calculated the within-subject CV in the overweight group.

All data are represented as mean  $\pm$  SEM, and the level of significance was set as  $P < 0.05$ . All statistics were performed using SAS Enterprise Guide 3.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA).

### 3. Results

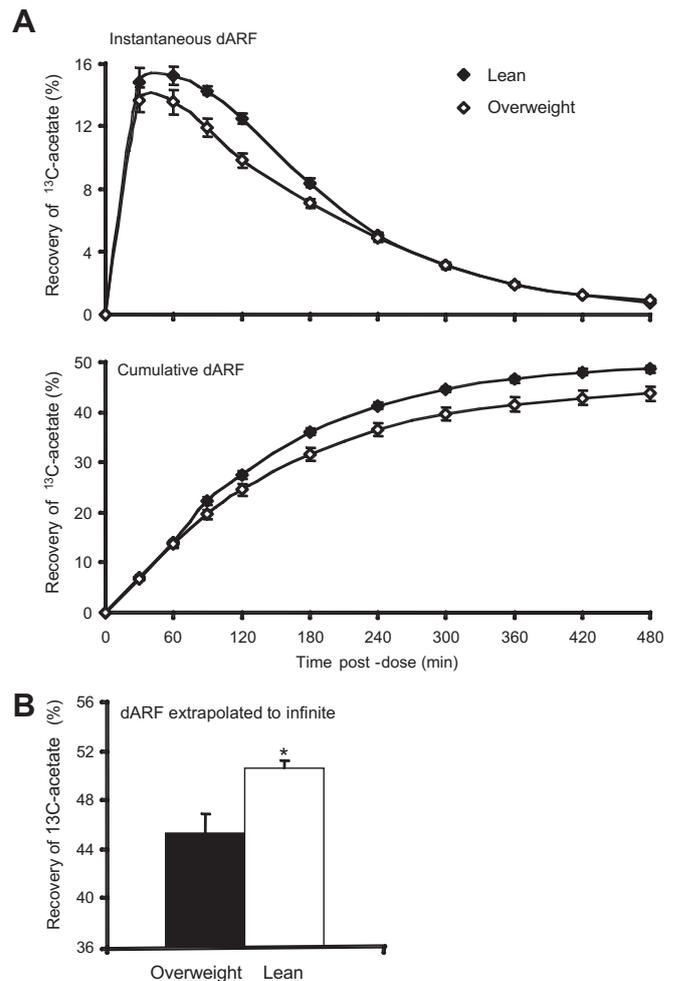
#### 3.1. Lean vs overweight dARF at rest prior intervention on physical activity

Fig. 1A depicts the instantaneous and cumulative acetate percentage dose recoveries for the overweight and lean subjects. We observed a significant difference in the kinetics of both instantaneous (group: overweight vs. lean:  $F = 10.41$ ,  $P = 0.001$ ; group  $\times$  time interaction:  $F = 1.40$ ,  $P = 0.185$ ) and cumulative (group:  $F = 5.99$ ,  $P = 0.014$ ; group  $\times$  time interaction:  $F = 3.97$ ,  $P < 0.0001$ ) acetate percentage recoveries between the overweight and the lean groups.

For lean subjects, the average dARF extrapolated to infinite was  $50.6 \pm 0.6\%$  ( $n = 70$ ) at rest, ranging between 39.5 and 63.8% with a CV of 10.2%. In overweight subjects, the average dARF was  $45.3 \pm 1.5\%$  ( $n = 11$ ), ranging between 36.7 and 50.2% with a CV of 11.0%. dARF differed significantly between overweight and lean subjects ( $F = 10.0$ ,  $P = 0.002$ ) with a difference of 5.2% dose recovery representing 11.6% of the overweight mean dARF (Fig. 1B). Correlation analyses showed that the variability of dARF was not explained by age, BMI, NPRQ, FFM, RMR, RMR adjusted for FFM,  $\text{VO}_2$  peak nor  $\text{VO}_2$  peak normalized for body mass (Table 3). dARF correlated negatively with the percentage of fat mass (Table 3). We also observed a significant and negative correlation between dARF and both fasting insulin and fasting insulin to glucose ratio (Table 3).

#### 3.2. Effect of overweight individual, overweight mean or lean mean dARF use on the dietary fat oxidation and its variability in the overweight subjects (Fig. 2)

The mean dARF corrected dietary fatty acid oxidation was  $38.2 \pm 1.4\%$ ,  $37.7 \pm 1.8\%$  and  $33.8 \pm 1.6\%$  dose recovery for  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHT}}$ ,  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHTmean}}$  and  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{LEANmean}}$ , respectively. The CV was 11.7% for the  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHT}}$  but 15.4% for both  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHTmean}}$  and  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{LEANmean}}$ . Applying the lean subjects' dARF to correct  $^{13}\text{C}\text{-FA}$  oxidation generated a significant 12% underestimation of dietary fatty acid oxidation in overweight participants. Post hoc tests indeed showed a significant difference between  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHT}}$  vs.  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{LEANmean}}$  ( $-4.4 \pm 1.2\%$ ;  $t = -4.2$ ;  $P = 0.001$ ) and  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHTmean}}$  vs.  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{LEANmean}}$  ( $-3.9 \pm 0.2\%$ ;  $t = -3.71$ ;  $P = 0.002$ ). Although the variability in  $^{13}\text{C}\text{-FA}$  oxidation increased 1.3 fold when using the mean overweight dARF, no significant difference



**Fig. 1.** Kinetics of instantaneous and cumulative (1A) acetate percentage dose recoveries in overweight and lean groups. Multiple ANOVA performed until 420 min post-dose, the last common point between all the studies, showed a significant difference in the kinetics of both instantaneous (group: overweight vs. lean:  $F = 10.41$ ,  $P = 0.001$ ; group  $\times$  time interaction:  $F = 1.40$ ,  $P = 0.185$ ) and cumulative (group:  $F = 5.99$ ,  $P = 0.014$ ; group  $\times$  time interaction:  $F = 3.97$ ,  $P < 0.0001$ ) acetate percentage recoveries between the overweight and the lean groups. (1B) represents the dietary acetate percentage between overweight and lean subjects before and after physical activity interventions on the physical activity. Dietary acetate recovery factor was significantly different between overweight and lean subjects (overweight:  $45.3 \pm 1.5$ ; lean  $50.6 \pm 0.6$ ;  $F = 10.01$ ,  $P = 0.002$ ).

between  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHT}}$  and  $^{13}\text{C}\text{-FA}_{\text{OVERWEIGHTmean}}$  calculations was noted ( $-0.5 \pm 1.3\%$ ;  $t = -0.5$ ;  $P = 0.7$ ).

#### 3.3. Effect of chronic interventions on physical activity on dARF and the related dietary fat oxidation rates

The effect of physical activity interventions on dARF and the related dietary oxidation rates are summarized in Table 4. In overweight subjects, the post training average dARF was  $46.4 \pm 2.4\%$ , ranging from 31.5% to 60.1%. Physical activity intervention had no effect in overweight subjects dARF with an average difference between before and after exercise training of  $1.1 \pm 2.7\%$  ( $t = 0.4$ ,  $P = 0.7$ ). The resulting within-subject CV was 6.5%. The difference in dARF between overweight and lean subjects remained significant ( $F = 12.0$ ,  $P = 0.001$ , Fig. 3). The between subject CV was 17.0% after exercise training which is 1.4-fold higher than what was observed prior training. The  $^{13}\text{C}\text{-FA}$  percentage recoveries corrected by either

**Table 3**  
Determinants of dARF.

	r <sup>2</sup>	P value
Age, yr	0.02	0.25
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.03	0.10
Fat mass, kg	0.08	0.01*
Fat mass, %	0.10	0.00*
RMR, MJ/d	0.00	0.89
RMRFFM, MJ/d	0.00	0.46
NPQR	0.02	0.22
VO <sub>2</sub> max, L/min	0.00	0.68
VO <sub>2</sub> max, mL/kg/min	0.03	0.14
Fasting insulin, mU/L <sup>a</sup>	0.06	0.04*
Fasting insulin/glucose <sup>a</sup>	0.08	0.02*
Fasting NEFA <sup>b</sup>	0.02	0.40
Fasting TG <sup>c</sup>	0.30	0.00*

BMI: body mass index, RMR: resting metabolic rate, RMRFFM: RMR adjusted for fat free-free mass, NPQR: non proteic respiratory quotient, TG: triglyceride, NEFA: non esterified fatty acid. \* $P < 0.05$ . Regressions were used on 81 subjects.

<sup>a</sup> Regressions used on  $n = 67$  from Lipox, Bergouignan et al.<sup>9</sup> and Bergouignan et al.<sup>10</sup> studies.

<sup>b</sup> Regressions used on  $n = 52$  from Lipox and Bergouignan et al.<sup>10</sup> studies.

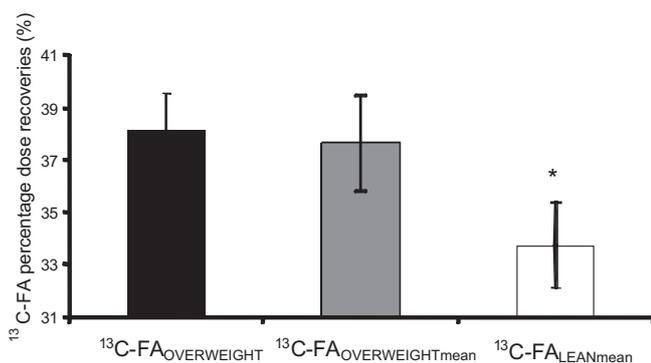
<sup>c</sup> Regression used on  $n = 36$  from Lipox study. Few data are missing from studies because of differences in protocols' objectives.

the overweight individual dARF ( $37.3 \pm 2.4\%$ ,  $t = -0.3$ ,  $P = 0.8$ ) or by the overweight subjects mean dARF ( $37.1 \pm 3.3\%$ ,  $t = -0.1$ ,  $P = 0.9$ ) were not modified by the interventions on physical activity.

## 4. Discussion

### 4.1. Overweight vs. lean ARF

Since the introduction of the acetate correction factor by Sidossis et al.,<sup>3</sup> estimations of <sup>13</sup>C-derived plasma-fatty acid oxidation are corrected for the sequestration of the tracer in the TCA cycle and in the bicarbonate pool. Although the characteristics of ARF measured under infusion conditions to correct plasma fat oxidation has been widely studied, the variation and the reproducibility of the dietary ARF have not been yet fully investigated. We previously showed that a unique dARF can be applied in lean subjects. However, whether the same dARF, another unique dARF or an individual dARF has to be used to correct fatty acid oxidation



**Fig. 2.** [<sup>13</sup>C]fatty acid percentage dose recoveries corrected for label sequestration by overweight individual (<sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHT</sub>), overweight mean (<sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHTmean</sub>) and lean mean (<sup>13</sup>C-FA<sub>LEANmean</sub>) acetate recovery factor before and after physical activity intervention in the overweight group. The mean dietary lipid oxidations are  $38.2 \pm 1.4$ ,  $37.7 \pm 1.8$  and  $33.8 \pm 1.6$  for <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHT</sub>, <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHTmean</sub> and <sup>13</sup>C-FA<sub>LEANmean</sub> respectively. A repeated measure ANOVA showed a significant difference between the three methods of corrections ( $F = 10.45$ ;  $P = 0.001$ ) and post hoc analyses showed a significant difference between <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHT</sub> vs. <sup>13</sup>C-FA<sub>LEANmean</sub> ( $P = 0.001$ ) and <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHTmean</sub> vs. <sup>13</sup>C-FA<sub>LEANmean</sub> ( $P = 0.002$ ) but not between <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHT</sub> and <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHTmean</sub> ( $P = 0.648$ ).

for labelled carbon sequestration in the organism of overweight insulin resistant individuals still needs to be determined.

In this present study, we compiled data from five distinct studies, in which we measured the exogenous [<sup>13</sup>C]ARF, and we found an average dARF of  $45.3 \pm 1.5\%$  in overweight subjects that was significantly lower than the  $50.6 \pm 0.6\%$  observed in lean subjects.

The reduction in dARF in overweight subjects is likely due to enhanced metabolic pathways where the labelled carbon can be lost due to either a greater dispersion into the bicarbonate pool or lost via isotopic exchange reactions in the TCA cycle. Acetate is immediately converted into acetyl coenzyme A (acetyl-CoA), and it is assumed that almost 100% of the labelled [<sup>13</sup>C] acetyl-CoA will enter the TCA cycle.<sup>18</sup> Under normal resting conditions, only a fraction of the infused [<sup>13</sup>C]acetate is recovered as <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> in breath, indicating that part of the <sup>13</sup>C label is lost in the TCA cycle i.e. formation of glutamate and glutamine and in lower quantity in phosphoenolpyruvate (PEP), and eventually glucose and lactate, in exchange for an unlabeled oxaloacetate (OAA) from gluconeogenic precursors,<sup>2</sup> or buffered within the bicarbonate pool. Thus, the extent of underestimation of the true rate of oxidation depends on the rate of the TCA cycle in relation to the rate of exchange reactions<sup>2</sup> and the dilution in the bicarbonate pool. The kinetics of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> suggest that the differences in dARF between overweight and lean subjects are unlikely to be due to differences in bicarbonate pool sizes (data not shown). A review combining 34 human bicarbonate studies involving 480 subjects and investigating the variability in recovery of labelled CO<sub>2</sub> after administration of [<sup>13</sup>C]bicarbonate or [<sup>14</sup>C]bicarbonate, found no significant differences in <sup>14</sup>C and <sup>13</sup>C recovery between obese and lean subjects.<sup>19</sup> On the other hand, in animals, there is evidence for cytosolic activation of acetate, especially in the liver, leading to the formation of cytosolic (lipogenic) acetyl-CoA pool.<sup>20</sup> Thus, some labelled acetate goes into endogenous cholesterol synthesis<sup>21,22</sup> by the condensation of two acetyl-coA molecules into acetoacetyl-coA and then jointly with a third acetyl-coA molecule to form HMG-coA or into fatty acids formation. Oral <sup>13</sup>C-acetate was shown to label fatty acids and cholesterol 3- to 4-fold higher than IV <sup>13</sup>C-acetate<sup>21</sup> and is higher during fasting<sup>22</sup> which is not the case of our subjects. Thus, fatty acids and cholesterol synthesis in our experiment' conditions represents a minor way of loss of label.

The flux of the TCA cycle was shown to be influenced by metabolic disorders due to obesity and diabetes.<sup>4,6</sup> Schrauwen et al.<sup>6</sup> hypothesized that a reduced TCA flux occurs in type 2 diabetes mellitus. Further, when skeletal muscle mitochondrial TCA activity was accelerated during exercise, iARF was found to be the highest in lean healthy individuals,<sup>4</sup> followed by obese than type 2 diabetic patients.<sup>23</sup> At rest, Blaak et al.<sup>24</sup> found that iARF was significantly lower in obese type 2 diabetic muscle compared to obese healthy controls muscle. Furthermore, the  $\beta$ -adrenergic infusion stimulation-induced increase in iARF was significantly blunted in obese type 2 diabetes. In addition, a mismatch between the rate of  $\beta$ -oxidation showed by increased levels of acyl-carnitines ( $\beta$ -oxidation intermediates)<sup>25</sup> and the rate of TCA was found to explain the incomplete oxidation in obese and diabetic myotubes.<sup>26</sup> Recently, using <sup>13</sup>C magnetic resonance, Befroy et al.<sup>27</sup> assessed rates of substrates oxidation in muscle between lean insulin resistant offspring of type 2 diabetic patients ( $n = 7$ ) and insulin sensitive control subjects ( $n = 12$ ) by monitoring the incorporation of <sup>13</sup>C label into C<sub>4</sub> glutamate during (2-<sup>13</sup>C)acetate infusion. They found that rates of muscle mitochondrial substrate oxidation were decreased in lean, insulin resistant offspring subjects. Taking these results together and the lower dARF we found in our overweight insulin resistant subjects, we can extend the hypothesis of Schrauwen et al.<sup>6</sup> for reduction in TCA flux in type

**Table 4**

Effect of physical activity interventions on acetate recovery factor and the related dietary fat oxidation rates in overweight subjects.

	Before intervention	After intervention	Difference between after and before intervention	P Value of <i>t</i> -test
<sup>13</sup> C-ARF	45.3 ± 1.5 (36.7–50.2)	46.4 ± 2.4 (31.5–60.1)	1.1 ± 2.7 (–18.6 to 13.9)	0.70
<sup>13</sup> C-FA	17.1 ± 0.8 (14.1–22.9)	17.3 ± 1.4 (11.3–24.7)	0.2 ± 1.8 (–9.9 to 8.0)	0.93
<sup>13</sup> C-FA <sub>OVERWEIGHT</sub>	38.2 ± 1.4 (31.6–46.3)	37.3 ± 2.4 (27.7–49.7)	–0.9 ± 3.0 (–18.7 to 10.7)	0.77
<sup>13</sup> C-FA <sub>OVERWEIGHT</sub> mean	37.7 ± 1.8 (31.1–50.6)	37.1 ± 3.3 (24.4–53.1)	–0.5 ± 3.9 (–22.6 to 16.5)	0.89
<sup>13</sup> C-FA <sub>LEAN</sub> mean	33.8 ± 1.6 (27.8–45.4)	33.8 ± 3.0 (22.2–48.4)	–0.0 ± 3.6 (–19.8 to 15.5)	0.99

Values are means ± SEM (minimum/maximum is in the parentheses). <sup>13</sup>C-ARF, [<sup>1-13</sup>C]acetate recovery factor calculated by extrapolation to infinite of the cumulative acetate % recovery; <sup>13</sup>C-FA, uncorrected dietary [<sup>1-13</sup>C]fatty acid %recovery, <sup>13</sup>CFA<sub>OVERWEIGHT</sub>, dietary [<sup>1-13</sup>C]fatty acid %recovery corrected by individual overweight <sup>13</sup>C-ARF; <sup>13</sup>C-FA<sub>OVERWEIGHT</sub>mean, dietary [<sup>1-13</sup>C]fatty acid %recovery corrected by overweight subjects' mean <sup>13</sup>C-ARF; <sup>13</sup>C-FA<sub>LEAN</sub>mean, dietary [<sup>1-13</sup>C]fatty acid %recovery corrected by lean subjects' mean ARF.

2 diabetes mellitus to a reduction in TCA flux in overweight insulin resistant subjects.

In healthy subjects, an increase in insulin concentration might decrease the rate of glycolytic pathway in relation to the TCA cycle, resulting in a higher acetate recovery.<sup>2</sup> However, in the light of significant negative correlations observed between dARF in overweight insulin resistant subjects and indexes of insulin resistance i. e. fasting insulin and fasting insulin to glucose ratio, we found an impaired effect of high insulin concentrations on TCA cycle in overweight insulin resistant subjects. Furthermore, dARF correlated negatively with percentage body fat. A similar negative correlation was observed by Schrauwen et al.<sup>4</sup> infused ARF (iARF). Mitochondrial function could potentially become impaired as a consequence of insulin resistance. Gaster et al.<sup>26</sup> found that a reduced TCA flux does not per se induce insulin resistance. However, it is possible that the decrease in TCA cycle flux observed in overweight insulin resistant subjects may occur as a cause, rather than a consequence, of insulin resistance. Indeed, an inherited defect in mitochondrial biogenesis or an acquired defect in mitochondrial activity due to age or sedentary lifestyle might lead to impaired lipid oxidation, predisposing individuals to accumulation of intramyocellular fatty acids metabolites.<sup>27,28</sup> Increases in concentrations of fatty-acyl CoA and diacylglycerol impairs insulin signaling and causes insulin resistance.<sup>29,30</sup> In that study, the reduction in dARF is associated with adiposity and insulin

resistance but it is only correlative data. Further studies are warranted to discern the primary cause of the decrease in TCA cycle flux in overweight insulin resistant subjects.

#### 4.2. dARF vs. iARF in overweight subjects

The average dARF observed in the overweight group is twofold higher than iARF reported for obese subjects. Indeed, after 120 min of tracer infusion, Schrauwen et al.<sup>4</sup> reported an iARF of 22.9 ± 0.5% in a compilation study involving 31 obese subjects and Van Aggel-Leijssen<sup>31</sup> a iARF of 25.4 ± 2.2% in 21 individuals. Of note, whereas Schrauwen et al.<sup>4</sup> and Van Aggel-Leijssen et al.<sup>31</sup> employed the [1, 2-<sup>13</sup>C]acetate, we used the [<sup>1-13</sup>C]acetate. The difference in the acetate-labeling pattern partly explains the difference between dARF and iARF values, as previously discussed.<sup>5</sup> The lower values of iARF may also be related to the shorter infusion time (2 h) compared to the 8 h–11.5 h of measure under ingestion conditions.

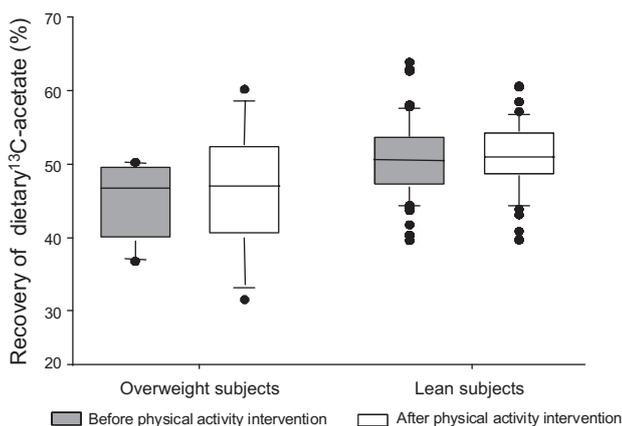
Effects of a lower dARF in overweight and calculations methods on fatty acid oxidation.

Using the lean subjects 51% dARF suggested by Bergouignan et al.<sup>5</sup> in overweight subjects resulted in an average underestimation of 11.5% of the tracer-derived fatty acid oxidation rates. This is an important effect because it is comparable to the reported differences in fat oxidation. For example, Votruba et al.<sup>8</sup> reported an increase in label recovery of 5–15% between exercise and rest conditions. Bergouignan et al.<sup>9,10</sup> observed decreases in fat oxidation of 11 and 8% when subjects were placed at bed rest.

According to Bergouignan et al. (2), we further tested how using individual or overweight average dARF affected the dietary lipid oxidation rates and their variabilities. As observed for lean subjects, no effects were observed as the average percentage recovery of <sup>13</sup>C-FA corrected by either individual or overweight mean acetate recovery factor were not significantly different (within 1%). Using a mean dARF for the overweight group leads to a variability in individual fatty acid oxidation < 12%. Bergouignan et al.<sup>5</sup> reported a difference < 10% in lean subjects between the dietary fatty acid oxidations corrected by the individual dARF and those corrected by an average lean group recovery factor whereas Schrauwen et al.<sup>32</sup> reported a difference of >30% for iARF. Such difference might be attributed to the assumed buffering digestion effect reducing the inter-individual differences resulting in a lower variability for dietary acetate and lipid metabolism compared to plasma acetate and lipids.

#### 4.3. Physical activity intervention effect

The present study also analyzes the effect of physical activity intervention on dARF in overweight subjects. No significant difference was found between before and after the chronic exercise training. However, exercise training increased the between subject coefficient of variability of dARF among overweight subjects. Insulin sensitivity might partly contribute to this observation. The larger variability in fasting insulin due to differences in



**Fig. 3.** Box plot representation of the variability of the %recoveries of [<sup>1-13</sup>C]acetate between overweight and lean subjects before and after the interventions on the physical activity. The box plot represents the median of these data, the 25th and 75th percentiles at each side of the box, and the 10th and 90th percentiles at the extremes, and the black points are the values above and below the 90th and 10th respectively. Dietary acetate recovery factor was significantly different between overweight and lean subjects before (overweight: 45.3 ± 1.5; lean 50.6 ± 0.6; *F* = 10.01, *P* = 0.002) and after the intervention (overweight: 46.4 ± 2.4; lean 51.1 ± 0.6; *F* = 7.24, *P* = 0.009). The physical activity intervention had no effect in among groups (group: overweight vs. lean: *F* = 11.97, *P* = 0.001; Time: before vs. after: *F* = 0.65, *P* = 0.422; Time × group interaction: *F* = 0.10, *P* = 0.754).

the overweight subjects response to training might contribute to the larger variability in dARF recovery after training. Thus, even if our results are in accordance with Bergouignan et al.,<sup>5</sup> special attention should be paid in using a standard dARF during intervention studies in overweight insulin resistant subjects, especially in studies looking at determinants of dietary fat oxidations.

One limitation of our study is the relatively small sample size of the overweight insulin resistant group. If the present study clearly shows that dARF is lower in overweight than in lean subjects (with a posteriori power calculation of 92.4%), further studies are clearly needed in subjects presenting a larger range of obesity and insulin resistance degrees. Nevertheless, based on the above review of the literature convincingly showing that the TCA flux is lower in insulin resistant type 2 diabetes patients, such studies will likely confirm our results. They will be important, however, in determining whether or not an average dARF can be used independently of obesity and insulin resistance degrees. Although we found no difference when using individual or overweight mean dARF of 45.3 to correct for overweight fatty acid oxidation, the small number of subjects and the increased between subjects variability observed after exercise training suggest that special caution should be taken in using the average overweight dARF value from the present study to other experimental settings.

In conclusion, we showed that dARF is lower in overweight insulin-resistant individuals compared to lean individuals. Using a dARF derived from lean subjects for measuring dietary fat oxidation in overweight/obese insulin resistant subjects will result in significant underestimation of the tracer-derived oxidation rates. Before further studies are conducted on a larger scale of obesity and insulin resistance degrees, we recommend to measure individual dARF in subjects presenting metabolic disorders.

#### Conflict of interest statement

None of the authors had a personal or financial conflict of interest.

#### Statement of authorship

The authors' responsibilities were as follows: CS and SB: design of LIPOX study, provide funding and analysis of data and writing the manuscript. AE and IM collection and analysis of data and writing this manuscript. AB, collection and analysis of data. CP, collection of data. CV analysis of LIPOX VO<sub>2</sub> data. DAS collection of data and drafting the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

#### Acknowledgements

We are grateful for the outstanding contributions of all the volunteers who committed themselves to the success of these studies. The LIPOX study was sponsored by a National Program in Human Nutrition (INSERM and INRA), the Fondation Coeur et Artères, the fondation Louis D. and the Hôpitaux Universitaire de Strasbourg (API 2005 – HUS n°3493) (France). E. ANTOUN was funded by a presidential grant from the university Louis Pasteur Strasbourg (France) and by the Fondation pour la Recherche Médicale.

#### References

1. Pouteau E, Maugere P, Darmaun D, Marchini JS, Piloquet H, Dumon H, et al. Role of glucose and glutamine synthesis in the differential recovery of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> from infused [<sup>2-13</sup>C] versus [<sup>1-13</sup>C]acetate. *Metabolism* 1998;**47**:549–54.
2. Sidossis LS, Coggan AR, Gastaldelli A, Wolfe RR. Pathway of free fatty acid oxidation in human subjects. Implications for tracer studies. *J Clin Invest* 1995;**95**:278–84.
3. Sidossis LS, Coggan AR, Gastaldelli A, Wolfe RR. A new correction factor for use in tracer estimations of plasma fatty acid oxidation. *Am J Physiol* 1995;**269**:E649–56.
4. Schrauwen P, Blaak EE, Van Aggel-Leijssen DP, Borghouts LB, Wagenmakers AJ. Determinants of the acetate recovery factor: implications for estimation of [<sup>13</sup>C]substrate oxidation. *Clin Sci (Lond)* 2000;**98**:587–92.
5. Bergouignan A, Schoeller DA, Votruba S, Simon C, Blanc S. The acetate recovery factor to correct tracer-derived dietary fat oxidation in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;**294**:E645–53.
6. Schrauwen P, Hesselink MK. Reduced tricarboxylic acid cycle flux in type 2 diabetes mellitus? *Diabetologia* 2008;**51**:1694–7.
7. Votruba SB, Zeddu SM, Schoeller DA. Validation of deuterium labeled fatty acids for the measurement of dietary fat oxidation: a method for measuring fat-oxidation in free-living subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;**25**:1240–5.
8. Votruba SB, Atkinson RL, Hirvonen MD, Schoeller DA. Prior exercise increases subsequent utilization of dietary fat. *Med Sci Sports Exerc* 2002;**34**:1757–65.
9. Bergouignan A, Schoeller DA, Normand S, Gauquelin-Koch G, Laville M, Shriver T, et al. Effect of physical inactivity on the oxidation of saturated and monounsaturated dietary Fatty acids: results of a randomized trial. *PLoS Clin Trials* 2006;**1**:e27.
10. Bergouignan A, Trudel G, Simon C, Chopard A, Schoeller DA, Momken I, et al. Physical inactivity differentially alters dietary oleate and palmitate trafficking. *Diabetes* 2008.
11. den Hoed M, Hesselink MK, van Kranenburg GP, Westerterp KR. Habitual physical activity in daily life correlates positively with markers for mitochondrial capacity. *J Appl Physiol* 2008;**105**:561–8.
12. Westerterp KR. Pattern and intensity of physical activity. *Nature* 2001;**410**:539.
13. Iqbal R, Rafique G, Badruddin S, Qureshi R, Gray-Donald K. Validating MOSPA questionnaire for measuring physical activity in Pakistani women. *Nutr J* 2006;**5**:18.
14. Rothney MP, Schaefer EV, Neumann MM, Choi L, Chen KY. Validity of physical activity intensity predictions by ActiGraph, Actical, and RT3 accelerometers. *Obes (Silver Spring)* 2008;**16**:1946–52.
15. Crouter SE, Churilla JR, Bassett Jr DR. Accuracy of the Actiheart for the assessment of energy expenditure in adults. *Eur J Clin Nutr* 2008;**62**:704–11.
16. Daussin FN, Zoll J, Ponsot E, Dufour SP, Doutrelau S, Lonsdorfer E, et al. Training at high exercise intensity promotes qualitative adaptations of mitochondrial function in human skeletal muscle. *J Appl Physiol* 2008;**104**:1436–41.
17. Schoeller DA, Luke AH. Rapid 18O analysis of CO<sub>2</sub> samples by continuous-flow isotope ratio mass spectrometry. *J Mass Spectrom* 1997;**32**:1332–6.
18. Mion CM, Hegstrom RM, Boen ST, Scribner BH. Substitution of sodium acetate for sodium bicarbonate in the bath fluid for hemodialysis. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1964;**10**:110–5.
19. Leijssen DP, Elia M. Recovery of <sup>13</sup>CO<sub>2</sub> and <sup>14</sup>CO<sub>2</sub> in human bicarbonate studies: a critical review with original data. *Clin Sci (Lond)* 1996;**91**:665–77.
20. Zambell KL, Fitch MD, Fleming SE. Acetate and butyrate are the major substrates for de novo lipogenesis in rat colonic epithelial cells. *J Nutr* 2003;**133**:3509–15.
21. Faix D, Neese R, Kletke C, Wolden S, Cesar D, Coutlangus M, et al. Quantification of menstrual and diurnal periodicities in rates of cholesterol and fat synthesis in humans. *J Lipid Res* 1993;**34**:2063–75.
22. Neese RA, Faix D, Kletke C, Wu K, Wang AC, Shackleton CH, et al. Measurement of endogenous synthesis of plasma cholesterol in rats and humans using MIDA. *Am J Physiol* 1993;**264**:E136–47.
23. Mensink M, Blaak EE, van Baak MA, Wagenmakers AJ, Saris WH. Plasma free fatty acid uptake and oxidation are already diminished in subjects at high risk for developing type 2 diabetes. *Diabetes* 2001;**50**:2548–54.
24. Blaak EE, Wagenmakers AJ, Glatz JF, Wolffenbuttel BH, Kemerink GJ, Langenberg CJ, et al. Plasma FFA utilization and fatty acid-binding protein content are diminished in type 2 diabetic muscle. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;**279**:E146–54.
25. Koves TR, Ussher JR, Noland RC, Slentz D, Mosedale M, Ilkayeva O, et al. Mitochondrial overload and incomplete fatty acid oxidation contribute to skeletal muscle insulin resistance. *Cell Metab* 2008;**7**:45–56.
26. Gaster M. Reduced lipid oxidation in myotubes established from obese and type 2 diabetic subjects. *Biochem Biophys Res Commun* 2009;**382**:766–70.
27. Befroy DE, Petersen KF, Dufour S, Mason GF, de Graaf RA, Rothman DL, et al. Impaired mitochondrial substrate oxidation in muscle of insulin-resistant offspring of type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2007;**56**:1376–81.
28. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL, et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science* 2003;**300**:1140–2.
29. Morino K, Petersen KF, Shulman GI. Molecular mechanisms of insulin resistance in humans and their potential links with mitochondrial dysfunction. *Diabetes* 2006;**55**(Suppl. 2):S9–15.
30. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IκappaB-α. *Diabetes* 2002;**51**:2005–11.
31. van Aggel-Leijssen DP, Saris WH, Wagenmakers AJ, Hul GB, van Baak MA. The effect of low-intensity exercise training on fat metabolism of obese women. *Obes Res* 2001;**9**:86–96.
32. Schrauwen P, van Aggel-Leijssen DP, van Marken Lichtenbelt WD, van Baak MA, Gijsen AP, Wagenmakers AJ. Validation of the [<sup>1,2-13</sup>C]acetate recovery factor for correction of [<sup>U-13</sup>C]palmitate oxidation rates in humans. *J Physiol* 1998;**513**(Pt1):215–23.

## Résumés de la thèse en français et en anglais

Une mesure précise de l'activité physique en conditions de vie libre est nécessaire pour une meilleure compréhension de ses relations avec la santé. Le premier objectif de ce travail thèse a été de valider l'Actiheart (qui combine la mesure de la fréquence cardiaque et du mouvement par accélérométrie) par rapport à l'eau doublement marquée (EDM). Nous montrons un bon niveau de concordance entre la dépense énergétique liée à l'activité physique (DEAP) estimée par l'Actiheart et l'EDM. Une individualisation de la relation entre la fréquence cardiaque et de la DEAP par un test d'effort est nécessaire pour une estimation fiable de la DEAP au niveau individuel et pour évaluer des changements de DEAP tels qu'induits par une intervention. En laboratoire, nous montrons que la précision de l'Actiheart est activité dépendante. Ceci nécessite la mise en place de leur reconnaissance par de nouveaux capteurs et modèles mathématiques. L'adiponectine est une hormone du tissu adipeux qui a un rôle dans le métabolisme énergétique et dont la sécrétion diminue avec l'obésité. Les effets de l'activité physique sont en revanche contradictoires dans la littérature. Le second objectif de ce travail a été d'évaluer l'effet de l'activité physique et d'une intervention avec contrôle du poids sur les taux plasmatiques d'adiponectine. Nous montrons que l'adiponectine totale et à haut poids moléculaire sont associées négativement à la variation du niveau d'activité physique. D'autres travaux sont cependant nécessaires pour comprendre les mécanismes qui sous-tendent cette modulation de l'adiponectine plasmatique qui ne semble pas liée à des variations de synthèse dans le tissu adipeux ou musculaire.

Accurate measurements of physical activity in free living are needed to establish what dose of physical activity is necessary for obtaining a specific health benefits. The first aim of this work was to validate the Actiheart (which combines heart rate and accelerometry sensors) with doubly labeled water (DLW). We show a good level of concordance between physical activity energy expenditure (PAEE) estimated by Actiheart and DLW. Individualization of the relationship between heart rate and PAEE by an incremental test is needed for an accurate estimate of the PAEE at the individual level and to evaluate changes induced by an intervention. In laboratory, we show that the accuracy of Actiheart is activity-dependent. This requires the establishment of their recognition from new sensors and mathematical models. Adiponectin, hormone secreted by adipose tissue, has a role in energy metabolism and its secretion decreases with obesity. However the effects of physical activity remain in contradiction in published studies. The second objective of this work was to evaluate the effect of physical activity and intervention with weight control on plasma adiponectin. We show that the total and high molecular weight adiponectin were negatively associated with modifications of the physical activity level. Further work is however necessary to understand the mechanisms underlying this modulation of plasma adiponectin which does not seem related to changes in synthesis in adipose tissue or muscle.