

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

EFFETS DE DIÈTES OBÉSOGÈNES ET DE NUTRACEUTIQUES SUR LES FONCTIONS DU MUSCLE
SQUELETTIQUE.

MÉMOIRE

PRÉSENTÉ

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DE LA MAÎTRISE EN KINANTHROPOLOGIE

PAR

YA OU

DÉCEMBRE 2018

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de ce mémoire se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.10-2015). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

AVANT GARDE

Je tiens tout d'abord à remercier M. David St-Pierre de m'avoir accueilli au sein du laboratoire et permis d'y réaliser ma mémoire.

Je remercie vivement monsieur Alain Steve Comtois et monsieur Francois Tournoux d'avoir accepté de lire et d'évaluer ce mémoire. Je remercie particulièrement M. Alain Steve Comtois et M. Gawayou Danialou, qui m'ont permis d'envisager l'utilisation du système de contractilité pour pouvoir réaliser mes expérimentations.

Je remercie chaleureusement ceux qui m'ont aidés dans les manip : l'équipe des biochimistes, Lilya Melbouci et Nickolas Auclair pour la formation sur le marquage des muscles; Denis Flipo pour la formation à la microscopie confocale; Normand Lapierre, pour l'attention et les soins portés aux animaux; Jocelyn Mercier, Lucianne Magri Tomaz, Fabio Santos Lira et tous les techniciens du département de biologie, ainsi que les techniciens en santé animal de l'UQAM. Enfin, un immense merci à Joseph Lupien Meilleur, avec qui j'ai passé de longues heures en salle de manipe pour la réalisation de notre projet: j'espère que vous garderez un aussi bon souvenir que moi de ce travail ensemble.

Ces deux ans de maîtrise m'ont également permis de découvrir l'enseignement à l'université en tant que monitrice. Merci à M. Antony Karelis et à M Gilles Gouspillou de m'avoir fait confiance et de m'avoir confié des cours diversifiés tout au long de ces deux années, en me laissant beaucoup de liberté.

Merci à mes amis, du labo ou d'ailleurs, pour les bons moments passés ensemble et pour les efforts que vous avez faits pour me distraire quand j'avais le nez dans mon mémoire. Vous vous reconnaitrez.

Merci enfin à ma famille pour les nombreuses discussions scientifiques-qui ont dû former mon esprit depuis mon plus jeune âge, l'aide technique et les relectures mais surtout, merci pour vos encouragements et votre soutien sans faille : merci à mon père, ma mère.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES FIGURES	V
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VIII
RÉSUMÉ	XI
INTRODUCTION	1
ÉNONCÉ DU PROBLÈME	2
OBJECTIF GÉNÉRAL	3
LIMITES	3
CHAPITRE I	5
REVUE DE LA LITTÉRATURE	5
1.1-OBÉSITÉ ET SÉDENTARITÉ AINSI QUE LEURS IMPACTS SUR LE MUSCLE	5
1.1.1-GÉNÉRALITÉ SUR L'OBÉSITÉ	5
1.1.2-IMPACT DE L'OBÉSITÉ SUR LES FONCTIONS MUSCULAIRES	6
1.1.3-APPROCHE ALIMENTAIRE À CETTE PROBLÉMATIQUE : LES POLYPHÉNOLS ONT UN EFFET THÉRAPEUTIQUE POUR LA MODULATION DES FONCTIONS MUSCULAIRES	6
1.2. L'ANATOMIE DES MUSCLES SQUELETTIQUE.	7
1.2.1-ORGANISATION MACROSCOPIQUE DU MUSCLE SQUELETTIQUE	7
1.2.2- PROTÉINES CONTRACTILES ET DE STRUCTURES	7
1.2.3 - CONTRACTION MUSCULAIRE	8
1.2.4- UNITÉS MOTRICES ET TYPES DE FIBRES	9
1.2.5 - MUSCLES SQUELETTIQUES ET MÉCANISME D'ATROPHIE	10
1.3. HOMÉOSTASIE D'UTILISATION ET D'ENTREPOSAGE D'ÉNERGIE DU MUSCLE SQUELETTIQUE	11
1.3.1- INGESTION DE LIPIDES ET LEUR TRANSPORT JUSQU'À LA CIRCULATION SANGUINE	11

1.3.2- ENTRÉ DES LIPIDES DANS LE MUSCLE.....	12
1.3.3- FORMATION DES GOUTTELETTES LIPIDIQUES DANS LE MUSCLE	13
1.3.4- LIPOLYSE DES GOUTTELETTES LIPIDIQUES MYOCYTAIRES	14
1.3.5- LES GOUTTELETTES LIPIDIQUES ET LEUR RELATION AVEC DIFFÉRENTES MALADIES	15
1.3.6- LE MÉTABOLISME DU GLUCOSE DANS LES MUSCLES COMME SUBSTRATS ÉNERGÉTIQUES AU REPOS ET À L'EXERCICE.....	16
1.4- LES MÉCANISMES POTENTIELS POUVANT ALTÉRER LA FONCTION CONTRACTILE DES MUSCLES EN RÉPONSE À L'OBÉSITÉ.....	17
1.4.1- LES PROCESSUS INFLAMMATOIRES DANS L'OBÉSITÉ : LES ADIPOKINES ET LES MUSCLES SQUELETTIQUES.	18
1.4.2- L'EFFET DE L'OBÉSITÉ SUR LES FONCTIONS CONTRACTILES DES MUSCLES SQUELETTIQUES.....	20
1.4.4- L'ACCUMULATION DE LIPIDES DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE	23
1.4.5- MODIFICATION DE L'EXPRESSION DES PROTEINES CONTRACTILES SARCOMERIQUES	24
1.5. EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION EN NUTRACEUTIQUES POUR PRÉVENIR LES DÉSORDRES MUSCULAIRES INDUITS PAR L'OBÉSITÉ.....	24
1.5.1- COMPOSITION DE LA BETTERAVE : POLYPHÉNOLS, NITRATE ET BÉTALAINÉ.....	24
1.5.3- POLYPHÉNOLS : MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES CONTRE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE.....	26
1.5.4 L'EFFET THÉRAPEUTIQUE DES POLYPHÉNOLS DANS LA BETTERAVE.	27
1.5.5 LES BÉNÉFICES DU NITRATE SUR LA PERFORMANCE PHYSIQUE.....	29
1.5.6 BÉTALAINÉ ET SES PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTS.....	31
CHAPITRE II.....	32
MÉTHODOLOGIE	32
2.1. ANIMAUX, DIÈTES ET PROCÉDURES	32
2.2. TEST DE CONTRACTILITÉ.....	34
2.3. PRÉPARATION DES TISSUS CONGELÉS POUR COUPE CRYOSTAT	35

2.4. HISTOLOGIE ET MORPHOLOGIE	35
2.5. TEST DE MICROSCOPIE À FLUORESCENCE	36
2.6. DYSLIPIDÉMIE : ANALYSE DES TRIGLYCÉRIDES ET CHOLESTÉROL TOTAL CIRCULANT	36
2.7. CONCENTRATION DE TRIGLYCÉRIDES DANS LE MUSCLE	37
2.8. QUANTIFICATION ET ANALYSES	37
2.9. STATISTIQUES.....	37
CHAPITRE III.....	38
RÉSULTATS	38
3.1. CROISSANCE, LA PRISE ALIMENTAIRE ET LA MASSE ADIPEUSE DES ANIMAUX.....	38
3.2. EFFETS DE LA DIÈTE SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE ET LA RÉSISTANCE À L'INSULINE.....	41
3.2.1 CHOLESTÉROL ET TRIGLYCÉRIDES PLASMATIQUES.....	41
3.2.2 TRIGLYCÉRIDES ET LES LIPIDES NEUTRES DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE.....	42
3.3.1 FORCE FRÉQUENCE ABSOLUE.....	44
3.3.2 FORCE-FRÉQUENCE SPÉCIFIQUE	45
3.3.3 FATIGUE MUSCULAIRE.....	46
3.3.4 RÉCUPÉRATION MUSCULAIRE.....	47
3.3.5 LONGUEUR, POIDS ET DENSITÉ MUSCULAIRE.....	48
3.6 TESTS DE CORRÉLATION	49
3.3.7 PHOTO DE SIRIUS RED ET D'H&E DU MUSCLE SOL.	50
CHAPITRE IV	53
DISCUSSION.....	53
4.1. EFFETS DES RÉGIMES OCCIDENTAUX SUR LA STRUCTURE ET LES PROPRIÉTÉS CONTRACTILES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.....	53

4.2. EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION À LA BETTERAVE SUR LA STRUCTURE ET LES PROPRIÉTÉS CONTRACTILES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.....	56
4.3. EFFETS DU RÉGIME SUR LA CROISSANCE, LA PRISE ALIMENTAIRE ET LA MASSE ADIPEUSE DES ANIMAUX.	58
4.4. EFFETS DU RÉGIME SUR DIFFÉRENTS PARAMÈTRES BIOLOGIQUES D'INTÉRÊTS.....	60
CHAPITRE V	62
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	62
ANNEXE	65
I . Composition de la diète Westernne.	65
II Composition de la poudre de betterave.....	66
III : Composition de la diète conventionnelle	67
BIBLIOGRAPHIE	68

LISTE DES FIGURES

Figure.1.1 : Anatomie du muscle squelettique au niveau macroscopique et microscopiques.....	9
Figure.1.2 : Formation et hydrolyse des gouttelettes lipidiques intramyocellulaires.....	15
Figure.1.3 : Stimulation ou inhibition de la glycolyse dans le muscle squelettique.....	17
Figure.1.4 : Mécanismes potentiels par lesquels l'obésité altère les fonctions contractiles des muscles squelettiques au niveau de la force, la puissance et de l'endurance.....	18
Figure.1.5 : Régulation de NF-κB par TWEAK.....	20
Figure.1.6 : Les mécanismes potentiels par lesquels l'obésité engendre une dysfonction contractile musculaire.....	22
Figure.1.7 : Les effets de la supplémentation de la betterave sur le métabolisme des myocytes.....	31
Figure.3.1 : Évolution de la prise de poids des groupes témoin, betterave et occidentale.....	38
Figure.3.2 : Évolution de la consommation calorique.....	39
Figure.3.3 : Pourcentage des tissus adipeux blancs.....	40
Figure.3.4 : La choeltérolémie et la triglycémie sanguine.....	41
Figure.3.5 : L'infiltration lipidique dans les muscles.....	42

Figure.3.6 : Évolution de la glycémie pour le test de tolérance au glucose.....	43
Figure.3.7 : Force absolue générée aux différentes fréquences téaniques.....	44
Figure.3.8 : Force-fréquence spécifique du muscle EDL et SOL.....	45
Figure.3.9 : Courbe de fatigue.....	46
Figure.3.10 : Courbe de récupération.....	47
Figure.3.11 : Longueur, Poids et Densité du muscle EDL et SOL.....	48
Figure.3.12 : Test de corrélation entre le poids total des tissus adipeux blanc et l'aire sous la courbe de la force spécifique du muscle SOL.....	50
Figure.3.13 : La coloration au Pico-Sirius Red et d'H&E du muscle SOL.....	51

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1.1 : Tableau récapitulatif des unités motrices et de leurs caractéristiques.....	10
Tableau 1.2 : L'impact de l'obésité et des composants de la betterave sur le métabolisme et la performance des muscles squelettiques.....	25
Tableau 1.3 : Composition de la betterave en composés phénoliques.....	29
Tableau 3.1 : Tableau récapitulatif de la longueur, du poids, de la densité et du pourcentage du muscle par rapport au poids total des muscles EDL et SOL.....	49
Tableau 3.2 : Tests de corrélation entre le gain de poids, la quantité de nourriture consommée, le poids des tissus adipeux et la force spécifique du muscle SOL.....	49
Tableau 3.3 : Tableau des tests récapitulatifs.....	52

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AMPK	<i>AMP-activated protein kinase</i>
ATGL	Adipose triglycérade lipase
ADP	Adénosine diphosphate
ATP	Adénosine triphosphate
CHOL	Cholestérol
CHM	Complexe majeure histocompatibilité
CSA	<i>Cross section area</i>
EDL	<i>Extensor digitorum longus</i>
FA	<i>Fatty acid</i>
FEP	Portion compatible fraîche
GLIM	Gouttelettes lipidiques intramyocellulaires
GLUT4	Protéine 4 du transporteur de glucose
HFD	Diète riche en gras
HIF-1 α	<i>Hypoxia-inducible factor 1-alpha</i>
HKII	<i>Mitochondrial hexokinase II</i>
IGF-1	Facteur de croissance insuline-1

IL-6	Interleukine-6
LIMC	lipide intramyocellulaire
LPL	Lipoprotéine lipase
LSH	Lipase sensible aux hormones
MyHC	Chaîne lourde de myosine
MuRF-1	<i>Muscle ring finger-1</i>
NF-kB	<i>Nuclear factor-kappa B</i>
NRF-1	Facteur respiratoire nucléaire-1
NO	Oxyde de nitrite
PL	Phospholipide
PLAG	Protéine de liaison des acides gras
PMTT	Protéine microsomale de transfert des triglycérides
PTAG	Protéine de transport des acides gras
PPAR γ	Proliférateur de peroxyosome γ
RSV	Resvératrol
SOL	Soléaire
TAB	Tissu adipeux blanc
TG	Triglycéride
TFAM	Facteur de transcription mitochondriale A

TNF- α	Facteur de nécrose tumorale alpha
TWEAK	<i>Tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis</i>
PGC-1 α	Peroxisome gamma coactivateur-1 alpha
PLIN	Périlipine

RÉSUMÉ

La betterave rouge (*Beta vulgaris rubra*) est une plante comestible enrichie en polyphénols (acides férulique, caféique et hydroxybenzoïque et myricétine) ainsi qu'en bêta-bétaïne qui est consommée par les athlètes comme compléments d'amélioration sportive. En outre, les composés dérivés de la betterave sont soupçonnés d'exercer des propriétés prébiotiques et antioxydantes. Le but de la présente étude était de déterminer comment les poudres de betteraves entières peuvent prévenir les altérations musculaires squelettiques induites par le régime alimentaire occidental en utilisant des rats Wistar. Les animaux ont été soumis à une alimentation conventionnelle (C), à un régime occidental (W) ou à un W additionné de betterave (B) pendant 8 semaines. A la fin de la période de traitement, les muscles glycolytiques (extensor digitorum longus: EDL) et oxydatifs (soléus: SOL) ont été soigneusement extraits tandis que la force, la résistance à la fatigue / récupération ont été testées en utilisant un système de contractilité ex vivo. Par conséquent, la caractérisation des gouttelettes lipidiques (LD), les taux de triglycérides circulants et les analyses histologiques ont été effectuées. Les taux de triglycérides circulants étaient significativement plus élevés dans les cas de W que de C. En ce qui concerne la W, les rats B présentaient des taux plasmatiques de triglycérides légèrement plus faibles, tandis que les observations visuelles préliminaires suggèrent également une diminution de la taille LD intramyocellulaire dans le SOL. La diète occidentale pendant 8 semaines altère la force contractile musculaire dans le muscle dominant à contraction lente (SOL) indépendamment de la perte de poids musculaire; Cette diminution de la force de contraction était associée à des changements dans la composition des fibres musculaires et l'accumulation de lipide intramyocellulaire (LIMC); Aucun changement morphologique et fonctionnelle a été observé dans les muscles dominant à contraction rapide (EDL). Ces résultats sont les premiers à indiquer que W favorise le remodelage du muscle squelettique. Cela suggère de nouveaux mécanismes à travers lesquels les régimes obésogènes pourraient modifier les fonctions musculaires squelettiques. Par conséquent, nos données indiquent que les composés dérivés de la betterave pourraient prévenir partiellement ces altérations au niveau systémique et non local (sur les fonctions musculaires). Cependant, d'autres études seront nécessaires pour déterminer les composés bioactifs qui sous-tendent pour avoir des effets prometteurs.

Mots clés : *Obésité, prébiotique, antioxydant, altérations musculaire, additif alimentaire, muscle squelettique.*

INTRODUCTION

L'obésité et les désordres métaboliques tels que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et la dyslipidémie peuvent entraîner une diminution de la force et de la masse musculaire (Park et al. 2006, 2009; Zhou et al. 2007; Lee et al. 2011). Des études antérieures ont démontré que la diminution de la force musculaire est observée chez les jeunes adultes obèses (Maffiuletti et al., 2007) et les rats adultes (Zoico et al., 2004, Tomlinson et al. 2014a). La diminution de cette force peut être causée par une diminution de la quantité de muscle et / ou de sa qualité. Ceci est calculée en divisant la force par unité de la masse musculaire (Tomlinson et al., 2014b). Une récente étude a démontré que la force musculaire normalisée à la taille de la fibre était considérablement plus faible chez les personnes âgées obèses (Choi et al. 2016). Ce résultat suggère que la diminution de la force chez les sujets obèses est causée par une diminution de la contractilité musculaire. Cependant, le mécanisme sous-jacent de l'association entre l'obésité et une diminution de la force musculaire contractile n'a pas été entièrement élucidé. Cette contractilité maximale dépend largement des fibres à contraction rapide plutôt que celles à contraction lente (Bottinelli et al. 1994). Dans des études récentes, l'obésité induite par un régime riche en gras (HFD) sur les rongeurs n'a pas démontré une diminution de la force de contractilité musculaire des muscles dominants à contraction rapide (fast twitch) . Par exemples, des souris recevant une HFD pendant 3 (Thomas et al. 2014) ou 8 semaines (Shortreed et al., 2009) ne développèrent pas une réduction significative de la contractilité des muscles dominants à contraction rapide. Une autre étude a également montré que 5 semaines de HFD réduit la force de contractilité tétanique seulement dans les muscles dominants à contraction lente, mais pas dans les muscles dominants à contraction rapide (Ciapaite et al., 2015). Par conséquent, il semble que l'exposition au HFD pendant quelques semaines ne modifie pas de manière significative la force des muscles dont la majorité des fibres sont de contraction rapide. Cependant, ces effets n'ont pas été étudiés en réponse à une exposition au HFD de plus de 8 semaines.

Il y a un intérêt croissant qui vise à augmenter la quantité et la qualité musculaire pour améliorer l'état général de santé et maintenir une meilleure qualité de vie. Les effets de différents nutraceutiques sur l'amélioration des fonctions musculaires ont été testés dans des modèles cellulaires, animaux et humains. Par exemple, le jus de betterave est consommé par certains types d'athlètes pour améliorer leurs performances. De fait, la betterave est enrichie en nitrates, antioxydants, polyphénols et bétanines. Par contre, ses effets sur les fonctions musculaires doivent être mieux caractérisés.

ÉNONCÉ DU PROBLÈME

La prévalence de l'obésité a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. L'obésité est un facteur majeur de développement de troubles métaboliques tels que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, la stéatose hépatique, la dyslipidémie et l'athérosclérose (Brawer *et al.*, 2009; Vrieze *et al.*, 2012, Gadde *et al.*, 2018). De nouvelles études suggèrent également que l'obésité peut influencer les fonctions musculo-squelettiques par l'induction de changements physiologiques et métaboliques (Bollinger 2017). Cependant, il existe des informations limitées concernant les moyens potentiels pour contrer ces effets néfastes de l'obésité sur les fonctions des muscles squelettiques. La betterave rouge est une source riche en polyphénols et en nitrates. Elle se caractérise par la présence de concentrations élevées de nitrates, polyphénols et bétanines. Prise individuellement, ces molécules semblent toutes exercer un effet bénéfique sur les fonctions du muscle squelettique. Mais les effets synergiques et additifs des constituants contenus dans la betterave n'ont pas été largement étudiés. La betterave est maintenant proposée pour améliorer la santé musculaire.

HYPOTHÈSES

Le but ce projet de maîtrise est de déterminer les effets de la diète occidentale sur la dégradation des fonctions musculaires squelettiques et les effets préventifs d'une supplémentation en betterave chez de jeunes rats Wistar.

OBJECTIF GÉNÉRAL

Le but de cette étude vise à élucider le mécanisme sous-jacent de l'association entre l'obésité et la modulation de la force de contractilité musculaire en réponse à une diète de type occidentale chez le rats Wistar. En seconde lieu, cette étude vise à évaluer les effets de la supplémentation en betterave rouge, un aliment riche en nitrates, polyphénols et bétalaines sur la prévention des désordres musculaires induits par une diète occidentale.

LIMITES

Le présent projet utilisera des tissus musculaires de rats et les résultats obtenus devront être validés chez des humains. Les expériences seront également effectuées uniquement sur des rats mâles de la lignée Wistar. Ce choix de sexe vise à éviter les effets du cycle hormonal féminin sur le métabolisme énergétique. Toutefois, ces résultats devront être confirmés chez des rats femelles. De plus, il faudra tenir compte de l'âge des animaux puisque cette étude s'effectuera sur de jeunes rats en croissance.

IMPORTANCE

La betterave s'est taillée, au cours des dernières années, une place importante dans l'alimentation sportive en raison de ses propriétés réduisant la fatigue musculaire en augmentant l'endurance et la performance physique. Les résultats de ce projet vont nous permettre de mieux comprendre l'effet d'une diète occidentale sur l'altération des fonctions contractiles du muscle et d'évaluer si la poudre de betterave peut prévenir ces effets néfastes. Si confirmé, ces résultats permettront d'élaborer de nouvelles interventions nutritionnelles afin de contrer les désordres musculaires causés par l'obésité.

CHAPITRE I

REVUE DE LA LITTÉRATURE

1.1-OBÉSITÉ ET SÉDENTARITÉ AINSI QUE LEURS IMPACTS SUR LE MUSCLE

1.1.1-GÉNÉRALITÉ SUR L'OBÉSITÉ

L'excès pondéral et l'obésité sont d'importants facteurs à risques de développer des maladies. Elle est l'une des maladies les plus répandues dans le monde. Entre 1975 et 2016, le nombre de cas a augmenté de façon spectaculaire au sein de la population mondiale, alors que 31 millions d'hommes et 69 millions de femmes dans plus de 200 pays occidentaux et pacifiques étaient obèses en 1975. (Collaboration NCDRF 2017). Cependant, en 2016, les taux ont atteint 281 et 390 millions de cas chez les hommes et les femmes, respectivement (Ghigliotti *et al.*, 2014). Comme dans de nombreux autres pays à travers le monde, la prévalence de l'embonpoint et de l'obésité augmente constamment au Canada. Cette tendance est préoccupante car les enfants obèses tendent à devenir des adultes obèses atteints de désordres métaboliques. La récente recrudescence de l'obésité chez les jeunes pourrait s'expliquer par l'un ou l'autre des facteurs qui influent sur l'apport ou la dépense d'énergie. Au cours des dernières décennies, la consommation de fast-foods, de boissons gazeuses et de sucres raffinés a augmenté. Parallèlement, une augmentation de la sédentarité chez les jeunes est favorisée par l'augmentation du temps passé devant la télévision, l'avènement des jeux vidéo, d'Internet ainsi que par la diminution des occasions de pratiquer de l'activité physique dans les écoles et les collectivités. Bien que les habitudes alimentaires et la sédentarité promeuvent le surpoids et l'obésité, l'accumulation excessive de graisse est un facteur déclencheur du développement et de la progression de désordres métaboliques, tels que le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'athérosclérose, la stéatose hépatique et les maladies cardiovasculaires (Gadde *et al.*, 2018). De plus en plus d'information permet également de déterminer que l'obésité favorise aussi l'altération de la structure et des fonctions du muscle squelettique (Bollinger 2017).

1.1.2-IMPACT DE L'OBÉSITÉ SUR LES FONCTIONS MUSCULAIRES

L'obésité modifie la cinématique du corps entier et la cinétique articulaire au cours des activités de la vie quotidienne, ce qui contribue à accroître le risque de blessures musculo-squelettiques, le développement de l'arthrose des membres inférieurs et l'incapacité physique. À ce jour, il est largement accepté que l'excès de la masse des tissus adipeux est le principal moteur des altérations biomécaniques de l'obésité. Cependant, il est bien établi que l'obésité est une condition affectant de nombreux, sinon tous les organes du corps. En effet, l'obésité induit le développement de nombreuses adaptations aux muscles squelettiques, y compris les altérations de leur structure (ex: taille et architecture des myofibres, accumulation intramyocellulaire de lipides et type de fibres), les schémas de recrutement et la fonction contractile (par exemple, la production de la force absolue, de la fatigue et de la récupération musculaire) qui peuvent influencer la cinématique et la cinétique articulaire (Bollinger 2017)

1.1.3-APPROCHE ALIMENTAIRE À CETTE PROBLÉMATIQUE : LES POLYPHÉNOLS ONT UN EFFET THÉRAPEUTIQUE POUR LA MODULATION DES FONCTIONS MUSCULAIRES.

Au Canada, le pourcentage de personnes faisant de l'embonpoint était similaire pour tous les groupes d'âge. Plus les individus deviennent obèses jeunes, et plus ils risquent de développer des problèmes de santé à un âge précoce et ceci contribuera au développement de diverses maladies métaboliques chroniques (Brawer *et al.*, 2009). La santé métabolique est fortement reliée à nos habitudes de vie. Une alimentation non-équilibrée (diète occidentale) peut avoir des effets directs et néfastes sur notre santé. Le jus de betterave rouge est consommé par des athlètes pour améliorer leurs performances aérobiques et ces effets pourraient être médiés par ses effets vasodilatateurs autant que par son rôle sur le métabolisme et la physiologie du muscle squelettique. Toutefois, parmi toutes les études sur les effets bénéfiques de la betterave, peu d'interventions nutritionnelles ont évalué ses effets sur la prévention de l'obésité et des désordres métaboliques qui y sont associés.

1.2. L'ANATOMIE DES MUSCLES SQUELETTIQUE.

1.2.1-ORGANISATION MACROSCOPIQUE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

Dans une fibre musculaire, on retrouve plusieurs centaines de myofibrilles séparées par la membrane du réticulum sarcoplasmique. Chaque fibre musculaire est entourée de son sarcolemme (ou membrane plasmique). À l'extérieur de la membrane plasmique se trouve la lame basale, qui est composée d'une glycoprotéine de structure et d'un réseau de fibres de collagène. Elle est librement perméable et peut entourer plusieurs fibres. Après la lésion d'une fibre musculaire, la membrane basale forme un cadre dans lequel s'effectue la régénération fibrillaire. Entre les fibres musculaires, on retrouve des fibroblastes qui sécrètent des fibres de collagène et qui forment une fine matrice conjonctive, l'endomysium. Les fibroblastes et leur produit majeur, le collagène, ont un rôle important qui consiste à maintenir la structure du muscle et l'environnement dans lequel les fibres musculaires contractiles peuvent fonctionner. Une fibre musculaire contient plusieurs noyaux situés en périphérie, sous le sarcolemme. La couche plus épaisse de tissu conjonctif nommé le périmysium, entoure des groupes de fibres musculaires pour former des faisceaux. Dans le périmysium, les fibres musculaires sont associées en faisceaux, des cellules musculaires regroupées par des enveloppes composées d'un tissu fibreux, l'épimysium. Aux extrémités du muscle, la réunion de ces tissus conjonctifs contribue à former le tendon.

1.2.2- PROTÉINES CONTRACTILES ET DE STRUCTURES

La particularité du muscle squelettique est qu'il possède de l'actine et de la myosine, et que ces protéines représentent un pourcentage particulièrement élevé de leur contenu cellulaire, environ 80% des protéines totales (Obinata *et al.*, 1981). Ces deux protéines sont disposées selon un schéma très ordonné à l'intérieur de la cellule, permettant la génération contrôlée de la force et des mouvements. L' α -actinine assure le lien entre les filaments d'actine. Elles peuvent se combiner en interagissant avec l'adénosine triphosphate (ATP) pour former l'actomyosine. Deux autres protéines moindres abondantes, la tropomyosine et

la troponine interviennent dans la régulation de la contraction par le calcium (Yates et Greaser, 1983).

1.2.3 - CONTRACTION MUSCULAIRE

Un muscle est composé de faisceaux de fibres musculaires et ces fibres se contractent ou se relâchent quand elles reçoivent des signaux du système nerveux. Chaque fibre musculaire est constituée de myofibrilles qui sont-elles même divisées en segment de sarcomère, qui constitue l'unité contractile du muscle. Dans chaque sarcomère, il y a des filaments fins et épais. Lors d'un étirement, ces filaments sont présentés par des stries. Ils glissent les uns sur les autres pour raccourcir les sarcomères et donc raccourcir les fibres musculaires. Les filaments épais s'appellent myosine et ils sont reliés au milieu du sarcomère au niveau de la ligne M. Les filaments fins s'appellent actine et sont accrochés au bord du sarcomère au niveau de la ligne Z. Ce sont ces filaments qui glissent les uns sur les autres pour contracter et relâcher les muscles. Dans les muscles à contraction rapide, le lien est assez simple ce qui donne une ligne Z fine, alors que dans les fibres lentes, il peut y avoir plusieurs liaisons entre les deux groupes de filaments fins, donnant une ligne Z plus épaisse. La desmine est une autre protéine qui a été identifiée comme la sous-unité constitutive des filaments intermédiaires des muscles squelettiques. Elle est essentielle pour la résistance à la traction et à l'intégrité des myofibrilles (Li et *al.*, 1997). À la membrane, il y a des complexes moléculaires de protéines transmembranaires ou extramembranaires reliés à des filaments d'actine situé en dessous de la membrane de la cellule. Parmi ces protéines, il y a la dystrophine qui fait le lien entre les filaments d'actine sous la membrane de la cellule musculaire et les complexes protéiques transmembranaires eux même en relation avec des protéines extérieurs à la cellule musculaire. La myopathie de Duchenne est une maladie génétique due à des anomalies du gène codant pour la dystrophine provoquant de l'atrophie musculaire progressive (Fayssol et *al.*, 2008)

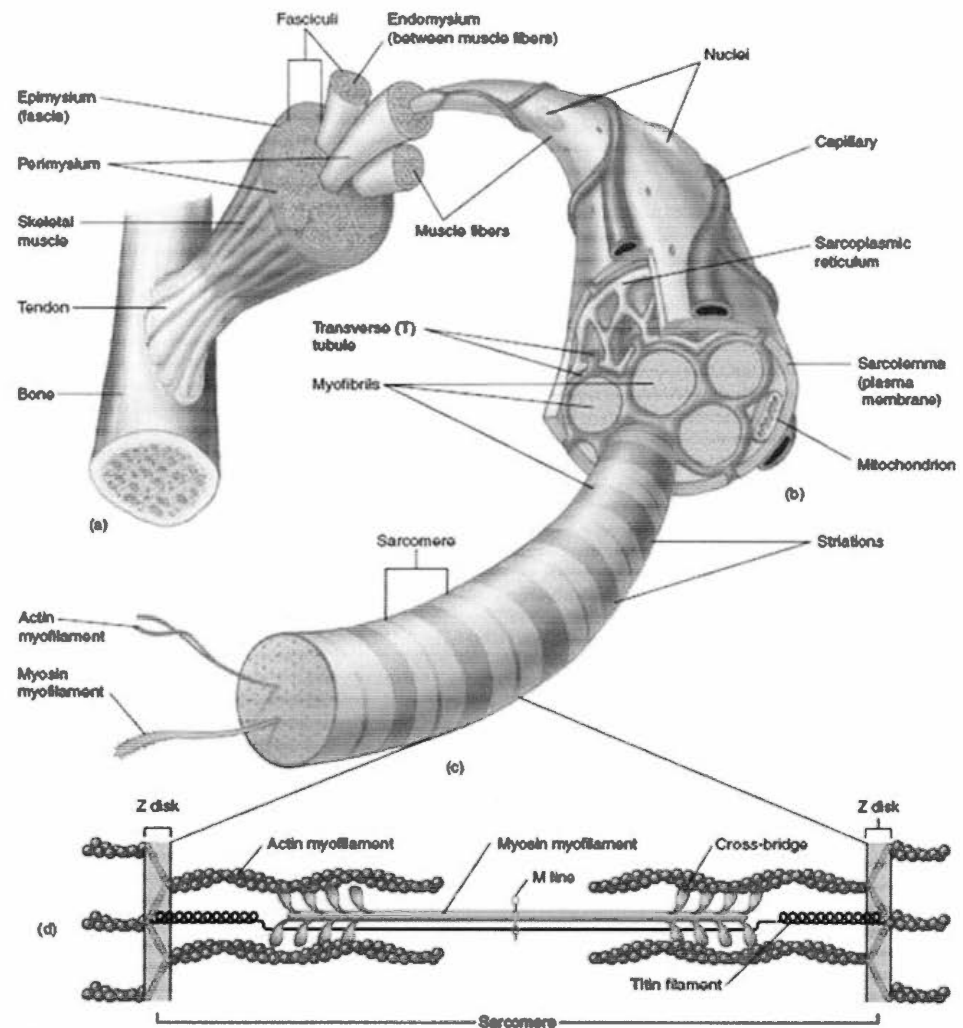


Figure 1.1: Anatomie du muscle squelettique au niveau macroscopique et microscopiques

Figure prise de (Tortora *et al.*, 1994)

1.2.4- UNITÉS MOTRICES ET TYPES DE FIBRES

Toutes les fibres innervées par un motoneurone forment une unité motrice. Une impulsion naît dans un motoneurone et va se rendre à travers les branches axonales pour stimuler toutes les fibres musculaires à peu près au même moment, générant un potentiel d'action

synchronisé dans toutes les fibres et causant une secousse musculaire. La taille du potentiel d'action est mesurée avec les électrodes de surface et elle est constituée de la somme des potentiels individuels. De plus, elle dépend du nombre de fibres de l'unité motrice. De même, la taille et la vitesse de la secousse dépendent du nombre d'unités motrices et de leurs propriétés contractiles. Dans un seul muscle, il y a un éventail de tailles d'unités motrices, composées de nombre et type différents de fibres musculaires, déterminées en grande partie par la taille et la fonction du motoneurone qui les innerve.

Chez l'animal, les propriétés histochimiques des unités motrices les plus grandes et les plus rapides montrent qu'elles tendent à contenir des fibres de type 2b, alors que les unités motrices petites et lentes sont composées principalement de fibres de type 1. Les unités motrices de types 2a et 2x couvrent un large éventail de taille et de résistance à la fatigue, ce qui est reflété par leur large spectre d'activité enzymatique mitochondriale. Les relations entre la taille, la vitesse et la fatigabilité de différents types d'unités motrices sont résumées dans le tableau I.

Tableau 1.1 : Tableau récapitulatif des unités motrices et de leurs caractéristiques. Source de (Science report. 2007)

Nomenclature	S	FR	FF
Diamètre des axones	petit	moyen	grand
Taille du corps cellulaire	petite	moyenne	grande
Nombres de fibres	faible	moyen	élevé
Durée de la secousse	longue	courte	très brève
Force tétanique	faible	moyenne	élevée
Fatigabilité	faible	moyenne	élevée

Légende : S (slow) , FR (fast resistance), FF(fast fatigable)

1.2.5 - MUSCLES SQUELETTIQUES ET MÉCANISME D'ATROPHIE

Notre organisme compte un peu plus de 600 muscles squelettiques striés, représentant environ 40 % de notre masse corporelle. Au-delà des 4/5 d'eau qui les constituent, ils sont essentiellement composés de protéines (16,5 %), de réserves lipidique (3,5 %) et glycogénique (2,0 %) (Féasson L., 2013). Nos muscles s'affaiblissent et se détériorent

lorsqu'on ne les utilise pas régulièrement ou qu'ils ne sont pas suffisamment sollicités par l'exercice physique. Ce processus s'appelle l'amyotrophie (l'atrophie musculaire). Celle-ci est causée la sédentarité (ou sa sous-utilisation), mais aussi par le vieillissement naturel du tissu musculaire (sarcopénie). L'atrophie peut être liée à une altération des processus de synthèse protéique, touchant principalement les protéines contractiles et les formes rapides de myosine, ce qui a des conséquences sur la taille des fibres musculaires. Elle est aussi expliquée par une réduction du nombre de fibres musculaires, qui s'explique en partie par l'altération des processus d'activation et de prolifération des cellules satellites. La fatigabilité musculaire est liée à des modifications profondes du fonctionnement mitochondrial. An niveau de la mitochondrie, on enregistre une augmentation du nombre de lésions par délétion de fragments de l'adénosine diphosphate (ADN) mitochondrial, ce qui entraîne de nombreuses anomalies des complexes de la chaîne respiratoire (Butler et al., 2006).

1.3. HOMÉOSTASIE D'UTILISATION ET D'ENTREPOSAGE D'ÉNERGIE DU MUSCLE SQUELETTIQUE

1.3.1- INGESTION DE LIPIDES ET LEUR TRANSPORT JUSQU'À LA CIRCULATION SANGUINE

Dans une diète occidentale, de 30 à 40% de l'énergie provenant de l'alimentation est composée de lipides. Ces lipides sont divisés en 3 principales catégories : les triglycérides (TG), le cholestérol (CHOL) et les phospholipides (PL). Les TG sont les composantes majeures, représentant environ 95% des lipides alimentaires (Wilson et Rudel, 1994). Lorsque ces TG sont ingérés, ils sont en premier lieu hydrolysés par les lipases gastriques et pancréatiques dans l'estomac et ensuite dans le duodénum (Moreau *et al.*, 1988) (Hofmann et Borgstrom, 1963). Cette hydrolyse engendre 2 acides gras libres et 1 2-monoacylglycérol par TG. Ces acides gras deviennent, par la suite, des micelles grâce aux sels biliaires (Pan et Hussain, 2012). Une fois rendu des micelles, ils sont transportés dans les entérocytes du

petit intestin. Dans ceux-ci, ils sont ré-estérifiés en TG dans le réticulum endoplasmique grâce aux diacylglycérols transférases de type 1 et 2 (DGAT1 et 2) (Cheng *et al.*, 2003). Aussitôt ré-estérifiés, les TG sont transportés par la protéine microsomale de transfert des triglycérides (PMTT) vers l'apolipoprotéine-48 (une protéine de structure de lipoprotéine) et forme un chylomicron (Abumrad et Davidson, 2012). Les chylomicrons sont sécrétés du côté basolatéral de l'entérocyte vers la lymphe et éventuellement vers la circulation sanguine.

Une fois dans le sang, les chylomicrons sont rapidement dégradés par la lipoprotéine lipase, ce qui apporte à la formation de résidus de chylomicrons et à la libération d'acides gras libres (Adiels *et al.*, 2012 ; Hassing *et al.*, 2012). Ces acides gras se lient à l'albumine pour leur transport et vont être captés et internalisés par différents tissus et organes tels les tissus adipeux et le muscle. Les résidus de chylomicrons seront éventuellement captés et transformés en particules de very low density lipoprotein (VLDL) par le foie.

1.3.2- ENTRÉE DES LIPIDES DANS LE MUSCLE

La majorité de acides gras qui vont rentrer dans le muscle proviennent de la lipolyse des tissus adipeux (Dube *et al.*, 2015). En effet, lors d'exercices physiques, il y a augmentation de celle-ci, ce qui permet d'augmenter la concentration plasmatique de lipides pouvant entrer dans le muscle grâce à différentes protéines. En premier lieu, ils peuvent être transportés à l'intérieur du muscle squelettique grâce aux protéines de liaison des acides gras (PLAG) (Hotamisligil et Bernlohr, 2015). Dans le muscle, on retrouve les variantes de PLAGs de type 1, 3 et 4. C'est la forme PLAG-3 qui est de loin la plus abondante. Les acides gras peuvent aussi être transportés dans les cellules grâce aux protéines de transport d'acides gras (PTAG) ou *Fatty acid binding protein* (FATP) (Kazantzis et Stahl, 2012). Finalement, une protéine du nom de *Cluster of differentiation 36* (CD36) joue un rôle important dans l'incorporation de lipides dans le muscle (Jeppesen *et al.*, 2011). La régulation de l'expression de ces protéines est augmentée par différents facteurs comme l'exercice, la contraction musculaire, ou la présence d'insuline (Jain *et al.*, 2015 ; Luiken *et al.*, 2002 ; Smith, Bonen et Holloway, 2012). Une fois dans les myocytes, les acides gras seront transportés majoritairement aux mitochondries pour la β -oxydation (lors d'exercice)

ou seront ré-estérifiés en TG dans le réticulum endoplasmique (RE) où ils formeront des gouttelettes lipidiques intramyocellulaires (GLIM) qui seront exportées vers le cytosol.

1.3.3- FORMATION DES GOUTTELETTES LIPIDIQUES DANS LE MUSCLE

Pour la formation des GLIM, les acides gras sont subséquentement dirigés vers le RE. Ils seront préalablement liés au groupe coenzyme A (-CoA) grâce à l'acyl-CoA synthase et seront par la suite ré-estérifiés en monoglycérides (MG), diglycérides (DG) et TG à proximité du RE (Han *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2011). Cette voie mécanistique nécessite l'intervention de différentes enzymes telles monoacylglycérol acyltransférase de type 1, 2 ou 3 (MGAT-1, -2 ou -3) et diacylglycérol acyltransférase de type 1 ou 2 (DGAT-1 ou -2) (Wendel, Lewin et Coleman, 2009). Le mécanisme de formation des GLIM demeure mal caractérisé, mais il pourrait se produire lors avec accumulation de TG dans la bicouche de la membrane du RE ce qui apporte à la formation de GLIMs qui bourgeonnent à l'extérieur du réticulum (Thiam, Farese et Walther, 2013). Les GLIM sont composées d'une agrégation de TG et CHOL-ester entouré d'une monocouche de phospholipides dans laquelle sont amalgamés des protéines et du CHOL libre. L'expansion des GLIM peut se faire soit par une fusion de deux GLIM ou bien par une synthèse de TG à la surface de ceux-ci (Murphy, Martin et Parton, 2010 ; Thiam, Farese et Walther, 2013).

Il a longtemps été pensé que les GLIM ne comprenaient que des lipides et du CHOL, mais pas de protéines. Toutefois, Greenberg et ses collègues ont rapporté que ce n'était pas le cas (Greenberg *et al.*, 1991). Il est estimé que les GLIM possèdent plus de 300 protéines qui contrôlent des mécanismes très variés tels que la lipolyse et la lipogenèse *de novo*. Toutefois, le rôle de certaines des protéines retrouvées sur les particules de GLIM n'a pas été élucidé (Zhang *et al.*, 2011). Les protéines de GLIM les mieux caractérisées sont les périlipines (PLINs). Cinq types de périlipines ont été répertoriés et le muscle exprime les types 2 à 4. Chacune de ces protéines possède des rôles particuliers. La PLIN2 prévient la lipolyse, ce qui favorise l'accumulation des lipides intramyocellulaires (IMCL) (Bosma *et al.*, 2012a). La PLIN3 est la plus exprimée lors d'un exercice aigu et elle potentialise la lipolyse et de l'oxydation des acides gras (Covington *et al.*, 2014). À ce jour, aucun effet de la PLIN4 est

répertorié dans le muscle. Par contre, la PLIN5 est la plus exprimée et la mieux caractérisée (Laurens *et al.*, 2016 ; Pourteymour *et al.*, 2015). Il est important de mentionner que la PLIN5 est également retrouvée dans la mitochondrie, ce qui indique qu'elle joue un rôle important dans la communication entre la mitochondrie et les GLIM (Bosma *et al.*, 2012c). Il semble que PLIN5 puisse faciliter l'oxydation des acides gras lors de contractions musculaires et que sa surexpression augmente l'expression de gènes nécessaires à l'oxydation des acides gras, les complexes de chaînes de transport d'électrons et la transcription de la biogénèse mitochondriale (Laurens *et al.*, 2016).

1.3.4- LIPOLYSE DES GOUTTELETTES LIPIDIQUES MYOCYTAIRES

Il existe plusieurs sources d'énergie, mais les acides gras sont principalement utilisés lors d'activités physiques d'intensité modérée (Bosma, 2014). La lipolyse des GLIM est réalisée en présence d'*Adipose triglyceride lipase* (ATGL; activée par le *comparative gene identification-58* ou CGI-58) ou de l'*hormone sensitive lipase* (HSL) (Badin *et al.*, 2012). ATGL est la lipase la plus impliquée dans l'hydrolyse des TG dans le muscle (Morak *et al.*, 2012). L'autophagie pourrait également être impliquée dans le contrôle de la lipolyse (Kaushik et Cuervo, 2015). En effet, les périlipines qui préviennent la lipolyse sont dégradées par le mécanisme d'autophagie et ceci réduit l'interaction entre les TG et ATGL.

Les GLIM interagissent de plusieurs façons avec les mitochondries. Il est important de noter que les GLIM et les mitochondries sont fréquemment retrouvées à proximité et l'activité physique semble amplifier ce rapprochement (Tarnopolsky *et al.*, 2007). Lors de l'hydrolyse de TG, les acides gras libérés subissent rapidement une oxydation pour produire de l'énergie. La figure 1.2 résume bien l'accumulation et la lipolyse des GLIM.

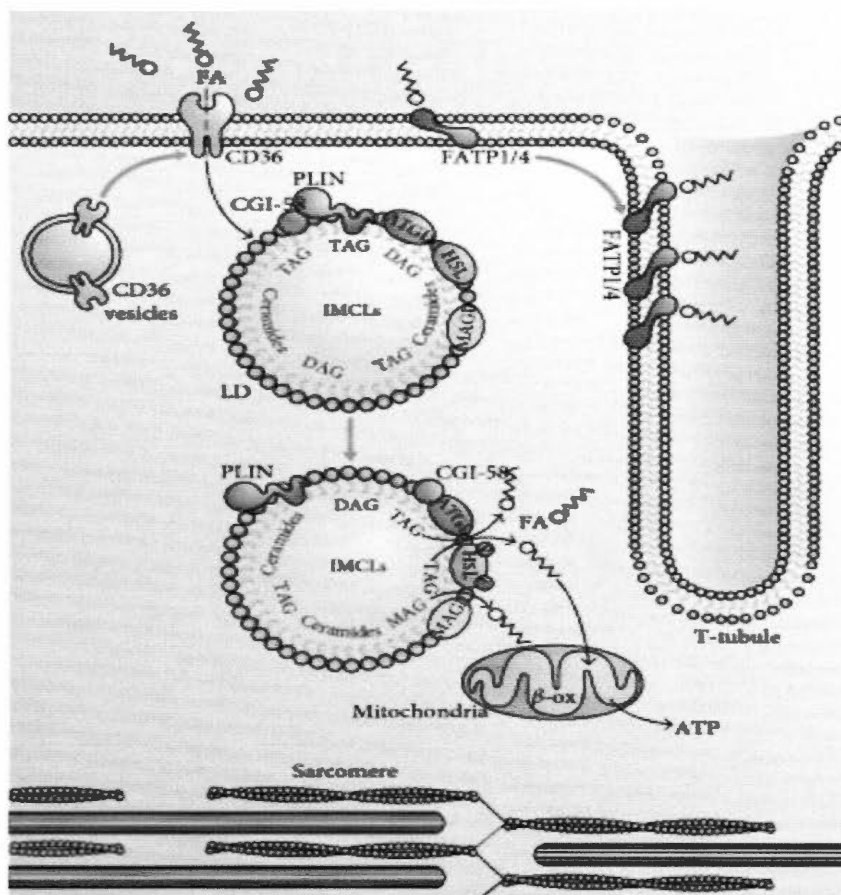


Figure 1.2 : Formation et hydrolyse des gouttelettes lipidiques intramyocellulaires. Figure prise de (Morales, Bucarey et Espinosa, 2017).

1.3.5- LES GOUTTELETTES LIPIDIQUES ET LEUR RELATION AVEC DIFFÉRENTES MALADIES

L'accumulation excessive des GLIM dans le muscle ne cause pas de désordre en soit, mais serait plutôt considérée comme une conséquence d'un état pathologique. Il est fréquemment observé que l'obésité et la résistance à l'insuline sont associées à une importante accumulation intramyocellulaire de lipides (Coen et Goodpaster, 2012 ; Moro *et al.*, 2009 ; Pan *et al.*, 1997). En fait, la résistance à l'insuline est intimement associée à l'hypertrophie et l'hyperplasie de GLIM. Effectivement, une augmentation de la lipotoxicité cellulaire par une accumulation de diacylglycérols et de céramides, causée par

l'augmentation de l'entrée des lipides dans la cellule, engendre le développement de la résistance à l'insuline (Bosma *et al.*, 2012b). D'autres maladies comme la sarcopénie, la dystrophie musculaire et la paraplégie spastique peuvent causer l'accumulation de GLIM en réponse à la faiblesse musculaire et à la diminution de la mobilité des patients (Grounds *et al.*, 2014 ; Papadopoulos *et al.*, 2015 ; Pugh *et al.*, 2013).

1.3.6- LE MÉTABOLISME DU GLUCOSE DANS LES MUSCLES COMME SUBSTRATS ÉNERGÉTIQUES AU REPOS ET À L'EXERCICE

Comme il est dit précédemment, les acides gras sont une des sources énergétiques utilisés par la mitochondrie. Son autre principale source d'énergie est le glucose qui subit une glycolyse dans la mitochondrie. Celle-ci peut être faite en condition aérobie ou en condition anaérobie (Mercier *et al.*, 1994). Il y a en fait énormément plus de glycolyse dans les muscles aérobie en exercice que les muscles anaérobies au repos. Ce flux glycolytique très élevé permet de produire entre 50 à 100% de la phosphorylation oxydative qui est nécessaire pour les muscles lors d'exercices chez l'humain (Mercier *et al.*, 1994). La glycogénolyse, qui est la formation de glucose à partir de glycogène, varie, comme la glycolyse, beaucoup en fonction du taux de stimulation du muscle (Karparkin, Helmreich et Cori, 1964). Le glucose provenant de la circulation rentre donc dans le muscle en exercice par transport facilité, grâce à la protéine 4 du transporteur du glucose (GLUT4) (Birnbaum, 1989 ; Charron *et al.*, 1989). En plus de permettre cette entrée, GLUT4 permet aussi le transport du glucose vers la mitochondrie grâce à la translocation de celui-ci des sites intracellulaires vers la sarcolemme et les tubules-T (Huang et Czech, 2007). C'est l'insuline ainsi que les contractions qui permettent cette translocation (Derave *et al.*, 2000 ; Derave *et al.*, 1999). Rendu au sarcolemme, le glucose devient du glucose-6-phosphate par phosphorylation grâce à l'enzyme mitochondriale hexokinase II (HKII), qui est la première étape de la glycolyse pour obtenir de l'énergie (Katz *et al.*, 1986). La figure 1.3 démontre bien la suite du mécanisme de la glycolyse pendant l'exercice et au repos.

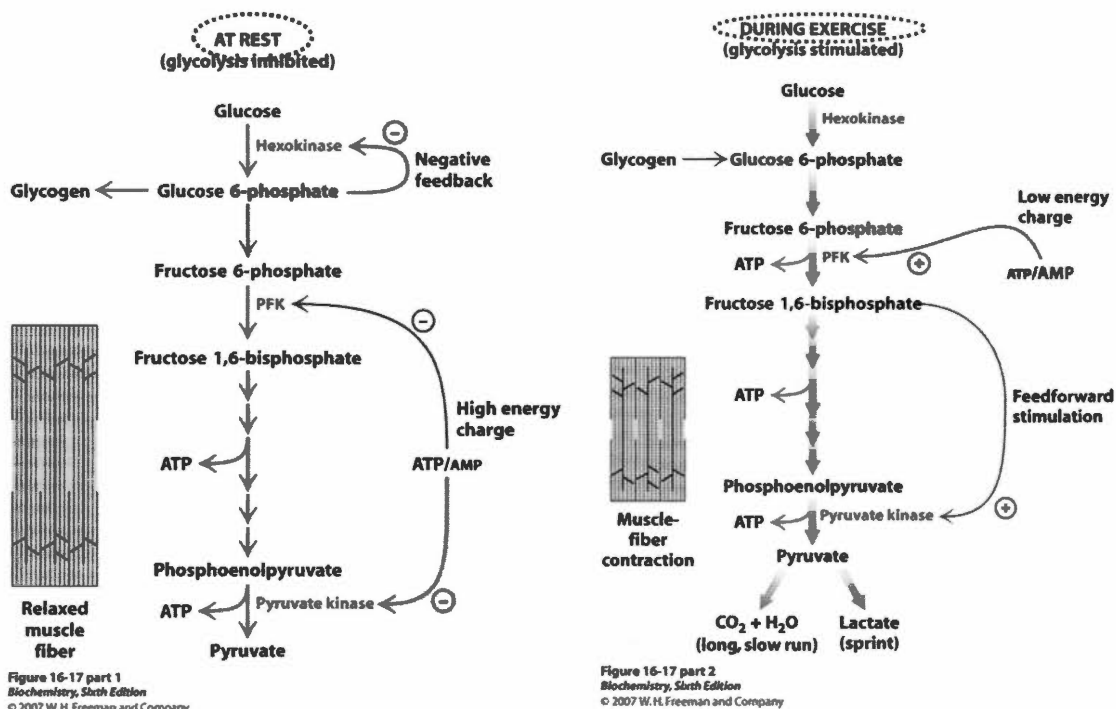


Figure 1.3 : Stimulation ou inhibition de la glycolyse dans le muscle squelettique. Figure prise de (Stryer, 2006)

1.4- LES MÉCANISMES POTENTIELS POUVANT ALTÉRER LA FONCTION CONTRACTILE DES MUSCLES EN RÉPONSE À L'OBÉSITÉ

À ce jour, les mécanismes impliqués dans l'altération des fonctions contractiles du muscle induits par l'obésité demeurent mal caractérisés. Cependant, plusieurs perturbations dans la structure musculaire, y compris l'accumulation excessive de lipides, la modification des propriétés contractiles et de structure musculaire ont été rapportées. L'obésité induit de nombreuses altérations physiologiques et structurelles diminuant la force relative et la puissance tout en augmentant la fatigabilité musculaire. Ceci peut être médié par la diminution de l'expression de protéines non-contractiles et la modification de l'isoforme de la chaîne lourde de myosine des protéines contractiles. Ces facteurs peuvent jouer un rôle

majeur dans la dégradation de la force et de la puissance observée en présence d'obésité. Le diagramme de la figure 1.6 permet d'illustrer les mécanismes par lesquels l'obésité pourrait altérer les fonctions musculaires contractiles.

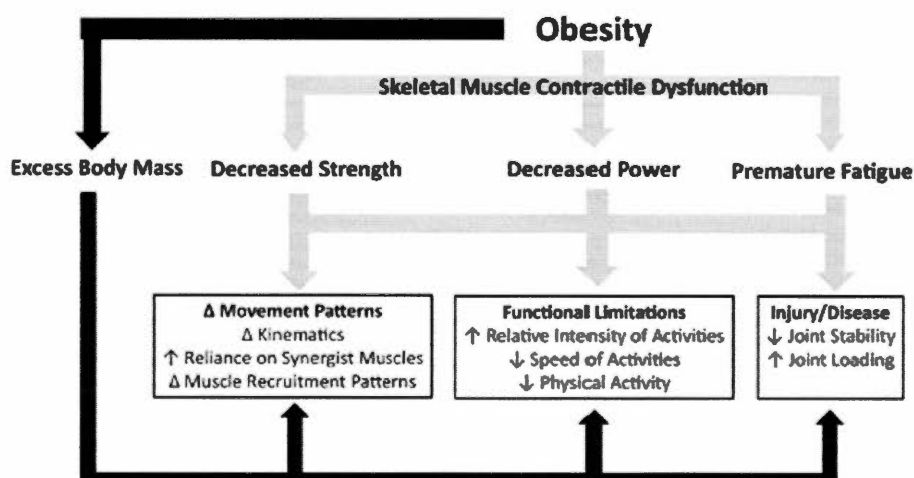


Figure 1.4 : Mécanismes potentiels par lesquels l'obésité altère les fonctions contractiles des muscles squelettiques au niveau de la force, la puissance et de l'endurance.

Figure prise de (Bollinger *et al.*, 2017)

1.4.1- LES PROCESSUS INFLAMMATOIRES DANS L'OBÉSITÉ : LES ADIPOKINES ET LES MUSCLES SQUELETTIQUES.

En présence d'obésité systémique, une accumulation excessive de lipides dans les tissus adipeux conduit à un état d'hypoxie, favorise l'activation du *hypoxia-inducible factor 1-alpha* (HIF-1 α) et du *nuclear factor-kappa B* (NF- κ B). Ces facteurs nucléaires favorisent la production de cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le *tumor necrosis factor α* (TNF- α). L'inflammation locale est liée à un statut catabolique, impliquant l'activation de la lipolyse afin d'éliminer l'accumulation excessive de lipides dans les tissus adipeux pendant un régime obésogène (Terra *et al.*, 2011). Ce processus précoce dans les tissus adipeux contribue à l'augmentation des acides gras en circulation qui, par le fait même, altère la production et la sécrétion de lipoprotéines au niveau hépatique (Eugene *et al.*, 1961). Un taux élevé d'acide folique sanguin et de cytokines pro-inflammatoires (comme

l'IL-6 et le TNF- α) favorise l'installation et le maintien de nombreuses perturbations métaboliques dans plusieurs tissus. Ceci diminuerait l'absorption du glucose, la taille et la fonction de la contractilité du muscle squelettique (Bollinger *et al.*, 2017). Ces effets pourraient modifier la synchronisation de la physiologie musculaire via l'altération de l'expression de plusieurs protéines contrôlant les fonctions anaboliques et cataboliques. Ceci aurait une influence directe sur la réduction de la taille du muscle et de ses capacités contractiles (Bollinger *et al.*, 2015).

Les cytokines inflammatoires sont impliquées dans le processus catabolique du muscle squelettique dans plusieurs conditions, comme la cachexie cancéreuse, le diabète, le vieillissement et l'obésité (Bollinger *et al.*, 2017). Le processus d'accumulation de graisses dans le tissu adipeux blanc (TAB) active la lipogenèse *de novo* et l'établissement d'une condition hypoxique. Cette condition favorise l'augmentation de la production de cytokines (Dyck 2009). Parmi les nombreuses cytokines sécrétées par le TAB, le TNF- α est reconnu pour promouvoir la résistance à l'insuline (Stolarczyk 2017), l'apoptose (Tang *et al.*, 2001) et la production de protéases dans le muscle (Roher *et al.*, 2008).

Le TNF- α favorise l'atrophie des myotubes en culture et ceci induit l'expression du gène E3 ligase important dans la dégradation des protéines myofibrillaires via la voie de l'ubiquitine-protéasome (Gu *et al.*, 2018). Des résultats similaires ont été observés avec l'homologue structurel du TNF- α , le *tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis* (TWEAK); cette cytokine induit également un phénotype cachectique en augmentant l'expression de la ligase E3 *muscle ring finger-1* (MuRF-1) et en favorisant la dégradation de la chaîne lourde de myosine (MyHC) au niveau du filament épais du sarcomère (Maymo-Masip *et al.*, 2013).

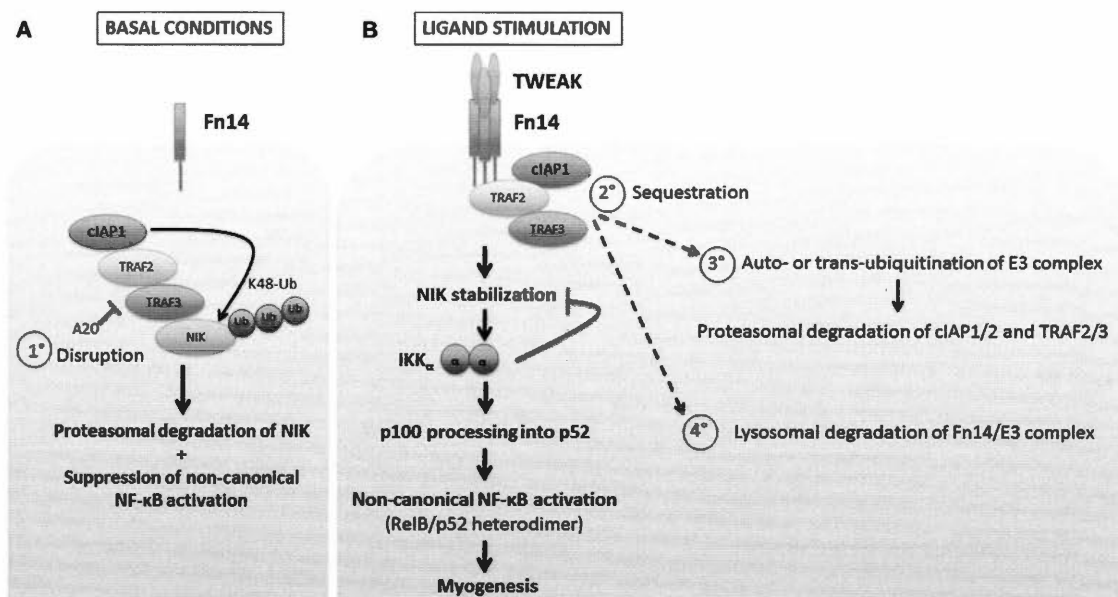


Figure 1.5 : Régulation de NF-κB par TWEAK. Figure prise de (Enwere *et al.*, 2014)

Chez les sujets obèses, la quantité de TNF-α circulant est considérablement augmentée, ce qui est le résultat d'une augmentation de son expression dans les tissus adipeux et les macrophages infiltrés (Suganami *et al.*, 2009). Plusieurs études ont également montré que le TNF-α augmente l'accumulation de lipides dans le foie en régulant les activités de la lipoprotéine lipase (LPL), de HSL et de l'ATGL (Li *et al.*, 2009). Dans les myotubes en culture, le TNF-α supprime les activités de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), l'oxydation des acides gras tout en favorisant l'accumulation excessive des lipides (Tse *et al.*, 2017).

1.4.2- L'EFFET DE L'OBÉSITÉ SUR LES FONCTIONS CONTRACTILES DES MUSCLES SQUELETTIQUES

De plus en plus de données confirment que l'obésité entraîne une diminution de la force musculaire spécifique et une perte du poids musculaire absolu sans graisse (Park *et al.*, 2009; Zhou *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2011). Cette diminution de la force musculaire a été observée chez les jeunes adultes obèses (Maffiuletti *et al.*, 2007) et les adultes plus âgés (Tomlinson *et al.*, 2014a). Cet effet pourrait être causée par une diminution de la quantité de muscles et / ou de leur qualité, qui est calculée en tant que force par unité de masse

musculaire (Tomlinson *et al.*, 2014b). Une récente étude démontre que la force musculaire normalisée à la taille et le poids du muscle, est considérablement plus faible chez les personnes âgées obèses (Choi *et al.*, 2016). Ce résultat suggère que la diminution des fonctions musculaires chez ces sujets est causée par une diminution de la force contractile.

Chez l'homme, la force musculaire absolue est augmentée chez les obèses (Lafortuna *et al.*, 2005). Il est possible que des niveaux élevés de masse grasseuse agissent comme un stimulus de surcharge au cours d'une activité quotidienne, ce qui pourrait favoriser l'hypertrophie des muscles porteurs. Ainsi, les personnes obèses seraient soumises à une forme d'entraînement dû à l'excès pondéral même s'ils ont de faibles niveaux d'activité physique. Cependant, le ratio force/masse corporelle est diminué chez les individus obèses, et des preuves récentes suggèrent que la capacité intrinsèque du muscle squelettique à produire de la force est également diminuée en présence de surpoids (Choi *et al.*, 2015). Une étude antérieure (Hulens *et al.*, 2001) a ajusté la force musculaire pour qu'elle soit exempte de l'effet de la masse grasse, ce qui a permis de trouver une réduction de la force de l'ordre de 6 à 20% plus basse chez les sujets obèses, et ce, pour plusieurs groupes musculaires. Il est aussi rapporté que les sujets obèses ont une force moindre lorsqu'elle est mise en relation avec le volume musculaire (-26%) et la section transversale physiologique du muscle ou cross section area (CSA) (-34%)(Tomlinson *et al.*, 2014a). L'ensemble de ces résultats indique que l'obésité est un problème important non seulement pour le métabolisme du muscle squelettique, mais aussi par son influence sur l'altération de ses fonctions physiologiques. Les changements physiologiques induits par l'obésité favorisent une réduction de l'expression de gènes importants pour le soutien des sarcomères comme l' α -actinine 2 et la protéine desmine, en plus de réduire la quantité de calcium relargué dans le réticulum sarcoplasmique (Chapman *et al.*, 2014). Il est bien établi que l' α -actinine 2 est essentielle pour l'ancrage des filaments d'actine sur le disque z. La desmine, quant à elle, joue un rôle important sur la production de la force musculaire (Chapman *et al.* 2014 ; Li *et al.* 1997). La figure 1.6 ci-dessous présente quelques altérations physiologiques bien établies par l'obésité sur la fonction musculaire squelettique.

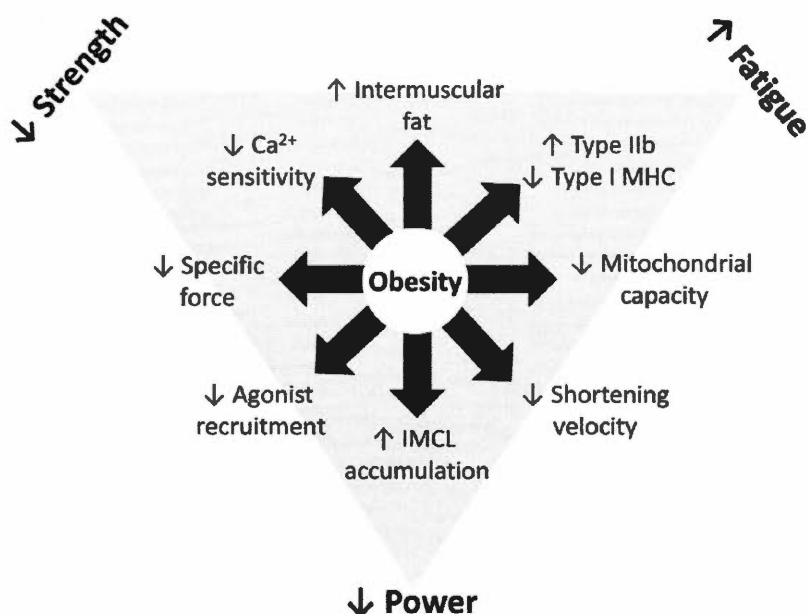


Figure 1.6: Les mécanismes potentiels par lesquels l'obésité engendre une dysfonction contractile musculaire. Figure prise de (Bollinger *et al.*, 2017)

1.4.3- LES EFFETS DE L'OBÉSITÉ SUR LA STRUCTURE DES MUSCLES SQUELETTIQUES

Chez les adultes de poids normal, les muscles squelettiques représentent environ 40% de la masse corporelle totale. Chez les obèses, on observe une augmentation des niveaux de masse musculaires (Lafortuna *et al.*, 2005), de la coupe transversale (*cross sectional area*, CSA) (Garcia *et al.*, 2015), et du nombre de fibres musculaires (Choi *et al.*, 2016 ; Gavin *et al.*, 2005). Il est intéressant de noter que la masse du muscle squelettique (Forbes G 1987) augmenterait avec les niveaux de sévérité de l'obésité. Toutefois, cette augmentation de la masse musculaire semble diminuer la force spécifique. Il est largement accepté que l'obésité augmente la masse musculaire squelettique due à un effet de surcharge des lipides provenant de l'excès des tissus adipeux. Il a déjà été rapporté que la masse musculaire du gastrocnémien (Tomlinson *et al.*, 2014a) et de l'extenseur du genou (Choi *et al.*, 2016) sont

augmentées en présence de surcharge pondérale. Certaines études ont rapporté que la masse musculaire squelettique du soléaire est augmentée, mais que cet effet n'est pas observé pour *l'extensor digitorum longus* (EDL) (Ciapaite *et al.*, 2015). Une autre étude indique que le CSA du biceps brachial évalué par la résonnance magnétique est augmenté d'approximativement 19% chez les adultes sédentaires, en surpoids et obèses par rapport à celui d'individus contrôles de poids normal (Pescatello *et al.*, 2007). De même, l'équipe de Rolland (Rolland *et al.*, 2004) a rapporté que la masse du muscle squelettique appendiculaire des jambes et des bras était plus élevée chez les adultes âgés obèses que chez les adultes obèses, ainsi que chez des individus de poids normal. Cependant, il convient de noter que l'augmentation de la masse grasse dépasse largement l'augmentation de la masse maigre (Lafortuna *et al.*, 2005) et de la masse musculaire squelettique (Ciapaite *et al.*, 2015). Ceci indique que le muscle squelettique représente un pourcentage plus faible de la masse corporelle totale dans l'obésité. Cette diminution de la musculature relative peut expliquer, en partie, la diminution de la force relative observée dans l'obésité.

1.4.4- L'ACCUMULATION DE LIPIDES DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE

L'obésité est associée à une augmentation de l'accumulation des GLIM. Une accumulation excessive de graisses intermusculaires a été rapportée grâce à la tomographie (CT) de sujets gravement obèses. Ceci est considéré comme un indicateur de la qualité musculaire (Goodpaster *et al.*, 2000). En effet, le contenu lipidique des muscles squelettiques est environ deux à trois fois plus élevée chez les obèses par rapport à ceux avec un poids normal (Choi *et al.* 2016). Une augmentation de cet encaissement de lipide est également associée à une diminution de la force musculaire (Maly *et al.*, 2013) et une altération de la fonction musculaire (Goodpaster *et al.* 2000) chez les personnes âgées. La quantité d'infiltration de lipides intramyocellulaires dans les quadriceps de personnes obèses était inversement associée à la force du muscle squelettique (Choi *et al.*, 2016). Ceci suggère une association positive au CSA, mais pas à la force spécifique (Choi *et al.*, 2016). Ces données indiquent aussi que l'accumulation de lipides intramyocellulaires contribue, jusqu'à un certain point, à l'augmentation du CSA et à la diminution de la production d'énergie. De plus, une modélisation des effets de l'augmentation de la teneur en matières grasses dans le

muscle squelettique a suggéré que la force absolue et spécifique des fibres musculaires diminuent linéairement avec l'augmentation de la teneur en lipides intramyocellulaires (Rahemi *et al.*, 2015).

1.4.5- MODIFICATION DE L'EXPRESSION DES PROTEINES CONTRACTILES SARCOMERIQUES

L'obésité modifie l'expression de gènes contrôlant la contractilité sarcomériques, notamment la chaîne lourde de myosine (Tanner *et al.*, 2002 ; Clark *et al.*, 2001). L'équipe de Tanner (Tanner *et al.*, 2002) a noté que le pourcentage de myosine de type IIb (25,1 vs. 14,4%) était significativement plus élevé chez les obèses. En plus, la proportion de fibres de chaîne lourde de myosine de type I (41,5 contre 54,6%) est significativement plus faible chez les femmes obèses comparativement à celles de poids normal. Il est bien établi que l'inactivité physique (Baldwin *et al.*, 2001) et le déchargement musculaire (Scott *et al.*, 2004) réduit l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type I et augmente l'expression du CMH de type IIx. Inversement, l'entraînement aérobie ou en endurance (Russel *et al.*, 2003) semble augmenter la proportion de fibres contenant des CMH de type I et diminuer la proportion de fibres contenant des CMH de type II.

1.5. EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION EN NUTRACEUTIQUES POUR PRÉVENIR LES DÉSORDRES MUSCULAIRES INDUITS PAR L'OBÉSITÉ.

1.5.1- COMPOSITION DE LA BETTERAVE : POLYPHÉNOLS, NITRATE ET BETALAINE.

L'incidence de l'obésité a considérablement augmenté au cours des dernières décennies. C'est un facteur majeur de développement de troubles métaboliques. Des études suggèrent également que l'obésité peut changer les fonctions musculaires squelettiques par l'induction de changements physiologiques et métaboliques. Cependant, il existe des informations limitées concernant les moyens potentiels pour contrer ces effets négatifs de l'obésité dans le muscle squelettique. La betterave rouge (*Beta vulgaris rubra*) est une plante comestible enrichie en polyphénols (myricétine de même qu'en acide férulique, caféique et hydroxybenzénique) ainsi qu'en bétalaïne, qui est consommée par les athlètes

pour améliorer la performance sportive. De plus, les composés dérivés de la betterave pourraient exercer des effets prébiotiques et antioxydants (Osmsbee et Arciero. 2013). En effet, les polyphénols, les nitrates et les bétalaïnes pourraient exercer des effets bénéfiques sur les fonctions du muscle squelettique. De plus, ces familles de composés dérivés de betterave pourraient interagir de façon synergique (voir tableau 1.2) pour améliorer la performance musculaire.

	 Obésité	 Polyphénols	 Nitrate	 Bétalaïne
Types de Fibre Musculaire	✗	✓		
Accumulation IMCL	↑	↓		
Capacité Mitochondriale		✓		
Activité Oxidative	✗	✓		
Performance Musculaire	✗		✓	✓
Fatigue	↑		↓	↓
Récupération	✗		✓	✓
	✓ Améliorer	✗ Détériorer	↑ Augmenter	↓ Diminuer

Tableau 1.2 : L'impact de l'obésité et des composants de la betterave sur le métabolisme et la performance des muscles squelettiques.

1.5.2- POLYPHÉNOLS ET CARACTÉRISTIQUES THÉRAPEUTIQUES

Les polyphénols sont une catégorie de molécules principalement produites par les végétaux. Elles sont constituées d'un assemblage de fonctions chimiques et de noyaux benzéniques. Les légumes ayant la plus forte concentration en polyphénols sont les artichauts, le persil et

les choux de Bruxelles [> 250 mg d'équivalent acide gallique (GAE) / 100 g de portion comestible fraîche (FEP)] (Pierre et al., 2006). Les fruits ayant les concentrations les plus élevées sont les fraises, les litchis et les raisins (> 180 mg de GAE / 100 g de FEP) (Pierre et al., 2006). Leur propriété d'antioxydant naturel semble pouvoir améliorer, et potentiellement traiter, de nombreuses conditions pathologies. Leurs effets ont été étudiés par de nombreux groupes de recherches ces dernières années, et bon nombre d'entre elles utilisent les extraits de polyphénols contre inflammation (Hirabayashi et al., 1995), le cancer (Mori et al., 1999), les maladies cardiovasculaires (Alam et al., 2013) et le diabète (Siri et al., 2003). Certaines de ces molécules sont même considérées comme de cibles thérapeutiques pour réduire le cholestérol (Kim et al., 2003). Toutefois, à ce jour, peu d'interventions nutritionnelles ont permis de rapporter que des polyphénols peuvent contrer l'atrophie ou la dysfonction musculaire induite par une diète obésogène.

1.5.3- POLYPHÉNOLS : MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES CONTRE LA DYSTROPHIE MUSCULAIRE

L'entraînement régulier en force et en endurance pourrait permettre de limiter l'atrophie en augmentant les processus de synthèse protéique tout en améliorant la diffusion et l'utilisation de l'oxygène. La consommation de polyphénols pourrait induire des effets similaires à l'entraînement en améliorant la qualité musculaire. En tenant compte des effets anaboliques des polyphénols (Wen et al., 2017), ces molécules pourraient être considérées comme des cibles thérapeutiques pour prévenir ou limiter la perte de masse musculaire induite par la sédentarité. Ainsi, l'administration par voie orale des oligomères proanthocyanidolique dérivé de pépins de raisin (20 mg/ kg par jour pendant 2 semaines) améliore la régénération post-contusion du gastrocnémien (+24 %) chez des rats Wistar (Myburgh et al., 2012). Le traitement de myocytes C2C12 différenciées avec des concentrations de 0,1 et 0,25 μ M de resvératrol (RSV, un polyphénol naturel isolé du raisin et d'autres fruits) a induit l'augmentation de la synthèse protéique principalement via les voies de signalisation PI2-K/AKT du facteur de croissance semblable insuline 1 (IGF-1) (Dorchies et al., 2006). Ceci indique que le RSV pourrait promouvoir l'anabolisme protéique et la fonction musculaire. La bioactivité des polyphénols dépend largement de la

biodisponibilité du produit de leur métabolites secondaires (Terra *et al.*, 2011). Les ellagintanins sont d'abord métabolisés par *Gordonibacter* du petit intestin en urolithine D puis subissent une perte successive de groupes hydroxyles pour produire l'urolithine C, A et B. Pour une personne en santé, les urolithines A et B sont les isoformes les plus abondantes. L'urolithine A exerce des activités anti-oxydantes et anti-inflammatoires dans divers tissus, mais pas dans le muscle squelettique (Rodriguez *et al.*, 2017). D'autre part, il est rapporté que l'uorlithine B augmente la croissance et la différenciation des myotubes ainsi que l'hypertrophie du muscle squelettiques tout en inhibant la voie ubiquitine/protéasome (Savi *et al.*, 2017).

1.5.4 L'EFFET THÉRAPEUTIQUE DES POLYPHÉNOLS DANS LA BETTERAVE.

Il y a un intérêt croissant pour l'identification de composés antioxydants biologiquement actifs possédant peu ou pas d'effets secondaires. En effet, de telles molécules pourraient être utilisées comme cibles thérapeutiques ou encore en prévention contre le développement d'une pléthore de pathologies. L'acide férulique est un dérivé de l'acide hydroxycinnamique, abondamment retrouvé sous sa forme libre ou composée chez les organismes du règne végétal tels les légumes, les fruits et les céréales (Tsao Rong, 2010)(Mattila *et al.*, 2007). Les effets antioxydants de l'acide férulique ont été principalement étudiés dans un contexte curatif et préventif de différents désordres métaboliques (Kumar, & Pruthi, 2014) associés à l'inflammation (Nagasaka *et al.*, 2007), les maladies cardiovasculaires (Alam & Brown. 2013) et le diabète (Sri *et al.*, 2003). Ce polyphénol pourrait régulariser les dyslipidémies, en diminuant le taux de CHOL total sanguin (Kim *et al.*, 2003) et l'hyperglycémie (Jung *et al.*, 2007). De plus, un traitement en acide férulique pendant 30 jours à une dose de 20 mg/100g/jour a augmenté la masse des muscles squelettiques à contraction rapide chez l'hippocampe soumis à une diète commerciale (88.98%) (Wen *et al.*, 2017). Ces résultats ont été rapportés pour la première fois *in vivo* et suggèrent des applications potentielles de l'acide férulique comme supplément nutraceutique en raison de sa capacité à favoriser la croissance musculaire

L'acide caféique stimule l'absorption du glucose dans les myocytes L6 différenciées en améliorant le métabolisme du glucose via la stimulation de la voie de l'AMPK (Lee *et al.*, 2008). L'incubation des muscles épitrochléens de rat avec de l'acide caféique ($\geq 0,1\text{mM}$, $\geq 30\text{min}$) augmente la phosphorylation d'AMPK. Cette activation enzymatique a été associée à une réduction de la teneur en phosphocréatine et à une augmentation de l'activité de transport du 3-O-méthyl-D-glucose en absence d'insuline. Ces résultats suggèrent que l'acide caféique stimule intensément l'activité de l'AMPK et le transport du glucose insulino-indépendant tout en réduisant l'état énergétique dans le muscle squelettique (Tsuda *et al.*, 2012). Une autre étude a démontré que l'acide caféique possède des propriétés antioxydantes similaires à celles de la vitamine E et que ce polyphénol pourrait atténuer les effets nocifs d'ischémie dans le muscle gastrocnémien (Caiozzo V. J., 2002).

L'acide gallique pourrait augmenter la translocation de GLUT4 vers la membrane cellulaire et l'activité d'absorption du glucose dans les myocytes (Vishnu *et al.*, 2009). Aussi, les effets d'un traitement à 20mg/kg/jour d'acide gallique a réduit le gain de poids, la glycémie et l'insuline plasmatique chez des rats diabétiques de types 2 nourris avec une diète riche en lipides (Gandhi *et al.*, 2014). Ces effets étaient associés à l'augmentation de l'expression du récepteur activé par le proliférateur de peroxydase γ (PPAR γ) dans les tissus adipeux, le foie et les muscles squelettiques des rats ayant reçu un traitement à l'acide gallique. Ces résultats suggèrent que l'acide gallique favorise l'homéostasie du glucose, tout en favorisant la survie et les fonctions des cellules β dans le pancréas. Par conséquent, l'acide gallique peut être considéré comme un candidat intéressant pour contrôler le diabète de type 2.

Tableau 1.3 : composition de la betterave en composés phénoliques. Source de (Wruss et coll. 2015)

Source Unité Cultivar	Wruss et coll. 2015 ⁶¹ mg/L de jus						
	Mona Lisa	Moronia	Redval	AP	Robuschka	Forono	Bolivar
COMPOSÉS PHÉNOLIQUES							
Total	1,28*	1,29	0,85	1,01	0,885	0,984	1,1
Acide caféique	10,3	3,14	3,03	5,78	4,46	3,74	3,32
Acide chlorogénique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Acide coumarique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Acide férulique	1,24	0,335	0,751	0,399	0,764	0,246	0,854
Acide gallique	27,7	17,8	14,4	30,2	10,8	21,3	30,4
Acide p-hydroxybenzoïque	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Acide protocatéchique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Acide syringique	2,02	0,865	1,34	0,674	2,91	1,63	3,54
Acide vanilique	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Catéchine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Épicatéchine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Rutine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Flavonoïdes totales	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Quercétine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Myricétine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
BÉTALAÏNES TOT	1309	1135	853	933	767	826	789
Bétacyanine	807	633	466	576	465	515	487
Bétanine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Isobétanine	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
Bétaxanthine	501	501	387	357	301	311	301
Vulgaxanthine I	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø

1.5.5 LES BÉNÉFICES DU NITRATE SUR LA PERFORMANCE PHYSIQUE

Les bénéfices associés à la consommation de betterave dépendent principalement de la transformation de ses composés bioactifs par le microbiote et leur absorption dans l'intestin, par la suite les éléments actifs doivent atteindre des concentrations suffisantes dans le système avant d'induire leurs effets via l'activation des tissus et organes cibles. Les nitrates alimentaires (NO₃) sont transformés par les bactéries anaérobies de la cavité buccale

en nitrites (NO_2) qui seront à leur tour réduits en oxyde nitrique (NO) en réponse à l'acidité de l'estomac et dans l'intestin, grâce à des enzymes microbiennes (Govoni *et al.*, 2008). Une fois dans la circulation, les nitrites peuvent aussi être transformés par des enzymes humaines spécialisées via la voie classique L-arginine-NO-synthase, dans les états hypoxiques. (Spiegelhalder *et al.*, 1967). Avant les épreuves physiques d'endurance, la consommation d'aliments riches en nitrates améliore la performance (Lauer *et al.*, 2001). Une fois ces effets rapportés, plusieurs produits enrichis en nitrates ont été développés pour leurs effets ergogènes chez les sportifs. L'action du NO sur le métabolisme mitochondrial et vasculaire des muscles permet de prolonger le temps avant d'atteindre l'épuisement tout en réduisant la consommation maximale d'oxygène pendant une activité physique (Clements *et al.*, 2014). Les désordres métaboliques liés à l'obésité, tels que le diabète et l'accumulation de graisses intramyocellulaire (Hilton *et al.*, 2008), ont été associés à une diminution de la puissance dans le muscle squelettique.

La présence d'acide nitrique stimule fortement l'accumulation de Ca^{2+} intracellulaire et de guanosine monophosphate cyclique (GMPc) pour activer la protéine kinase Ca^{2+} /calmoduline-dépendante et l'AMPK. Les précurseurs diététiques de NO incluent l'arginine et ses métabolites/analogues. Ces composés induisent une stimulation de la phosphorylation et de l'activation d'AMPK, pour favoriser l'expression et la phosphorylation du récepteur activateur de PPAR γ 1- α (PGC-1 α) (Lira *et al.*, 2010). À son tour, PGC-1 α agit comme un régulateur métabolique principal du métabolisme énergétique et de la biogenèse mitochondriale en contrôlant l'expression du facteur respiratoire nucléaire-1 (NRF-1) et de sa cible en aval, le facteur de transcription mitochondriale A (TFAM) (Boström *et al.*, 2012). La betterave augmente le métabolisme oxydatif basal et la biogenèse mitochondriale (Vaughan *et al.*, 2016). Dans les adipocytes, l'arginine augmente le contenu en mitochondries et intensifie le brunissement des adipocytes induit par le froid. Cette information est validée par l'observation que le traitement de myocytes C2C12 avec de la betterave augmente le métabolisme oxydatif en favorisant l'expression de PGC-1 α , NRF-1, TFAM et le transporteur de glucose 4 (GLUT-4) et la biogenèse mitochondriale. De plus, la

betterave a amélioré le contrôle des glucides dans les myocytes de souris (Vaughan *et al.*, 2016).

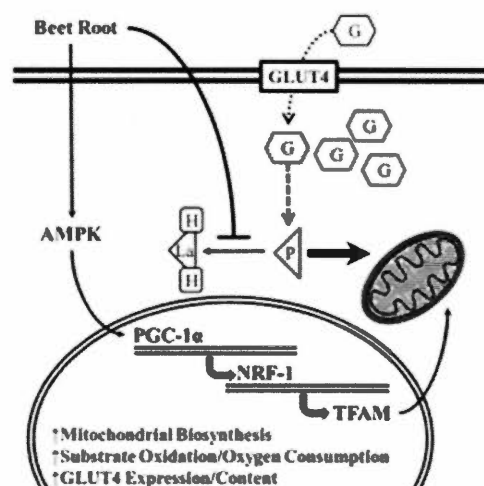


Figure 1.7 : Les effets de la supplémentation de la betterave sur le métabolisme des myocytes. Figure prise de (Vaughan *et al.*, 2016)

1.5.6 BÉTALAINE ET SES PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTS

La couleur de la betterave provient de ses pigments violets et jaunes, bétacyanine et bétaxanthine respectivement connus sous le nom de bétalaïnes. Ces composés auraient des capacités antioxydantes (Josefa *et al.*, 1988). Fait intéressant, plusieurs études récentes ont examiné les propriétés antiradicalaires de certains constituants de jus de betterave, dont les bétanines, une sous-classe de la bétalaïne. L'équipe de Kanner et coll ont signalé que la peroxydation du linoléate par le cytochrome C est inhibée par la bétanine des betteraves rouges. Il a été aussi suggéré que la consommation régulière de betteraves fourni une protection contre certains facteurs de troubles lié au stress oxydatif chez l'homme (Kanner *et al.*, 2011) et pourrait améliorer la récupération en réponse à l'exercice.

CHAPITRE II

MÉTHODOLOGIE

Le but de ce projet de maîtrise est de déterminer les effets de la diète occidentale sur la dégradation des fonctions musculaires squelettiques et les effets préventifs d'une supplémentation en betterave chez de jeunes rats Wistar. Plus précisément, nous voulons mieux comprendre les effets d'un régime obésogène sur la modulation de la force des muscles squelettiques, à contraction rapide et à contraction lente. Pour ce faire, nous avons utilisé des modèles animaux (rats Wistar mâles) et les exposés à différents types de diètes pendant 8 semaines. Les animaux ont été soumis à une diète conventionnelle contenant 2,89 kcal/g (Charles River Rodent), une diète occidentale contenant 4,7 kcal/g (Basée sur research diets D12079B), dont 40% des calories sont dérivées des lipides, 43% des glucides et 17% de protéines. Nous avons également évalué si la supplémentation en betterave prévient l'altération des fonctions musculaires dans le muscle squelettique. Cette lignée de rats a été choisie parce qu'elle a été créée par croisements consanguins et qu'elle est très utilisée pour étudier les effets de l'obésité induite par une diète obésogène. En raison de sa faible tendance à développer une résistance à l'obésité, comparativement à d'autres lignées (Reuter, 2007). Nous avons évalué les fonctions contractiles de L'EDL et du SOL (patte droite) alors que les muscles de la patte gauche serviront à d'autres analyses histologiques ou biochimiques.

2.1. ANIMAUX, DIÈTES ET PROCÉDURES

Les rats Wistar (Charles River, Montréal, CA) âgés de 28-30 jours dont le poids variera entre 125-145g ont été utilisés tout au long de l'étude avec l'approbation du CIPA de l'UQAM (numéro d'acceptation : 0217-910-0218). Les animaux ont été divisés en trois groupes soumis à des diètes différentes (N=8/groupe): diète occidentale (W ; 43% sucre, 40 lipide, 17% protéines; Research Diets # D12079B, Research Diets Inc., New Brunswick, NJ, USA, voir

l'annexe I), W supplémentée avec 6% p/p (de poudre de betterave organique (B ; Inuflora, Acton Vale, CA, voir l'annexe II) ou diète conventionnelle (C, Charles River Rodent Diet # 5075, Cargil Animal Nutrition, MN, USA, voir l'annexe III). Les animaux ont été nourris *ad libitum* pendant 8 semaines avant que nous effectuions les sacrifices.

Les rats ont été hébergés dans des cages individuelles à température ambiante (22-25°C) à un taux d'humidité de 50-60%. Chaque jour, les rats ont été soumis à la lumière pendant 12h (7am/7pm). La prise de poids et la prise alimentaire ont été mesurées tous les deux jours. Au cours du sacrifice, différents tissus ont été mesurés, pesés et extraits et traités afin de permettre la réalisation d'analyses subséquentes.

Six semaines après avoir été soumis aux différentes diètes, des tests de tolérance au glucose (OGTT) ont été effectuées sur les rats. Cette procédure impliquait tout d'abord que les animaux sont habitués pendant 4 jours précédant l'expérience. Ils ont été soumis à la contention et au gavage (aiguille de calibre 18G) afin de minimiser le stress des animaux pendant les expériences. De plus, une habitude aux prélèvements sanguins par la veine caudale a été réalisée 3 jours à l'avance avec contention et faux prélèvement avec la mine d'un crayon. Le jour où l'HGPO ont été effectué, les rats ont été mis à jeun pendant 12h et par la suite, un bolus de dextrose 10% (1 g/kg, 10 µl/g) ont été administré *per os* à l'aide d'une seringue à gavage (aiguille 18G). Une crème de lidocaïne a été appliquée sur l'extrémité de la queue 5 à 10 minutes avant la première ponction de sang afin de minimiser la douleur infligée aux animaux. Les prélèvements sanguins de 50 µL et des mesures de glycémie (1 goutte de sang récoltée suite à la ponction de la queue avec une aiguille 31G) ont été effectués aux temps 0, 15, 30, 60, 90 et 120 minutes après le gavage. Les animaux demeuraient dans leur cage et ont été placé dans tube de contention lors des prélèvements sanguins. L'injection de 1mL de saline physiologique (par voie intrapéritonéale avec une aiguille 27G) ont été effectuée pour s'assurer du bon niveau d'hydratation des rats à la fin du test.

Après huit semaines de traitement, les rats ont été sacrifiés. Chaque animal inclus dans ce protocole a été soumis à un jeûne de 4h afin de s'assurer de normaliser leur statut nutritionnel avant de débiter les procédures expérimentales qui ont été effectuées sous anesthésie (induction à 4-3% et maintien 2,5 à 3,5% d'isoflurane). Les muscles EDL et soléaires de la patte droite ont été prélevés dans le but de les soumettre au test de contractilité musculaire *ex vivo* (Aurora Scientific). Les muscles de la patte gauche ont été servis à la réalisation d'autres analyses histologiques. À la fin de cette procédure, une exsanguination par voie intracardiaque (± 10 mL avec aiguille 22G) a été réalisée. Le sang prélevé a été traité avec différentes anti-protéases (inhibiteur du DPP-IV, AEBSF/HCl) et versé dans des tubes contenant de l'EDTA. Le plasma a été finalement centrifugé à 6000 rpm pendant 10 minutes à 4°C pour récupérer le plasma et le conserver en aliquots de 200 μ L par tube à -80°C avant que des analyses subséquentes soient réalisées.

Collecte des tissus: Les muscles, dépôts adipeux blancs (WAT) ont été isolés, pesés et congelés dans l'azote liquide et/ou traités pour des analyses complémentaires.

2.2. TEST DE CONTRACTILITÉ

Les appareils de contractilité (1205, Aurora Scientific, On, Canada) ont été ajustés avant chaque expérience avec les poids de calibration (10, 20 et 50g). La longueur optimale du muscle (L_0), permettant le développement maximal de force suite à une contraction instantanée (*twitch*), a été déterminée et mesurée avant le début des contractions. Une fois le muscle ajusté à sa longueur optimale, nous avons mesuré la force tétanique générée par le muscle lors de diverses fréquences de stimulation (5Hz, 10Hz, 30Hz, 50Hz, 80Hz, 100Hz et 120Hz) à raison de 600 msec chacune. Entre chaque contraction, deux minutes de récupération seront allouées. Par la suite, le muscle a été soumis à un protocole de fatigue musculaire consistant à une stimulation de 80 Hz à chaque 2 secondes pendant une période de 3 min. Pour terminer, un protocole de récupération consistant à une stimulation de 80 Hz aux 90 secondes pendant une période 30 minutes sera réalisé. À chaque expérience, le poids et l'âge de l'animal, le pH de la solution de Krebs [en mmol/L : 118 NaCl, 4,694 KCl,

1,196 MgSO_4 , 0.999 KH_2PO_4 , 2,503 $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 24,997 NaHCO_3 , 1,100 $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6$], continuellement oxygénée [95% O_2 et 5% CO_2] (Zuo et al., 2011), à 30 °C avec un pH de 7,4. La température du système de contractilité, le poids sec et la longueur du L_0 des deux muscles ont été mesurés et notés.

2.3. PRÉPARATION DES TISSUS CONGELÉS POUR COUPE CRYOSTAT

Les muscles EDL et SOL fraîchement prélevés ont été montés sur des bouchons de liège enrobés de gomme de Tragacanth (10% p/v dans l'eau) avant d'être plongés dans de l'isopentane refroidi à l'azote liquide. Les tissus ont été conservés à -80°C afin d'optimiser leur préservation. Des coupes de 8 μm d'épaisseur ont été réalisées à l'aide d'un cryostat Leica CM1950 (Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) et déposées sur des lames en verre de L-Lysine (Superfrost, Thermo Fisher Scientific), puis séchées à température ambiante. Les lames ont été également conservées à -80°C jusqu'à leur utilisation.

2.4. HISTOLOGIE ET MORPHOLOGIE

Une coloration Hématoxyline et éosine a été effectuée sur les lames histologiques afin de mettre en évidence les structures histologiques du muscle. Les tissus ont été fixés dans une solution de 4% de paraformaldehyde (PFA) avant d'être colorés. Trois rinçages à l'eau distillée ont été effectués dans le but d'éliminer toute trace de PFA. Les lames ont été ensuite colorées avec de l'hématoxyline pendant dix minutes et rincées à l'eau pendant 10 min. Une coloration à l'éosine est réalisée pendant de 30 sec et les tissus sont par la suite déshydratés dans des bains d'éthanol (70%, 95% et 100%) puis rincés 2 fois avec du xylène. Le montage des lame-lamelles est fait dans un milieu de montage non aqueux (Permount, Sigma-Aldrich). Les images ont été capturées à une magnification de 10X à l'aide d'une caméra Olympus (Tokyo, Japon).

Les coupes ont été également colorées en utilisant un protocole de coloration rouge Picro Sirius Red pour l'évaluation du taux de collagène. Après l'hydratation des lames dans l'eau, couvrir la section de tissu et incubé pendant 60 minutes dans la solution Picro-Sirius Red, les tissus ont été par la suite déshydratés dans des bains d'éthanol absolu (100%) puis rincés 2 fois avec du xylène. Le montage de lame-lamelle est fait dans un milieu de montage non

aqueux (Permont, Sigma-Aldrich). Les lames ont été visualisées par microscopie à lumière polarisée (Zeiss Axion microscope) à 20X alors que l'intensité de la coloration, le CSA et la taille des fibres ont été quantifiées à l'aide du logiciel Fiji ImageJ.

2.5. TEST DE MICROSCOPIE À FLUORESCENCE

Des coupes musculaires de 8 μ m fraîchement décongelées ont été fixées avec de la solution de 4% de paraformaldehyde (PFA; Sigma-Aldrich, P6148) pendant 10 min. Les lames ont été par la suite lavées trois fois avec du PBS 1X avant d'être colorées avec une solution de DAPI (300nM, ThermoFisher, D3571) pendant 5 min. Les lames ont été rincées trois fois avec du tampon phosphate saline (PBS) et colorées avec une solution de HCS LipidTOX Green Neutral Lipid Stain (1 :4000; ThermoFisher, H34475) 30 min. Après la coloration, trois rinçages au PBS ont été effectués. Les lames ont été montées avec un milieu de 50% glycérol et de 50% de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octane (DABCO). Les photos sont prises à l'aide d'un microscope confocal (Nikon à la plateforme de microscope de la Faculté des Sciences de l'UQAM. La prise d'image a été effectuée à 60X avec un objectif à l'huile (Nikon Corporation, Tokyo, Japan). Les photos permettront une mise en évidence de l'infiltration lipidique entre les traitements.

2.6. DYSLIPIDÉMIE : ANALYSE DES TRIGLYCÉRIDES ET CHOLESTÉROL TOTAL CIRCULANT

Les triglycérides ainsi que le cholestérol total ont été analysés avec des trousses commerciales (Randox, Wako). Le dosage de TG s'effectue sur des microplaques à 96 puits. 2ul de l'eau déionisée, de standard (TG 12,5mg/dl ddH₂O) et de plasma avec 200ul de réactif (Enzyme réactif R1b + tampon R1a) ont été prélevés et déposés sur les puits des microplaques. Après une incubation de 5 minutes à 37 °C. L'absorbance a été lue à 500nm. Pour le dosage de CHOL total, 20 ul de chaque échantillon de plasma, standard (200mg/dL CHOL) et blanc (l'eau distillée) a été prélevé dans les tubes éprouvettes. Ajouter 2 mL de

réactif (1,6U/mL CHOL ester hydrolase, 0,31 U/mL CHOL oxidase, 5,2 U/mL Peroxidase, 0,19 mmol/L 4-Aminoantipyrine, 4,4 U/mL Ascorbate oxidase, 0,95 mmol/L DAOS). Incubation à 37 °C pendant 5 minutes, la lecture de l'absorbance est à 600nm.

2.7. CONCENTRATION DE TRIGLYCÉRIDES DANS LE MUSCLE

Le muscle (100mg) a été homogénéisé dans de l'eau et les lipides seront extraits dans du CHCl_2 . Ils ont été par la suite séchés et remis en suspension dans 1 mL de CHCl_3 . Une fraction de l'extrait lipidique d'origine a été séchée et remise en suspension dans de l'alcool isopropylique, 1% de Triton X-100 à température ambiante pendant 1h. Les taux de triglycérides ont été déterminés en utilisant des troussees commerciales (Randox).

2. 8. QUANTIFICATION ET ANALYSES

Les données ont été analysé grâce au logiciel Dynamic Muscle Analysis (DMA) software (Aurora Scientific Inc, On. Canada) permettant de déterminer la force absolue (N) et spécifique maximale (N/cm^2) générée à chaque fréquence de contraction. La résistance à la fatigue ainsi que la récupération musculaire seront aussi évaluées.

2.9. STATISTIQUES

Toutes les données ont été présentées comme moyenne $\pm$ des SEM (Erreur type). Les différences entre les trois groupes seront examinées avec des analyses de variables unidirectionnelles (*two-way ANOVA*) et des tests post hoc ajustés par Bonferroni seront réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 6.0. Les tests de corrélation sont réalisés avec le SPSS 20.0 (IBM Corporation, Armonk NY) softwares. Un effet significatif des traitements a été considéré lorsqu'une valeur de $p < 0,05$ est obtenue.

CHAPITRE III

RÉSULTATS

3.1. CROISSANCE, LA PRISE ALIMENTAIRE ET LA MASSE ADIPEUSE DES ANIMAUX.

L'évolution de la masse corporelle des animaux est présentée à la Figure 3.1. Au début du régime, les animaux pesaient en moyenne $160 \pm 10\text{g}$ et les différents groupes ne présentaient aucune différence significative de masse corporelle. Aucune différence significative n'a aussi été observée pour la prise de poids tout au long de l'expérience pour les trois différentes diètes, pendant 8 semaines. À la fin des 8 semaines, les rats du groupe occidental (W) et betterave (B) pesaient respectivement $534 \pm 43\text{g}$ et $550 \pm 33\text{g}$, contre $525 \pm 53\text{g}$ pour les rats témoins (C). Les rats du groupe W et B ont gagné respectivement $389 \pm 47\text{g}$ et $388 \pm 43\text{g}$, contre $346 \pm 56\text{g}$ pour les rats C, toute fois ce que le gain n'était pas significatif. Lorsque comparé au groupe témoin.

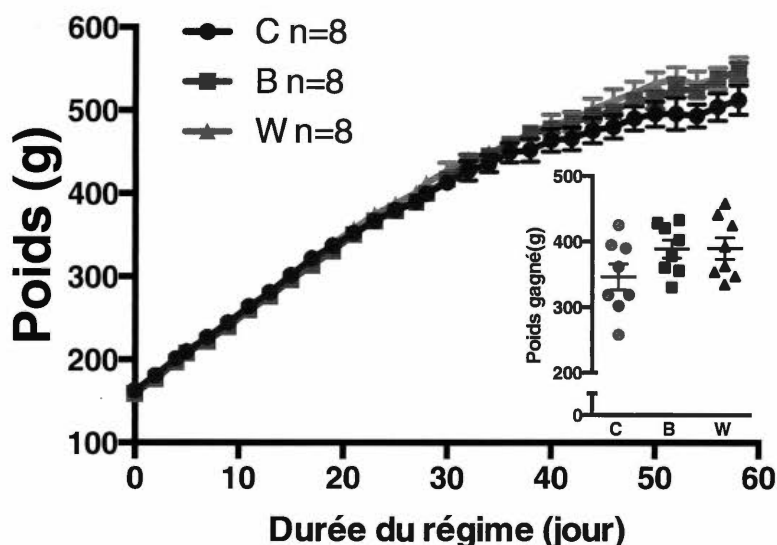


Figure 3.1. Évolution de la prise de poids des groupes témoin, betterave et occidentale. Moyennes exprimées en gramme. Les écart-types n'ont pas été présentés dans un souci de lisibilité. Certains de ces écarts-types sont repostés dans le texte.

La consommation calorique des animaux nourris avec des régimes hypercaloriques est plus importante que celle des animaux nourris avec la diète C (Figure 3.2). La consommation calorique moyenne durant les 8 semaines de régimes des animaux des groupes C, B et W est respectivement de 86 ± 5 kcal/jour, 116 ± 6 kcal/jour, et 117 ± 8 kcal/jour, ce qui représente environ 35 % et 37% d'énergie supplémentaire ingérée chaque jour pour les groupes B et W par rapport aux animaux du groupe C.

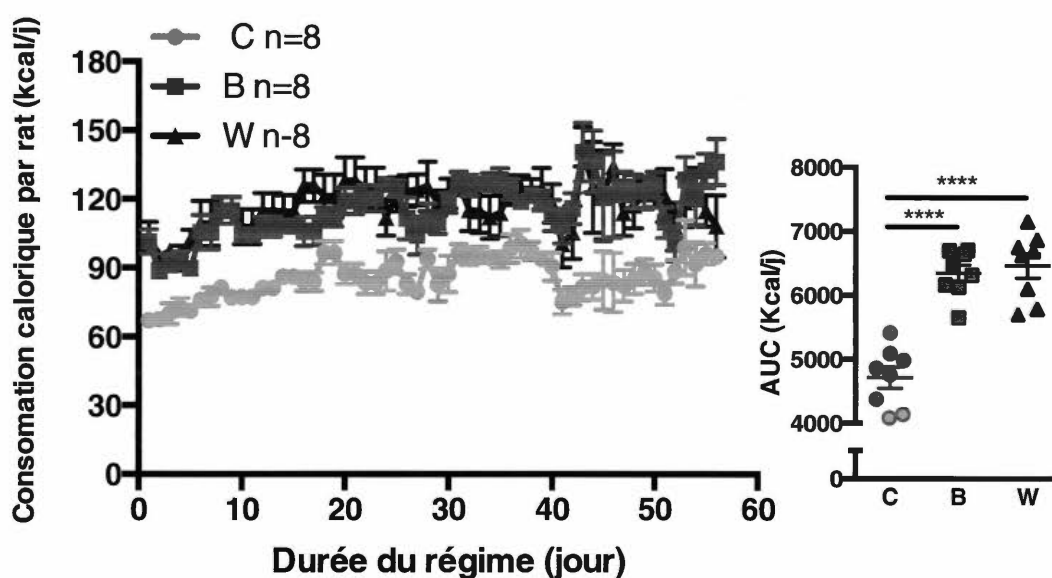


Figure 3.2. Évolution de la consommation calorique des groupes témoin, betterave et occidentale. Moyennes exprimées en kcal/j $\pm$ SEM**** $p < 0,0001$: 6% Betterave vs. Témoin, **** $p < 0,0001$ et $p < 0,0001$: Occidentale vs. Témoin.

Après les 8 semaines, le pourcentage des différents tissus adipeux blancs prélevés est significativement plus élevé chez les animaux des groupes B et W par rapport à ceux du groupe C (Figure 3.3). La quantité de tissu adipeux épидидymal a augmentée de 76% chez les animaux nourris avec la diète B et de 147% chez ceux nourris avec la diète W par rapport aux animaux C. Les autres tissus adipeux présentent une augmentation moins importante que le tissu adipeux épидидymal, mais ils restent élevés chez les animaux nourris avec des régimes hypercaloriques. Le rapport de poids des tissus adipeux blancs sur le poids de l'animal est significativement plus faible dans le groupe C comparé au groupe W ($5,0 \pm 1,7\%$ vs. $8,6 \pm 3,1\%$). Cette différence n'est pas observée entre les groupes C et B ($7,5 \pm 1,3\%$). Enfin, le poids des tissus adipeux sous-cutanés et inguinaux n'est pas significativement différent entre les trois groupes.

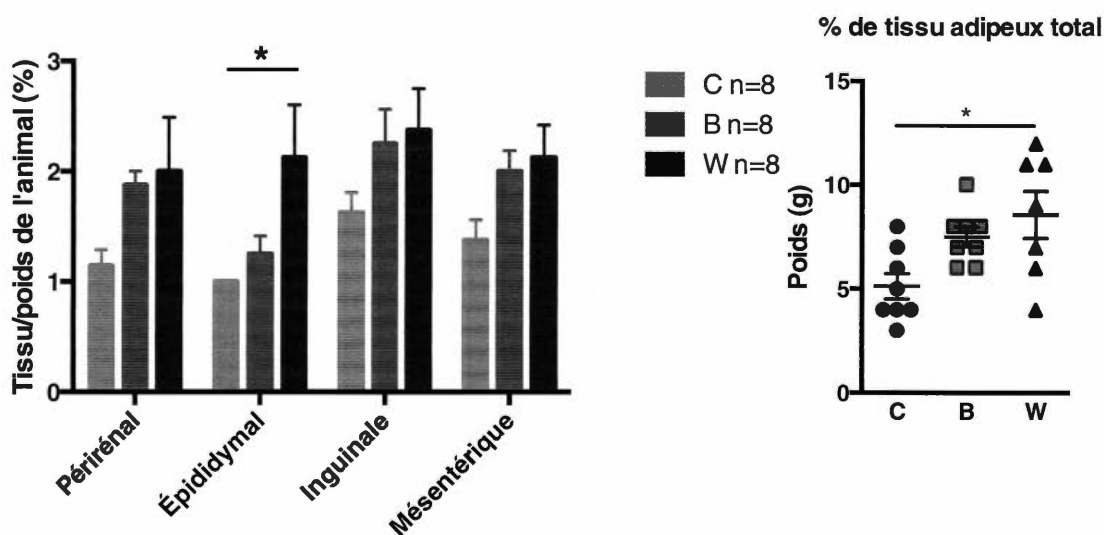


Figure 3.3. Pourcentage des tissus adipeux en fin de régime en fonction du poids de l'animal. Pourcentage des tissus adipeux blanc rapporté au poids de l'animal des groupes témoin, betterave et occidentale en fin de régime. Moyennes exprimées en $g \pm SEM$ * $p < 0,05$ vs. Témoin. N=8 pour tous les groupes.

3.2. EFFETS DE LA DIÈTE SUR LE MÉTABOLISME LIPIDIQUE ET LA RÉSISTANCE À L'INSULINE

3.2.1 CHOLESTÉROL ET TRIGLYCÉRIDES PLASMATIQUES.

Les concentrations plasmatiques en cholestérol total (HDL + LDL) et en triglycérides sont présentées à la figure 3.4. À la fin de l'expérience, les concentrations en cholestérol pour les groupes C, B et W sont respectivement de $33,61 \pm 5,26$ mg/dL, $36,36 \pm 9,03$ mg/dL et $41,99 \pm 9,93$ mg/dL. Il n'y a donc pas de différences significatives entre les groupes. La concentration en triglycérides plasmatiques varie de façon significative à la fin de la diète entre le groupe W et le groupe C, qui est en moyenne de $246,94 \pm 109,21$ mg/dL vs $113,84 \pm 63,73$ mg/dL, et cette différence n'est pas observée chez le groupe B ($204,39 \pm 105,89$ mg/dL).

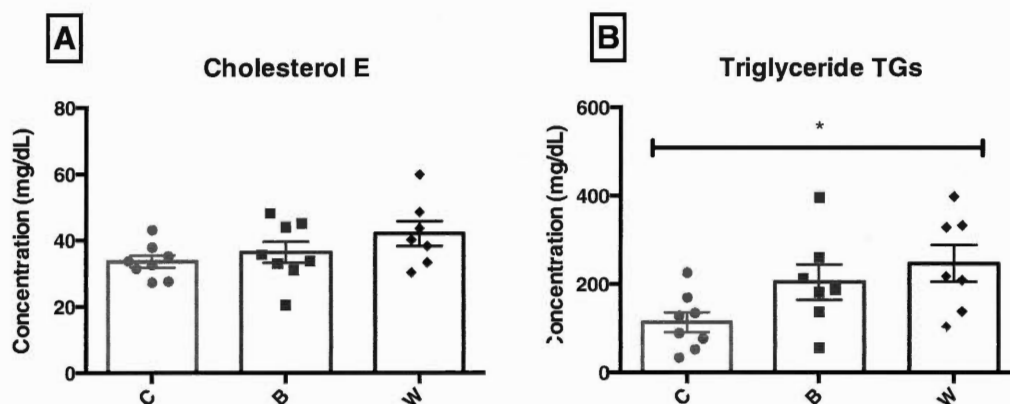


Figure 3.4. Dosage de la cholestérolémie et de la triglycéridémie. Concentration en cholestérol (A) et en triglycéride (B) chez les animaux nourris avec un régime témoin, betterave ou occidentale à la fin du régime, après 8 semaines de régime. Moyennes exprimées en mg/dL $\pm$ SEM * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$: vs. Témoin. N=8 pour tous les groupes.

3.2.2 TRIGLYCÉRIDES ET LES LIPIDES NEUTRES DANS LE MUSCLE SQUELETTIQUE

Le dosage des triglycérides dans les muscles squelettiques ne permet pas de mettre en évidence une différence significative de ceux-ci chez les muscles EDL et SOL pour les différents groupes (figure 3.5).

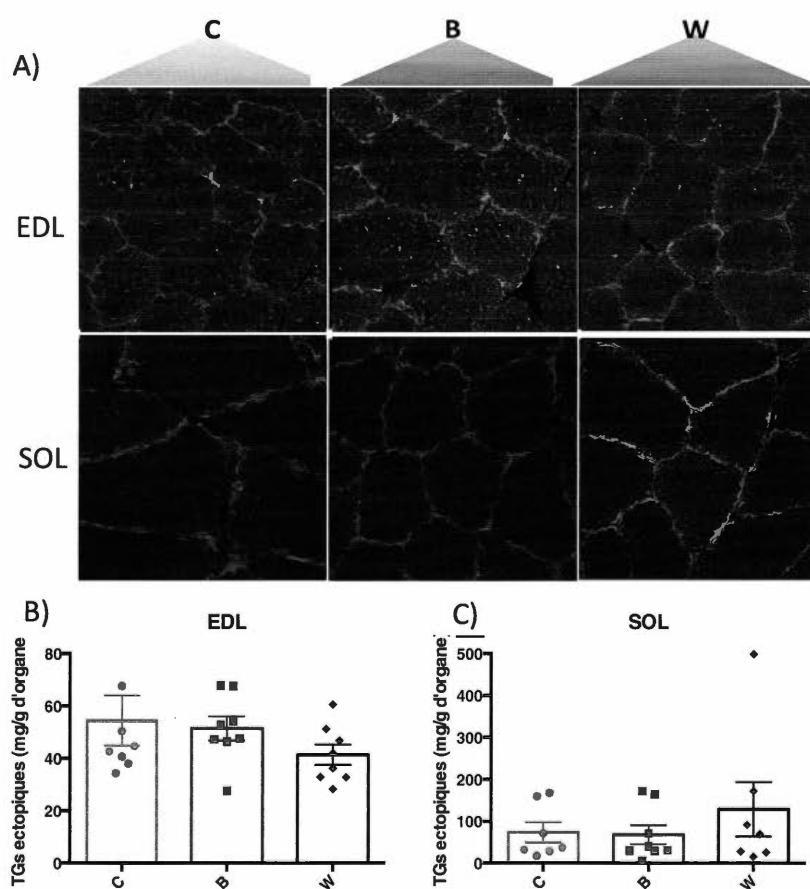


Figure 3.5. Quantification de l'infiltration lipidique dans le muscle des EDL et SOL (A) Photo de la fluorescence des GLs (LipidTox en vert) et des noyaux (Dapi en rouge ou bleu) dans les muscles EDL et SOL. (B) & (C) Concentration en triglycérides dans les muscles squelettiques chez les animaux nourris avec un régime témoin, betterave ou occidentale. Moyennes exprimées en mg/g de tissu $\pm$ SEM. EDL : n=8 pour tous les groupes, SOL : n=7 pour C et W et n=8 pour B.

3.2.3 TEST DE TOLÉRANCE AU GLUCOSE.

La glycémie à jeun des animaux des groupes C, B et W ne varie pas entre eux du début et jusqu'à la fin du test d'OGTT. À jeun, elle est en moyenne de $100,4 \pm 4,5$ mg/dL, $107,1 \pm 3,3$ mg/dL et $106,2 \pm 4,6$ mg/dL. La glycémie postprandiale après 2h pour le groupe C, B et W est respectivement de $107,3 \pm 2,9$ mg/dL, $110,7 \pm 2,5$ mg/dL et $113,2 \pm 4,6$ mg/dL. Une tendance à l'augmentation de l'insulinémie postprandiale après 15 minutes de gavage est observée entre les groupes W vs C.

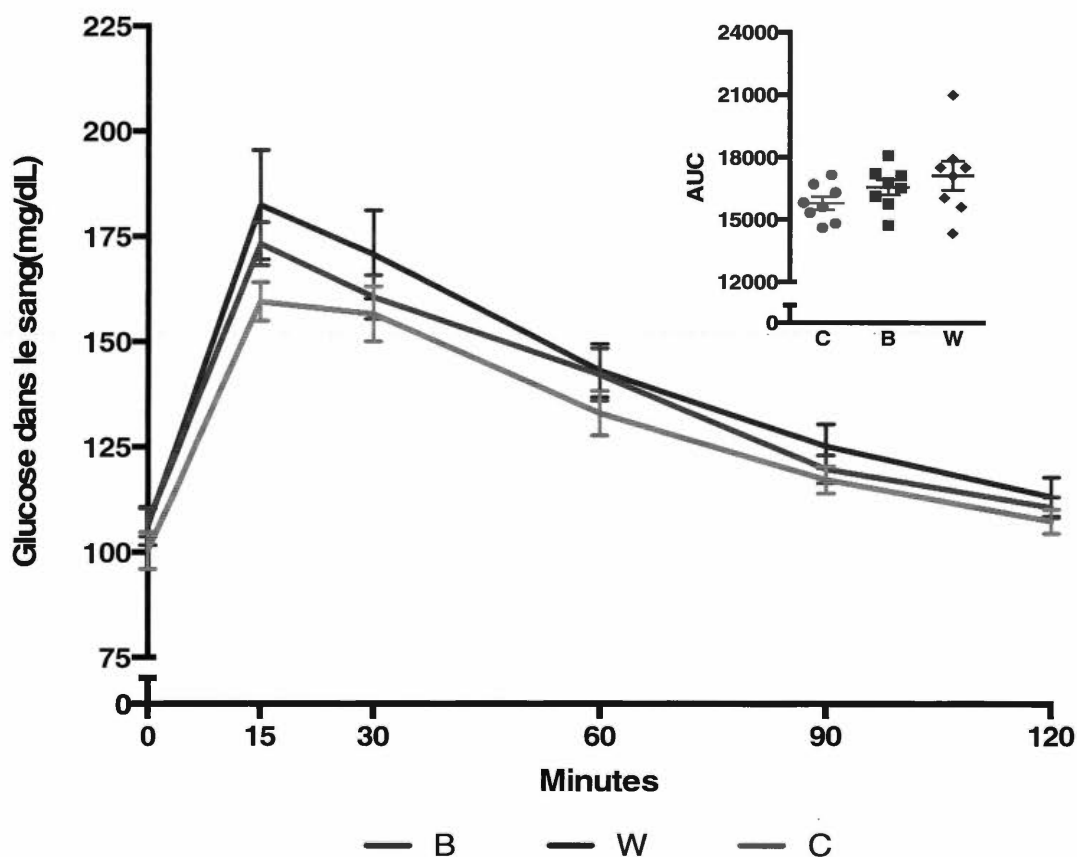


Figure 3.6. Évolution de la glycémie pour le test de tolérance au glucose (OGTT). Glycémie sanguine des animaux nourris avec un régime témoin, betterave ou occidentale après 6 semaines de régime. Moyennes exprimées en mg/dL $\pm$ SEM, n=8 pour tous les groupes.

3.3. LES PROPRIÉTÉS CONTRACTILES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.

3.3.1 FORCE FRÉQUENCE ABSOLUE.

La Figure 3.7 démontre la force absolue, exprimée en gramme de force, obtenue lors des tests de contractilité musculaire. Au niveau du muscle EDL (majoritairement glycolytique), la force maximale absolue fut atteinte lors de la contraction de 120 Hz (C: $340,44 \pm 12,06$ g, B: $322,32 \pm 12,89$ g, W: $316,29 \pm 14,87$ g). Pour le muscle principalement oxydatif SOL, la force maximale absolue fut atteinte lors de la contraction de 120 Hz (C: $214,95 \pm 9,73$ g, B: $203,86 \pm 14,35$ g, W: $185,22 \pm 19,96$ g). Bien que non significatif ($p > 0,05$), il semble cependant y avoir une tendance suggérant que les animaux du groupe Occidentale pourraient générer sensiblement moins de force au niveau du muscle SOL.

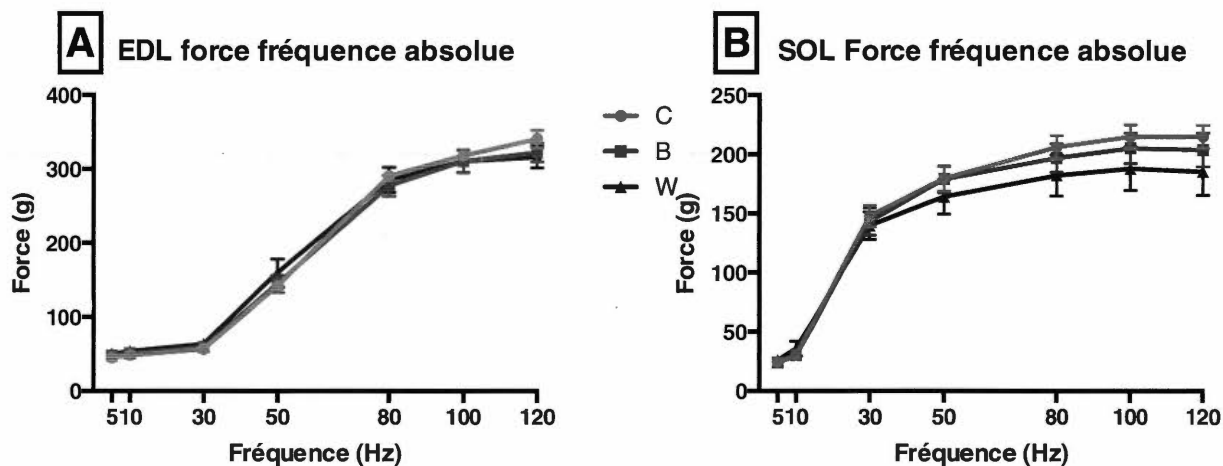


Figure 3.7 : Force absolue générée aux différentes fréquences téaniques. Données présentées en moyennes $\pm$ SEM; EDL (C=6; B=7; W=5), SOL (C : n=8 ; B: n=7; W : n=7). (A) Force absolue du muscle EDL (B) Force absolue du muscle SOL. Aucune différence significative n'est observée au niveau de la force absolue pour le muscle EDL et SOL.

3.3.2 FORCE-FRÉQUENCE SPÉCIFIQUE

La Figure 3.8 mettent respectivement en relation la force spécifique, en N/cm^2 , générée par les muscles EDL et SOL pour les fréquences de contractions allant de 5 Hz à 120 Hz. Cette force spécifique est normalisée pour chaque animal en fonction de la longueur optimale et du poids de leurs muscles. Dans le muscle EDL (A), la force maximale spécifique fut atteinte lors de la contraction de 120 Hz (C: $57,78 \pm 1,68$ g, B: $53,02 \pm 2,78$ g, W: $54,15 \pm 4,08$ g). Les forces sont non significative entre les groupes ($p>0,05$). Au niveau du muscle SOL (B), la force spécifique maximale générée lors d'une contraction de 120 Hz est réduite significativement de 25,2% pour le groupe Western et de 18,8% pour le groupe 6% Betterave par rapport au groupe Témoin (W : $23,90 \pm 2,09$ N/cm^2 , B : $25,95 \pm 1,43$ N/cm^2 C: $31,95 \pm 1,46$ N/cm^2). Aux basses fréquences de entre 50 Hz et 100Hz, les animaux du groupe Occidentale et 6% Betterave génèrent une force maximale absolue ($p<0,05$) comparativement à ceux du groupe Témoin.

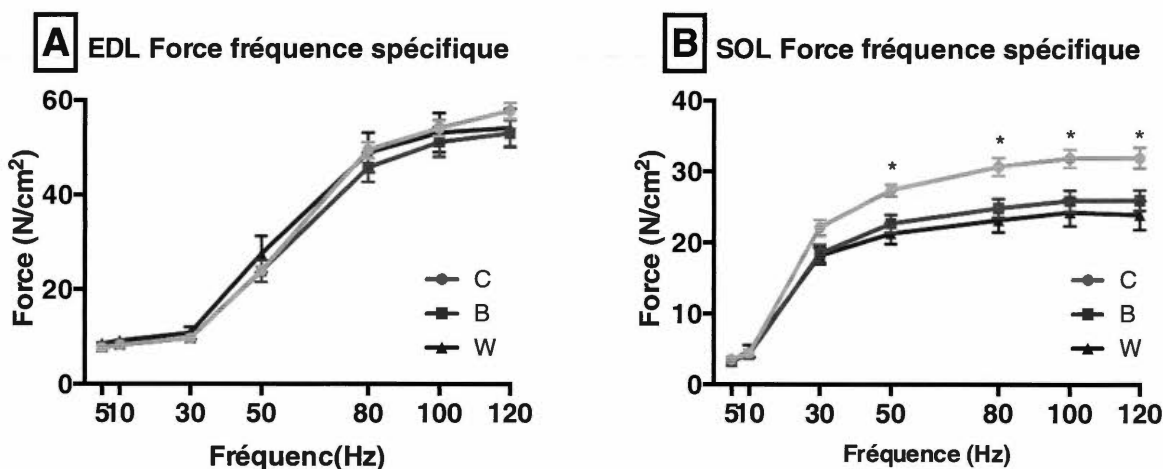


Figure 3.8 : Force-fréquence spécifique du muscle EDL et SOL. Données présentées en moyennes $\pm$ SEM; EDL (C=6; B=7; W=5), SOL (C : n=8 ; B: n=7;W : n=7). ; *= $p<0,05$. (A) Force spécifique du muscle EDL (B) Force spécifique du muscle SOL. La force spécifique générée par les animaux du groupe Témoin est significativement supérieure à celle des animaux du groupe Occidentale et 6% Betterave.

3.3.3 FATIGUE MUSCULAIRE

L'effet du temps durant le protocole de fatigue illustré à la figure 3.9 indique que pour le muscle EDL (A), aucune différence observée pour les trois groupes. Pour le test de fatigue du SOL, la résistance aux contractions répétées était diminuée de 7 % à 80 secondes de la force maximale initiale (C : $55,3 \pm 7,2\%$ vs. B & W : $48,28 \pm 3,9\%$ et $47,2 \pm 6,2\%$). Les animaux du groupe Occidentale et 6% betterave se fatiguent plus rapidement à partir de la 50^e secondes du protocole de fatigue, générant à ce moment un pourcentage plus faible de leur force pré-fatigue comparativement à ceux du groupe Témoin (C : $75,7 \pm 7,3 \%$ vs. B&W $66,1 \pm 5,1\%$ et $65,5 \pm 6,7\%$). Mais ces résultats étaient non-significatifs ($p>0,05$).

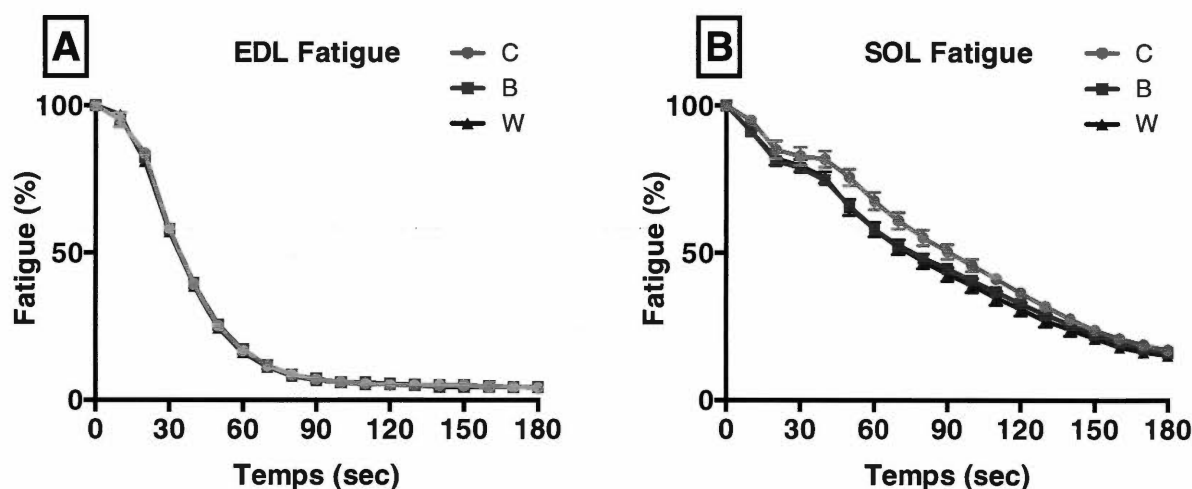


Figure 3.9: Courbes de fatigue du muscle EDL et SOL. Données présentées en moyennes $\pm$ SEM; EDL (C=6; B=7; W=5), SOL (C : n=8 ; B: n=7;W : n=7).;*= $p<0,05$. (A) Courbes de fatigue du muscle EDL (B) Courbes de fatigue du muscle SOL.

3.3.4 RÉCUPÉRATION MUSCULAIRE

La figure 3.10 présente le pourcentage de récupération de la force initiale maximale, déterminé par le ratio entre la force maximale récupérée et celle obtenue lors de la première contraction du protocole de fatigue. Aucune différence en terme de pourcentage de récupération n'a été détectée entre les deux groupes pour le muscle EDL (C : $24,3 \pm 3,7\%$ vs. B & W : $26,0 \pm 4,8\%$ et $26,6 \pm 2,3\%$) ni pour le SOL (C : $55,1 \pm 10,9\%$ vs. B&W $47,4 \pm 16,0\%$ et $49,5 \pm 15,0\%$). Les courbes de récupération présentent l'évolution au cours du temps du pourcentage de récupération, en fonction de la force maximale initiale. Pour le muscle EDL, les animaux des trois groupes ont récupéré au même rythme, en termes de % de force initiale, que les animaux du groupe Témoin. Pour ce qui est du muscle SOL, les muscles du groupe 6% betterave et Occidentale se sont dégénérés à partir de la vingt et unième minute, créant ainsi une diminution de la force, tandis que la force générée par les muscles du groupe standard continue à se récupérer.

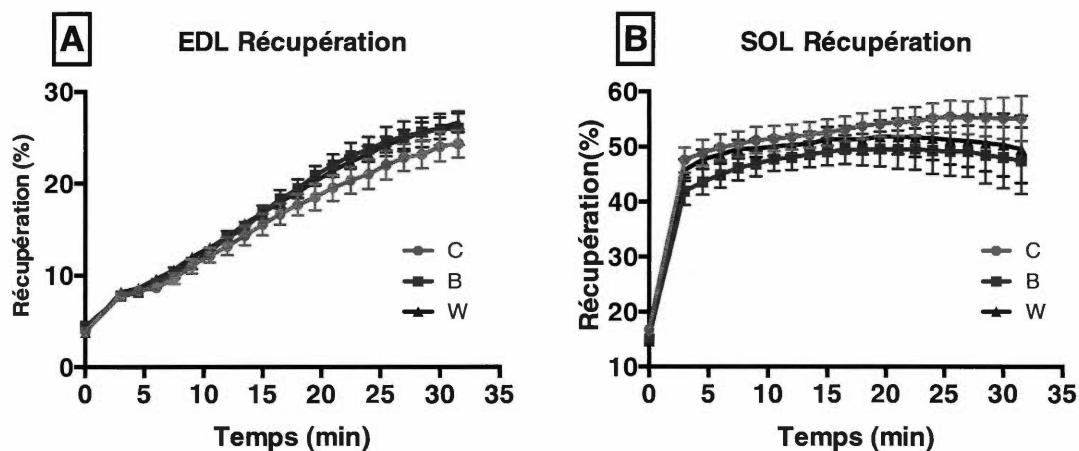


Figure 3.10: Courbes de récupération du muscle EDL et SOL. Données présentées en moyennes $\pm$ SEM; EDL (C=6; B=7; W=5), SOL (C : n=8 ; B : n=7; W : n=7). (A) Courbes de récupération du muscle EDL (B) Courbes de récupération du muscle SOL.

3.3.5 LONGUEUR, POIDS ET DENSITÉ MUSCULAIRE.

Aucune différence observée dans la longueur, le poids et la densité du muscle EDL. Du côté de SOL, Le groupe 6% de Betterave a une densité significativement plus élevée par rapport au groupe Témoin (C : $0,073 \pm 0,009$ g/cm B : $0,0082 \pm 0,006$ g/cm), cette différence n'a pas été observé dans le groupe Occidentale (W : $0,0083 \pm 0,016$ g/cm).

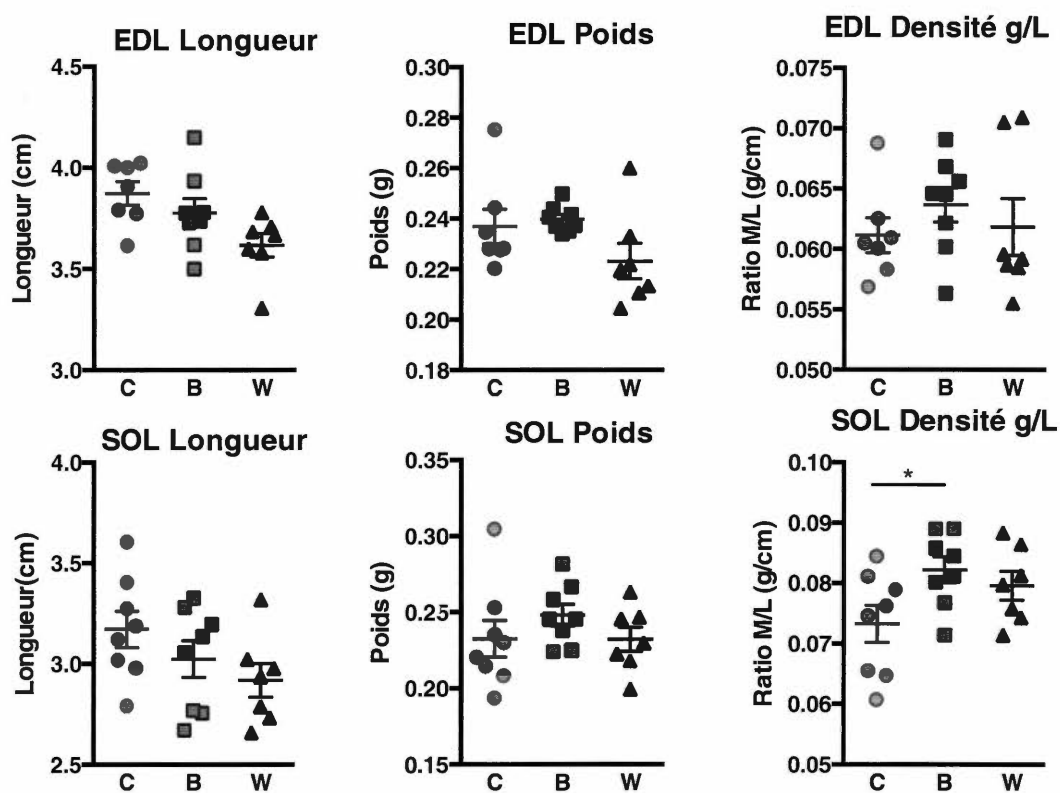


Figure 3.11: Longueur, Poids et Densité des muscles EDL et SOL. Données présentées en moyennes $\pm$ SEM; $*=p<0,05$ EDL (C=7; B=8; W=7), SOL (C : n=7 ; B: n=8; W : n=7).

Tableau 3.1 : Tableau récapitulatif de la longueur, poids, densité et le pourcentage de muscle par rapport au poids total des muscles EDL et SOL.

	EDL			SOL		
	C	B	W	C	B	W
Longueur (cm)	3,873 ± 0,154	3,777 ±0,196	3,828 ±0,152	3,173 ±0,256	3,024 ±0,257	3,25 ±0,221
Poids (g)	0,2369 ±0,184	0,2338 ±0,005	0,2195 ±0,019	0,2325 ±0,034	0,248 0,02	0,2321 ±0,021
Densité (g/cm)	0,0611 ±0,004	0,0636 ±0,004	0,0664 ±0,005	0,0733 ±0,009	0,0822*	0,0833 ±0,016
Tissu/ Poids total (%)	0,046 ±0,003	0,044 ±0,004	0,041 ±0,005	0,046 ±0,004	0,045 ±0,003	0,042 ±0,004

Données présentées en moyennes ± SEM; * $p < 0,05$ EDL (C=7; B=8; W=7), SOL (C : n=7 ; B: n=8; W : n=7).

3.6 TESTS DE CORRÉLATION

Tableau 3.2 : Tests de corrélation entre le gain de poids, la quantité de nourriture consommée, le poids des tissus adipeux inguinale et la force spécifique du muscle SOL.

	Poids gagnée	ASC nourriture consommée	TAB totale	ASC force spécifique du SOL
Poids gagné	1	0,694 **	0,475*	-0,425
ASC nourriture consommée	0,694**	1	0,516**	0,64**
TAB totale	0,558*	0,741**	1	-0,443*
ASC force spécifique du SOL	-0,425	-0,640**	-0,0443*	1

Le poids gagné a une corrélation positive pour l'aire sous la courbe de la nourriture consommée (0,684) et du poids de tissu adipeux total (0,475). L'aire sous la courbe (ASC) de la nourriture consommée en corrélation positive avec le poids de tissus adipeux total (0,516) et l'aire sous la courbe de la force spécifique (0,64). Le poids de tissus adipeux total (TAB) a une corrélation positive avec le poids gagné à la fin du régime (0,558), l'aire sous la courbe de la nourriture consommée (0,741), ainsi qu'une corrélation négative avec l'aire sous la courbe de la force spécifique. * La corrélation est significative au niveau 0,05 (bilatéral). ** La corrélation est significative au niveau 0,01 (bilatéral).

Dans la Figure 3.12, on remarque plus l'animal gagne de poids en tissus adipeux blanc (TAB), moins importante sera sa force spécifique dans le muscle SOL. Le groupe Occidentale a un poids plus élevé en TAB et une aire sous la courbe de la force spécifique plus faible, tandis que le groupe Témoin a le scénario contraire. Le groupe 6% Betterave se situe entre les deux groupes en termes de dépôt de TAB et de la force spécifique du muscle SOL générée.

p

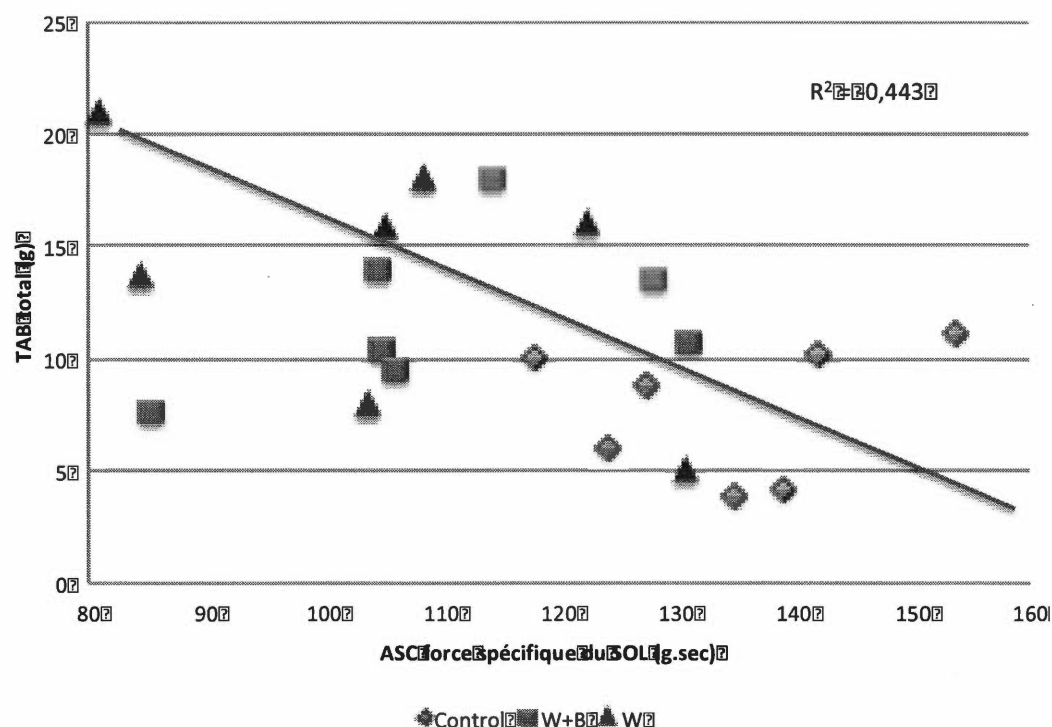


Figure 3.12. Test de corrélation entre le poids total des tissus adipeux blancs et l'aire sous la courbe de la force spécifique du muscle SOL. N=8 pour tous les groupes, le taux de corrélation est de -0,443.

3.3.7 PHOTO DE SIRIUS RED ET D'H&E DU MUSCLE SOL.

(A) La coloration au Pico-Sirius Red et d'H&E a montré une plus petite accumulation de myofibres et de collagène chez les rats de groupe 6% Betterave et Occidentale. Les différences étaient moins marquées chez les rats qui ne développaient pas de faiblesse musculaire (Témoin) au moment du prélèvement musculaire. Barre d'échelle 100µm pour H&E, 200µm pour le Sirius Red. (B) Distribution de la taille des fibres après 8 semaines de régime. La taille de la myofibre a été réduite dans les groupes 6% Betterave et Occidentale par rapport au groupe Témoin. (C) La section transversale du muscle SOL, aucune différence observée entre les 3 groupes. (D) Mesure du dépôt de collagène de type I et III après 8

semaines de régimes, il n'y a pas de différence significative entre les trois groupes. Les flèches représentent des groupes d'infiltration de macrophage (inflammation péri-mysium).

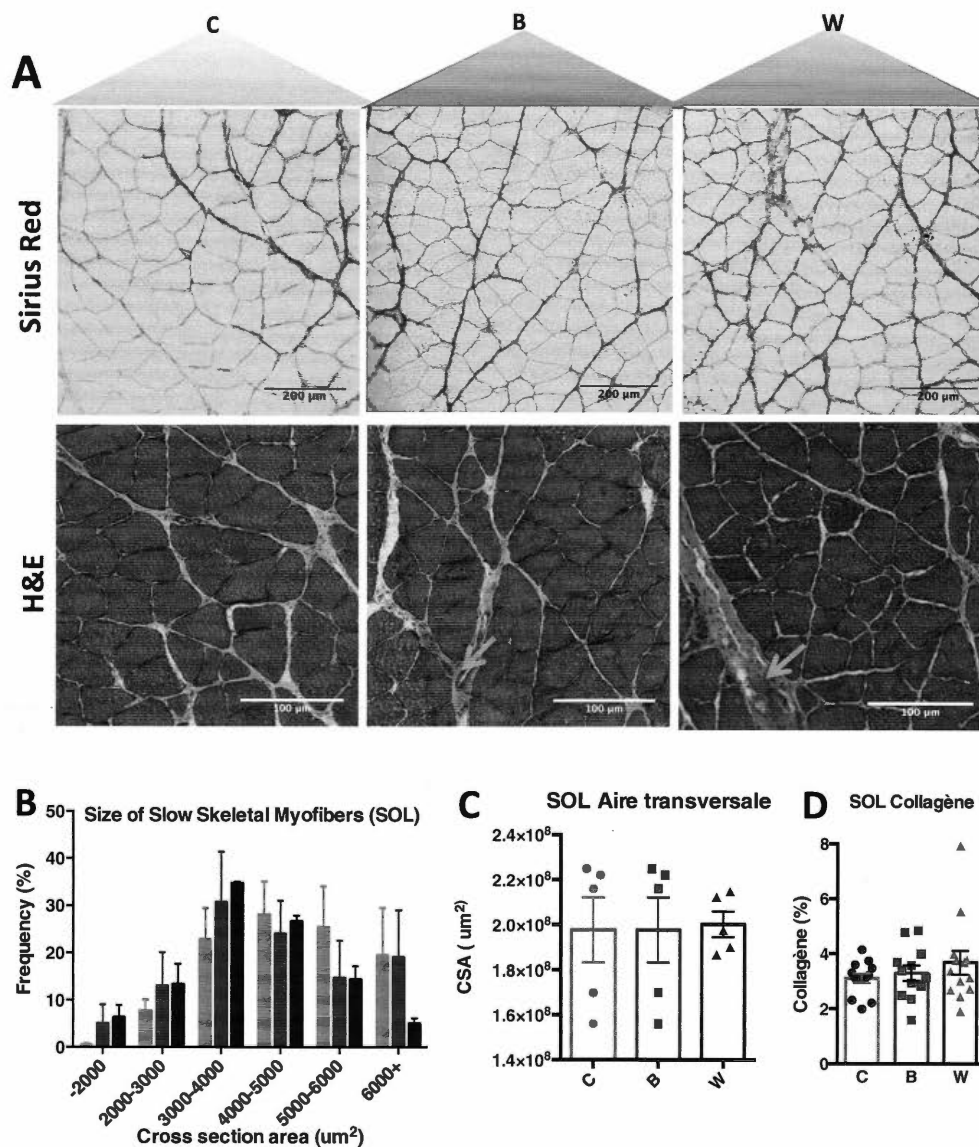


Figure 3.13. (A) La coloration au Pico-Sirius Red et d'H&E du muscle SOL pour les trois régimes (B) Distribution de la taille des fibres après 8 semaines de régime. N=3 (100 fibres encadrées par section de muscle) (C) La section transversale du muscle SOL. N=5 (D) Mesure du dépôt de collagène après 8 semaines de régime dans le muscle SOL. N=3.

Tableau 3.3. Tableau récapitulatif des tests exécutés.

	TGs ectopiques (mg/g d'organe)		Cholestérol plasmatique		Triglycéride plasmatique		ASC collagène
	EDL	SOL	Moy (mg/dL)	p	Moy (mg/dL)	p	SOL
C VS B	54,45/51,47 ns	72,41/68,19 ns	33,62/36,60	ns	113,8/204,4	ns	4830/4278 ns
C VS W	54,45/41,43 ns	73,41/129 ns	33,62/41,99	ns	113,8/246,9	<0,05	4830/4005 ns

Ns : non-significatif avec $p > 0,1$. ASC, aire sous la courbe. L'histologie des EDL n'ont pas pu été analysé à cause qu'il présente des freezing artifact importants.

CHAPITRE IV

DISCUSSION

La présente étude a porté sur les effets de l'insulino-résistance induite par l'obésité sur les muscles EDL et SOL. Nos hypothèses proposent que la betterave pourrait augmenter l'activité de la protéine kinase activée par l'AMPK (Voie non insulino-dépendante), diminué l'apport alimentaire et augmenté la thermogenèse. Ces effets de la betterave sur l'infiltration lipidique ont été vérifiés par le marquage des lipides intramyocellulaires (CLIM), et par le dosage des triglycérides TGs ectopiques pour examiner la résistance à l'insuline périphérique.

4.1. EFFETS DES RÉGIMES OCCIDENTAUX SUR LA STRUCTURE ET LES PROPRIÉTÉS CONTRACTILES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.

Dans cette étude, nous avons étudié les effets d'une diète obésogène à moyen terme (8 semaines) sur les caractéristiques morphologiques et fonctionnelles du muscle dominant à contraction rapide (EDL) et à contraction lente (SOL). Les principales constatations sont les suivantes : (1) La diète occidentale pendant 8 semaines altère la force contractile musculaire dans le muscle dominant à contraction lente (SOL) indépendamment de la perte de poids musculaire; (2) Cette diminution de la force de contraction était associées à des changements dans la composition des fibres musculaires et l'accumulation de lipide intramyocellulaire (LIMC); (3) Aucun changement morphologique et fonctionnelle a été observé dans les muscles dominant à contraction rapide (EDL). Il n'a été rapporté aucune diminution de la force contractile musculaire dans les muscles à contraction rapide chez un modèle de souris adulte obèse nourris à court terme avec une HFD, ce qui concorde avec les résultats obtenus (Shortreed et al., 2009; Thomas *et al.*, 2014). De manière constante, nous avons constaté qu'une diète occidentale à moyen terme (8 semaines) altère de manière significative la force contractile des muscles SOL (Figure 3.8) comparé au groupe

C. Cependant, nous avons démontré pour la première fois que la force contractile tétanique des muscles dominants à contraction rapide n'est pas affectée après une diète occidentale à moyenne terme (8 semaines) chez des jeunes rats Wistar. Le poids musculaire augmente généralement avec le gain de poids corporel; cependant, nous avons observé des masses musculaires et des sections transversales similaires des fibres musculaires du SOL pour les trois groupes de diètes. Le poids musculaire soutenu après une diète occidentale de 8 semaines suggère que la contraction musculaire contractile n'est pas due à une perte de volume musculaire, mais à une force contractile musculaire altérée.

Il a bien été élucidé dans la littérature que l'obésité entraîne une diminution de force musculaire liée à la perte de la masse musculaire chez l'humain (Park *et al.*, 2009; Zhou *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2011). Cependant, la force du muscle squelettique par rapport à la masse corporelle est diminuée chez les obèses, et des preuves récentes suggèrent que la capacité intrinsèque du muscle squelettique à produire de la force est également diminuée lors de surpoids. Chez les personnes obèses, le pourcentage de myosines de type IIb (25,1 vs. 14,4%) était significativement plus élevé. En plus, la proportion de fibres de chaîne lourde de myosine de type I diminue. L'inactivité physique (Baldwin *et al.*, 2001) causé par une surcharge de poids corporel réduit l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CHM) de type I et augmente l'expression du CMH de type IIx. Bien que la force contractile maximale dépende largement des fibres à contraction rapide plutôt que des fibres à contraction lente (Bottinelli *et al.* 1994), un modèle obèse de rongeur induit par régime alimentaire riche en graisse n'a pas démontré une force musculaire réduite des muscles dominants à contraction rapide. Par exemple, les souris adultes nourries avec un HFD pendant 3 semaines (Thomas *et al.*, 2014) ou 8 semaines (Shortreed *et al.*, 2009) n'ont pas eu d'altération significative de la force contractile des muscles dominants à contraction rapide. Une autre étude a également montré que 5 semaines sur un HFD réduisaient la force contractile tétanique seulement dans les muscles dominants à contraction lente, mais pas dans les muscles dominants à contraction rapide (Ciapaite *et al.*, 2015). Par conséquent, être sur un HFD pendant plusieurs semaines ne modifie pas significativement la contractilité musculaire des muscles à contraction rapide. Cependant, les effets de

l'administration d'une HFD pendant plus de 8 semaines sur la contraction musculaire des muscles dominants à contraction rapide n'ont pas encore été élucidés. Les résultats obtenus sur la physiologie musculaire ne nous permettent pas d'élucider le mécanisme sur la perte de force musculaire du SOL pour le groupe W puisqu'on n'a observé aucune différence sur le % de collagène, l'aire moyenne des fibres ainsi que la grosseur des fibres. L'atrophie dans les muscles squelettiques musculaire de rat s'accompagne de changements fibrotiques dus aux collagènes mésenchymateux de types I et III (Vesa *et al.*, 2018). L'épaisseur moyenne du périnysium dans les sections transversales du muscle SOL n'était pas différente de celle du muscle témoin. La coloration rouge Sirius red des sections musculaires révèle l'étendue du dépôt de collagène. Le pourcentage de fibrose représenté (figure 3.13D) par le teneur en collagène tel que mesuré par coloration rouge Sirius Red dans les coupes musculaires.

La mise en place de l'obésité chez les animaux sensibles semble passer par une diminution de la capacité du muscle à oxyder les lipides. Nos résultats présentés à la Figure 3.5A, la taille des CLIM semble plus grosse dans groupe W par rapport au groupe C pour le SOL. Des expérimentations proches menées chez des rats adultes ont permis de montrer une bonne corrélation entre la prise de poids quotidienne moyenne durant les 5 premiers jours de régime et l'accumulation de tissus adipeux au terme de 6 semaines de régime chez les rats Sprague-Dawley (Leibowitz, 2007). Une fois encore, les animaux atteints de l'obésité présentent une insulínémie, une glycémie et une triglycéridémie plus importante que les animaux résistants à l'obésité. Enfin, une diminution du transport des lipides et de leur oxydation dans le muscle squelettique est également mise en évidence chez les animaux sensible à l'obésité (Dourmashikin, 2006). En revanche, des études antérieures ont démontré que la résistance à l'insuline est étroitement associées à l'accumulation de CLIM (Kekehiet *et al.*, 2016) et la force musculaire diminuée chez les adultes non diabétique (Barzilay *et al.*, 2009). Il a également été rapporté qu'une plus grande accumulation de CLIM est étroitement associée à une altération de force musculaire chez les adultes âgés obèses (Choi *et al.*, 2016). À la figure 3.12, on a obtenu une forte corrélation négative entre le taux de tissu adipeux blanc et la force spécifique du SOL, mais pas dans le EDL. L'obésité est associés à une augmentation du turnover et de l'oxydation des acides gras dans les tissus

adipeux qui pourraient, selon le cycle de Randle, inhiber l'activité de la PDH et donc l'oxydation du glucose (Abdul-Ghani, 2010). En revanche, chez les sujets obèses, la quantité de TNF- α circulant est considérablement augmentée, ce qui est le résultat d'une augmentation de son expression dans les tissus adipeux et les macrophages infiltrés (Suganami *et al.*, 2009). Dans les myotubes cultivés, le TNF- α supprime les activités de l'AMP-activated protein kinase (AMPK), réduit l'oxydation des acides gras et augmente l'accumulation des lipides (Tse *et al.*, 2017). Dans la présente étude, la progression de la diminution de la force contractile musculaire après 8 semaines de diète occidentale était accompagnée de l'accumulation de CLIM d'après les photos de LipidTox sur le SOL (Figure 3.5 A). Cependant, les mécanismes par lesquels les CLIM et la résistance à l'insuline conduisent à une diminution de la force contractile musculaire sont inconnus, et d'autres études sont donc nécessaires pour clarifier cette question de recherche.

4.2. EFFETS DE LA SUPPLÉMENTATION À LA BETTERAVE SUR LA STRUCTURE ET LES PROPRIÉTÉS CONTRACTILES DU MUSCLE SQUELETTIQUE.

Bien que l'obésité et le diabète soient devenus deux des troubles métaboliques les plus courants dans le monde, les mécanismes moléculaires sous-jacents dans le muscle squelettique n'ont pas été élucidés. Le régime riche en graisses utilisé dans la présente étude induit avec succès un modèle qui semble étroitement liée à un désordre métabolique, caractérisé par une dyslipidémie (Alberti *et al.*, 2014), augmentation du taux tissu adipeux (Miranda *et al.*, 2005) et une altération dans la fonction musculaire (Bollinger 2017). Les rats obèses utilisés dans cette étude avaient une augmentation de la graisse abdominale (graisse épидidymaire) et des taux élevés de triglycérides plasmatique. Les résultats physiologiques et biologiques du groupe B se situent entre le groupe C et le groupe W. Ceci suggère que la betterave a réussi à renverser partiellement les effets néfastes de la diète W sur la santé (dyslipidémie, pourcentage de tissus adipeux, quantité de CLIM dans le

SOL) Nos données, illustrent également une diminution de noyaux par fibre musculaire, mais en absence des noyaux centraux dans les muscles squelettiques du groupe W et B par rapport au groupe C. Sur les photos d'H&E, les groupes C pour le SOL semblent avoir une quantité plus dense de cellule satellite (noyaux) par rapport au groupe W et groupe B. La localisation normale des myonuclei a été trouvée pour les sujets du groupe C (figure 3.13 A) du muscle SOL. Mais pour les groupes B et W, des cellules inflammatoires pérимыsiales (indiquées par les flèches) entourent des vaisseaux sanguins. Ces résultats indiquent que, en général, les myofibres spastiques ne présentent pas ce signe infarctus musculaire, mais seulement dans les muscles en régénération et en l'atrophie périfasciculaire (Yokozaea *et al.*, 2006). D'autres études sur l'expression des marqueurs de facteurs inflammatoires pourront confirmer cela.

Nous avons sélectionné la diète enrichie à 6 % de betterave pour conduire l'expérience principale. Le 6% de supplémentation de betterave est basée à partir de la littérature, Carlström et coll. (2010) ont montré qu'une alimentation enrichie en nitrate pouvant induire une concentration plasmatique en nitrate de 50 μM et permettait de maintenir l'homéostasie métabolique dans un modèle murin développant le syndrome métabolique. La concentration 6% (400 mg de poudre de betterave/kg de diète Western) permet donc largement d'atteindre cette concentration plasmatique (102 μM) et devrait donc aussi permettre de contrecarrer des désordres métaboliques induits par la diète occidentale. Nous n'avons pas observé de changement significatif dans la contractilité et dans la physiologie musculaire du groupe B par rapport au groupe W. Il n'y a pas encore des études *in vivo* faites sur les effets la supplémentation de la betterave sur les fonctions musculaires squelettiques. Des études récentes faites *in vitro*, ont précédemment trouvé que le traitement des myotubes primaires avec du nitrate de sodium diminuait la consommation d'oxygène (Larsen *et al.*, 2011). Cette constatation est significative car elle suggère que, malgré certaines adaptations métaboliques potentiellement favorables induites par les aliments contenant des nitrates, la consommation de nitrate alimentaire peut s'avérer contreproductive pour ceux qui en ont besoin, comme ceux qui sont atteints de maladies métaboliques existantes telles que l'obésité. Des expériences antérieures in

in vitro avec des précurseurs alimentaires de NO démontrent que le NO augmente l'activation de l'AMPK, conduisant à une expression accrue de PGC-1 α et potentiellement mitochondriale (Lira *et al.*, 2010). Sur une note connexe, Mo et al (2012) ont précédemment démontré que le traitement du muscle lisse aortique du rat les cellules avec 50 μ M de nitrate médient la biogenèse mitochondriale via l'activation de PGC-1 α par la phosphorylation de l'AMPK. Les divergences entre nos observations et celles faites par Mo et ses collègues (2012) peuvent être la résultante de différents modèles expérimentaux ou des différences dans le type / la source de nitrate. Une explication possible de cette différence peut être liée à la bioactivation des nitrates et à la biodisponibilité subséquente (considérée biologiquement inerte). Étant donné que notre approche expérimentale nécessite plusieurs processus de voie métabolique par les bactéries commensales (microbes qui expriment les nitrates réductases catalysant la conversion de l'anion nitrate en nitrite), il est possible qu'il existe un mécanisme alternatif qui favorise la conversion nitrate-nitrite de l'extrait de betterave. Jansson et coll (2008) ont rapporté que les tissus de mammifères in vitro (gastro-intestinaux, hépatiques, rénaux, cardiaques et pulmonaires) ont des activités de nitrate réductase, notamment chez les rongeurs. Une autre limite de notre approche expérimentale est que le poudre de betterave utilisé dans notre étude était un mélange de nombreux autres des produits chimiques ou des propriétés alimentaires (en plus des nitrates), qui peuvent avoir contribué à nos découvertes. Malgré cette limitation, nos observations documentent que le poudre de betterave supplémenté dans la diète occidentale renverse partiellement les désordres métaboliques causés par l'obésité, mais ne permet pas de moduler positivement les fonctions contractiles musculaires.

4.3. EFFETS DU RÉGIME SUR LA CROISSANCE, LA PRISE ALIMENTAIRE ET LA MASSE ADIPEUSE DES ANIMAUX

Un des objectifs de ce travail fut d'étudier le mécanisme sous-jacent pour l'association entre l'obésité et la modulation de la force de contractilité en réponse à une

diète de type occidentale. Tout d'abord, il fallait déterminer si une diète riche en gras et en lipides apporte bien une augmentation d'incidence et de développement de l'obésité. Une dyslipidémie et de la résistance à l'insuline chez ce modèle de jeunes rats. Les résultats démontrent que les rats du groupe W et B étaient 12% plus lourds et avaient une masse graisseuse abdominale (épididymaire) plus élevée de 147% et 76% que leurs homologues Témoins (C) et étaient dyslipidémiques. Nous proposons que la dyslipidémie puisse être un mécanisme pour l'activation des voies de signalisation inflammatoires, le muscle squelettique. Pour cela, on a effectué des tests histologiques (Pico Sirius Red et H&E) pour examiner la physiologie musculaire sur la taille des fibres, La surface transversale du muscle, le % de fibrose (Collagène) et la distribution des noyaux centraux.

Selon la littérature, une diète High-Fat/High Sucrose (HF/HS) de type régime occidentale conduit à une augmentation de la masse corporelle : une différence significative est observée dès le 10^e jour de régime chez les souris (Adechian, 2009). Pour notre travail avec de jeunes rats en croissance, ceci n'est pas le cas puisque la prise de poids est régulière tout au long du régime. Le poids des animaux des groupes C et W n'est pas significativement différent. En plus, la poudre de betterave n'a pas entraîné une réduction du poids. Ceci peut être expliquée par la variabilité de la réponse à un régime hypercalorique : tous les animaux ne présentent pas la même sensibilité aux régimes. Ceci s'observe également dans la prise de poids des animaux. Des études ont montré chez le rat adulte comme chez la souris que l'effet d'un régime hypercalorique sur l'apparition de l'obésité dépendait de la souche de l'animal (West, 1998). Aussi, il faut prendre en considération l'âge de l'animal puisque l'excès d'énergie consommée chez les modèles pédiatriques contribue en majorité à leur croissance, elle n'exerce donc pas les mêmes effets métaboliques que chez les modèles adultes (Lipps & Deysher, 1986). En effet, il commence à y avoir un début de séparation de masse corporelle seulement à la dernière semaine de diète entre les rats nourris avec un régime W ou B comparés aux animaux du groupe C. Après 8 semaines de régime, le tissu adipeux épididymaires ainsi que le poids total des tissus adipeux blancs sont plus développés chez les animaux nourris avec un régime W par rapport aux animaux nourris avec un régime standard. La prise de poids générale observée est donc associée à une

augmentation de la masse adipeuse. L'énergie ingérée par les animaux des groupes W et B est significativement plus importante que chez les animaux du groupe C, ce qui peut expliquer la survenue d'une obésité rapide.

4.4. EFFETS DU RÉGIME SUR DIFFÉRENTS PARAMÈTRES BIOLOGIQUES D'INTÉRÊTS.

Une étude comparant l'effet d'un régime riche en lipide avec du lard (45%) par rapport à l'effet d'un régime occidental chez des rats mâles adultes a permis de mettre en évidence une masse corporelle plus importante chez des rats Sprague Dawley adulte nourris avec le régime occidental. Au bout de 7 semaines, les animaux du groupe occidental présentaient une hyperinsulinémie, une intolérance au glucose et une insulino-résistance par rapport aux animaux du groupe riche en lipide. L'infiltration des macrophages dans le tissu adipeux, qui est caractéristique de l'obésité, est également plus marquée chez les animaux du groupe occidental par rapport aux animaux nourris le régime Lard (Sampey, 2011). Pourtant, ces résultats n'ont pas été observés dans notre expérience. La glycémie tend à augmenter chez les animaux W par rapport au groupe C, mais aucune différence statistique n'est mesurable. Les grandes variabilités observées au sein des groupes pourraient expliquer ces résultats. Une étude récente rapportée par la littérature démontre que l'obésité est associée à une augmentation de la quantité de certains tissus adipeux et à un contenu général en lipides significativement plus important, sans nécessairement avoir une modification de la glycémie et de l'insulinémie après 5 semaines de régime chez les rats (Adechian, 2009). En plus, le test d'OGTT fournit des informations sur la tolérance au glucose, mais pas sur la sensibilité à l'insuline, qui sont deux concepts distincts (Pacini, 2003). Donc, il serait nécessaire de mesurer la quantité de l'insuline plasmatique pour le test d'OGTT afin de pouvoir discuter davantage sur l'insulinorésistance du muscle squelettique.

À la fin de l'expérimentation, plusieurs paramètres sanguins ont été mesurés sur les animaux à jeun. La concentration plasmatique en triglycérides est significativement plus élevée chez les animaux de groupe W par rapport au groupe C. Cette différence n'est cependant pas statistiquement présente pour le cholestérol. En fait, pour induire un hypercholestérolémie, la diète HF doit être enrichi avec minimum 1% de cholestérol pour pouvoir observer des différences significatives au bout de 10 jours chez les rats adultes (Yokozawa et al., 2006). Dans notre diète occidentale, on a seulement 0,21% de cholestérol chez des jeunes rats. Les résultats de la dyslipidémie concordent avec la littérature. En cas d'une obésité systémique, une accumulation excessive de graisses dans les tissus adipeux conduit à un état d'hypoxie dans les artérielles (avec une PO_2 réduite), favorise la production de cytokines inflammatoires, telles que l'interleukine-6 (IL-6) et le facteur de nécrose tumorale-alpha (TNF- α). L'inflammation locale est liée à un statut catabolique, induisant un processus de lipolyse qui consiste à essayer d'éliminer l'accumulation excessive de graisses dans les tissus adipeux pendant un régime riche en gras. Ce processus précoce dans les tissus adipeux contribue à l'augmentation des acides gras libres, pour le muscle squelettique, ceci apporte à une diminution de l'absorption du glucose (Eugene *et al.*, 1961).

Le défaut d'action de l'insuline, lors de l'insulino-résistance, conduit à une altération de l'inhibition de la lipolyse sous insuline. Les sujets obèses ont également une lipolyse accrue. Cela peut se traduire par une augmentation de l'abondance des acides gras dans la circulation sanguine, mais aussi par une accumulation de triglycérides ectopiques dans le foie et le muscle squelettique (Muito & Newgard. 2008). Les analyses réalisées sur l'EDL et le SOL n'ont cependant pas permis de mettre en évidence une telle accumulation. Nos résultats suggèrent ainsi que la durée du régime n'était pas assez longue pour induire l'insulino-résistance musculaire ou que les rats en croissance possèdent un mécanisme inné qui permet d'utiliser les lipides intramyocellulaires pour la croissance.

CHAPITRE V

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

L'obésité et l'insulino-résistance, deux éléments centraux du syndrome métabolique, touchent chaque année de plus en plus d'individus. Ces conditions sont devenues de véritables problèmes de santé publique. L'existence des modèles animaux non-résistants à l'obésité permet d'envisager de nombreuses études pour mieux comprendre l'apparition de ces perturbations métaboliques. Les résultats suggèrent que la diminution de la force musculaire chez les sujets obèses après 8 semaines de diètes obésogènes altère seulement les muscles dominants à contraction lente (SOL). Cependant, le mécanisme sous-jacent de l'association entre l'obésité et la diminution de la force musculaire contractile n'a pas été entièrement élucidé, dont la nécessité d'études future afin de trouver la voie métabolique qui pourra affecter la contractilité musculaire en présence d'obésité.

Ce travail de maîtrise a permis de montrer in-vivo 1) les effets synergiques de la betterave sur les fonctions musculaire squelettique chez un modèle de rat Wistar. 2) Aucune tolérance au glucose et la cholestérolémie n'ont été mise en évidence au cours des 8 semaines de régime sur le modèle animal d'obésité induite par un régime riche en lipides et sucre. Dans ce contexte, il serait intéressant d'un part d'augmenter le nombre d'animaux de l'étude et d'autre part de reproduire ces expériences sur des rats adultes, afin de savoir si l'utilisation de ces régimes alimentaires conduit ou non au développement d'une dysfonction musculo-squelettique plus tardive, en éliminant toutes les variances, dont le facteur de croissance chez les rats pédiatriques.

Des études visant à améliorer la sensibilité de la méthode de mesure dans le muscle squelettique ont également été réalisées et les résultats sont les suivants :

1. Culture cellulaire des myotubes pour établir la dose réponse de la concentration de betterave biologique, avant d'utiliser les modèles animaux.
2. Combiner l'entraînement physique avec la supplémentation en betterave puisque l'oxyde de nitrate est bioactive seulement en condition d'anoxie.

Accéder à une meilleure compréhension des causes et des mécanismes biologiques conduisant à l'obésité est aujourd'hui un des plus grands enjeux de la recherche. Comme toutes les maladies chroniques, l'obésité devient en effet irréversible lorsqu'elle est installée : prévenir son développement est donc primordiale si l'on veut enrayer l'épidémie mondiale. Nous avons démontré que l'obésité et ses conséquences métaboliques sur le niveau de l'organisme entier induisent un changement au niveau contractile dans le muscle squelettique dominant à contraction lente (SOL) qui favorise l'atrophie du muscle. Pour les expériences futures suggérées basées sur les résultats décrits dans cette étude. Il serait intéressant de mesurer l'apoptose par la méthode TUWEL ou fragmentation d'ADN dans les SOL. De plus, de mesurer l'insuline plasmatique pour le test d'OGTT. La relation étroite entre l'obésité, la résistance à l'insuline et la progression vers le diabète de type II constituent un grave problème de santé dans les pays développés comme dans les pays en développement. L'identification et la caractérisation des facteurs humoraux et des mécanismes moléculaires qui pourraient contribuer à la perte de la masse musculaire induite par l'obésité est donc essentielle. Cette connaissance serait inestimable pour expérimenter les facteurs contribuant au développement d'une nouvelle génération de thérapies sélectives, tel que la supplémentation à la betterave, qui pourraient améliorer la résistance à l'insuline induite par l'obésité et minimiser les effets secondaires, tels que l'atrophie musculaire et la perte de masse musculaire induite par l'apoptose.

La consommation de jus de betterave rouge est d'un intérêt actuel pour améliorer la performance aérobie en agissant comme un vasodilatateur et éventuellement à travers des altérations du métabolisme et de la physiologie du muscle squelettique. Ce travail a exploré les effets d'un supplément de betterave disponible dans le commerce sur la physiologie et la contractilité des muscles de rats Wistar. Les suppléments contenant des nitrates

deviennent rapidement un sujet d'intérêt pour de nombreux athlètes, en particulier les athlètes d'endurance compétitifs. Nos données supportent l'hypothèse que la consommation de betterave (contenant du nitrate) n'a pas pu favoriser un phénotype métabolique favorable dans les musculaires squelettiques chez le modèle de rat pédiatrique et sédentaire, bien que les études futures doivent être vérifiées expérimentalement in vivo sur les modèles d'animaux avec entraînement.

ANNEXE

I. Composition de la diète Westernne.

Open formula purified diets for lab animals



Product Data - D12079B

Report ► Repeat ► Revise

Description

RD Western Diet

Used in Research

Obesity
Diabetes
Osteoporosis
Hypertension
Atherosclerosis
Metabolic Syndrome

Packaging

Product is packed in 12.5 kg box.
Each box is identified with the product name, description, lot number and expiration date.

Lead Time

5-7 business days.

Gamma-Irradiation

Yes. Add 10 days to delivery time.

Form

Pellet, Powder, Liquid

Shelf Life

Most diets require storage in a cool dry environment. Stored correctly they should last 6 months.

Control Diets

Custom diets available on request.

Formula

Product # D12079B	gm%	kcal%
Protein	20	17
Carbohydrate	50	43
Fat	21	40
Total		100
kcal/gm	4.7	

Ingredient	gm	kcal
Casein, 80 Mesh	195	780
DL-Methionine	3	12
Corn Starch	50	200
Maltodextrin 10	100	400
Sucrose	341	1364
Cellulose	50	0
Milk Fat, Anhydrous*	200	1800
Corn Oil	10	90
Mineral Mix S10001	35	0
Calcium Carbonate	4	0
Vitamin Mix V10001	10	40
Choline Bitartrate	2	0
Cholesterol, USP*	1.5	0
Ethoxyquin	0.04	0
Total	1001.54	4686

*Anhydrous milk fat typically contains approximately 0.3% cholesterol.

On this basis, D12079B contains approximately 0.21% cholesterol.

Formulated by E. A. Ulman, Ph.D., Research Diets, Inc., October 12, 1995.

Diet formulated to match Teklad Western Diet #TD88137, except that 1% Corn Oil replaces 1% Butter Fat.

**RESEARCH
DIETS**
INC.
www.ResearchDiets.com
Where NutriPhenomics Begins

Research Diets, Inc.
20 Jones Lane
New Brunswick, NJ 08901 USA
Tel: 732.247.2390
Fax: 732.247.2340
info@researchdiets.com

II Composition de la poudre de betterave

Valeur nutritive
Nutrition Facts
pour 9 g / Per 9 g

Teneur Amount	% valeur quotidienne % Daily Value
Calories / Calories 35	
Lipides / Fat 0 g	0 %
saturés / Saturated 0 g	0 %
+ trans / Trans 0 g	0 %
Cholestérol / Cholesterol 0 mg	0 %
Sodium / Sodium 60 mg	2 %
Glucides / Carbohydrate 7 g	3 %
Fibres / Fibre 1 g	6 %
Sucres / Sugars 6 g	
Protéines / Protein 1 g	
Vitamine A / Vitamin A	2 %
Vitamine C / Vitamin C	6 %
Calcium / Calcium	2 %
Fer / Iron	4 %

Ferme Robert Desmarais
455, route 116 Est
Acton Vale, QC, J0H 1A0

Certifié biologique
par OCQV

Certified organic by
Québec OCQV



inuli flora

Organic Beetroot Powder

A raw superfood with a sweet, robust and succulent flavour, our organic beetroot powder is easily integrated into any daily routine and lends itself to both the sweet and the salty. Add it to your smoothies, rice, sauces, yogurts, vinaigrettes, soups, baked goods, etc., and take pleasure in adding colour and health to your dishes!

Ingredient : raw organic beets, dehydrated and powdered.
Seal the bag after each use and store in a cool dry place.

Poudre de betterave biologique

Cuisez en rose avec la poudre de betterave biologique! Superaliment cru avec un goût sucré, robuste et succulent, notre poudre de betterave bio s'intègre facilement à l'alimentation quotidienne et se prête aussi bien aux recettes salées que sucrées. Ajoutez-la à vos smoothies, riz, sauces, yogourts, vinaigrettes, soupes, pâtisseries, etc., et prenez plaisir à ajouter de la saveur, de la couleur et de la santé dans votre assiette!

Ingédient : betteraves crues, biologiques, déshydratées et réduites en poudre grâce à un procédé artisanal.
Fermer le sac après chaque usage et conserver dans un endroit sec et frais.

III : Composition de la diète conventionnelle

5075
CHARLES RIVER 18% AUTOCLAVIBLE RODENT CHOW

CHEMICAL
COMPOSITION*

NUTRIENTS**

GENERAL CONSTITUENTS

Crude Protein, %	18.1	Calcium, %	0.97
Crude Fat, %	4.5	Phosphorus, %	0.85
Crude Fibre, %	3.4	Potassium, %	0.67
Ash, %	6.7	Magnesium, %	0.17
Nitrogen Free Extract (by difference), %	57.3	Sodium, %	0.30

CHEMICAL CONSTITUENTS

Neutral Detergent Fibre (NDF), %	14.1	Iron, mg/kg	170.00
Acid Detergent Fibre (ADF), %	4.6	Zinc, mg/kg	70.00

ENERGY

Total Digestible Nutrients (TDN), %	75.0	Selenium, mg/kg	0.20
Gross Energy (GE), kcal/g	4.1		
Physiological Fuel Value*** (PFV), kcal/g	3.4		

AMINO ACIDS

Arginine, %	0.99	Menadione (added), mg/kg	8.8
Cysteine, %	0.46	Thiamin, mg/kg	80.0
Glycine, %	0.83	Riboflavin, mg/kg	7.0
Histidine, %	0.40	Niacin, mg/kg	98.0
Isoleucine, %	0.70	Pantothenic Acid, mg/kg	30.0
Leucine, %	1.28	Choline, mg/g	1.6
Lysine, %	1.06	Folic Acid, mg/kg	8.0
Methionine, %	0.39	Pyridoxine, mg/kg	9.0
Phenylalanine, %	0.82	Biotin, mcg/kg	350
Tyrosine, %	0.51	Vitamin B ₁₂ , mcg/kg	26
Threonine, %	0.63	Vitamin A, IU/g	41
Tryptophan, %	0.22	Vitamin D ₃ , IU/g	2.2
Valine, %	0.83	Vitamin E, IU/kg	90

BIBLIOGRAPHIE

- Abumrad, N. A., et N. O. Davidson. (2012). «Role of the gut in lipid homeostasis». *Physiol Rev*, vol. 92, no 3, p. 1061-1085. En ligne. [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811425>](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22811425).
- Adiels, M., N. Matikainen, J. Westerbacka, S. Soderlund, T. Larsson, S. O. Olofsson, J. Boren et M. R. Taskinen. (2012). «Postprandial accumulation of chylomicrons and chylomicron remnants is determined by the clearance capacity». *Atherosclerosis*, vol. 222, no 1, p. 222-228. En ligne. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365426>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22365426).
- Alam MA, Sernia C, Brown L J . (2013). Ferulic acid improves cardiovascular and kidney structure and function in hypertensive rats. *Cardiovasc Pharmacol*; 61(3):240-9. En ligne. doi:10.1097/FJC.0b013e31827cb600.
- Alam, M. A., Sernia, C., & Brown, L. (2013). Ferulic Acid Improves Cardiovascular and Kidney Structure and Function in Hypertensive Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 61(3). En ligne. [<https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2013/03000/Ferulic_Acid_Improves_Cardiovascular_and_Kidney.10.aspx>](https://journals.lww.com/cardiovascularpharm/Fulltext/2013/03000/Ferulic_Acid_Improves_Cardiovascular_and_Kidney.10.aspx)
- Badin, P. M., C. Loubiere, M. Coonen, K. Louche, G. Tavernier, V. Bourlier, A. Mairal, A. C. Rustan, S. R. Smith, D. Langin et C. Moro. (2012). «Regulation of skeletal muscle lipolysis and oxidative metabolism by the co-lipase CGI-58». *J Lipid Res*, vol. 53, no 5, p. 839-848. En ligne. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383684>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383684).
- Baldwin, K. M., & Haddad, F. (2001). Invited Review: Effects of different activity and inactivity paradigms on myosin heavy chain gene expression in striated muscle. *Journal of Applied Physiology*, 90(1), 345–357. En ligne. [<http://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.1.345>](http://doi.org/10.1152/jappl.2001.90.1.345)
- Birnbaum, M. J. (1989). «Identification of a novel gene encoding an insulin-responsive glucose transporter protein». *Cell*, vol. 57, no 2, p. 305-315. En ligne. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649253>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649253).
- Bollinger, L.M. (2017). Potential contributions of skeletal muscle contractile dysfunction to altered biomechanics in obesity. *Gait Posture*, 56, 100-107. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.05.003. En ligne. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528004>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28528004)
- Bollinger, L.M. Jonathan, J.S., Joseph, A.H., Carol, A.W., & Jeffrey. J.B. (2015). Skeletal muscle myotubes in severe obesity exhibit altered ubiquitin-proteasome and autophagic/lysosomal proteolytic flux. *Obesity*, 23(6), 1185–1193. En ligne [<http://doi.org/10.1002/oby.21081>](http://doi.org/10.1002/oby.21081)
- Bosma, M. (2014). «Lipid homeostasis in exercise». *Drug Discov Today*, vol. 19, no 7, p. 1019-1023. En ligne. [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632001>](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632001).

- Bosma, M., M. K. Hesselink, L. M. Sparks, S. Timmers, M. J. Ferraz, F. Mattijssen, D. van Beurden, G. Schaart, M. H. de Baets, F. K. Verheyen, S. Kersten et P. Schrauwen. (2012a). «Perilipin 2 improves insulin sensitivity in skeletal muscle despite elevated intramuscular lipid levels». *Diabetes*, vol. 61, no 11, p. 2679-2690. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22807032>>.
- Bosma, M., R. Minnaard, L. M. Sparks, G. Schaart, M. Losen, M. H. de Baets, H. Duimel, S. Kersten, P. E. Bickel, P. Schrauwen et M. K. Hesselink. (2012c). «The lipid droplet coat protein perilipin 5 also localizes to muscle mitochondria». *Histochem Cell Biol*, vol. 137, no 2, p. 205-216. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22127648>>.
- Bosma, M., S. Kersten, M. K. Hesselink et P. Schrauwen. (2012b). «Re-evaluating lipotoxic triggers in skeletal muscle: relating intramyocellular lipid metabolism to insulin sensitivity». *Prog Lipid Res*, vol. 51, no 1, p. 36-49. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22120643>>.
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., ... Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481, 463. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1038/nature10777>>
- Butler-Browne G., Bigard A.X., (2006). Muscle ageing and preventive effects of regular exercise. *Science & Sports*; 21:184-193.
- Caiozzo, V.J., 2002. Plasticity of skeletal muscle phenotype: Mechanical consequences. *Muscle & Nerve*, 26(6), 740–768. En ligne. <<http://doi.org/10.1002/mus.10271>>
- Chapman, M.A., Zhang, J., Banerjee, I., Guo, L.T., Zhang, Z., Shelton, G.D., Ouyang, K., Lieber, R.L. et Chen, J. (2014). Disruption of both nesprin 1 and desmin results in nuclear anchorage defects and fibrosis in skeletal muscle. *Hum Mol Genet*, 23(22), 5879-5892. doi: 10.1093/hmg/ddu310 . En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24943590>>
- Charron, M. J., F. C. Brosius, 3rd, S. L. Alper et H. F. Lodish. (1989). «A glucose transport protein expressed predominately in insulin-responsive tissues». *Proc Natl Acad Sci U S A*, vol. 86, no 8, p. 2535-2539. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2649883>>.
- Cheng, D., T. C. Nelson, J. Chen, S. G. Walker, J. Wardwell-Swanson, R. Meegalla, R. Taub, J. T. Billheimer, M. Ramaker et J. N. Feder. (2003). «Identification of acyl coenzyme A:monoacylglycerol acyltransferase 3, an intestinal specific enzyme implicated in dietary fat absorption». *J Biol Chem*, vol. 278, no 16, p. 13611-13614. En ligne. <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12618427>>.
- Choi, S. J., Files, D. C., Zhang, T., Wang, Z.-M., Messi, M. L., Gregory, H., ... Delbono, O. (2016). Intramyocellular Lipid and Impaired Myofiber Contraction in Normal Weight and Obese Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 71(4), 557–564. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1093/gerona/glv169>>
- Ciapaite, J., van den Berg, S.A., Houten, S.M., Nicolay, K., Willems van Dijk, K., Jeneson, J.A. (2015). Fiber-type-specific sensitivities and phenotypic adaptations to

dietary fat overload differentially impact fast- versus slow-twitch muscle contractile function in C57BL/6J mice. *J. Nutr. Biochem.* doi;26:155–164. En ligne.

<<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.09.014>>

- Clark, B. A., Alloosh, M., Wenzel, J. W., Sturek, M., & Kostrominova, T. Y. (2011). Effect of diet-induced obesity and metabolic syndrome on skeletal muscles of Ossabaw miniature swine. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 300(5), E848–E857. <http://doi.org/10.1152/ajpendo.00534.2010>
- Clements, T. W., Lee, S.-R., & Bloomer, J. R. (2014). Nitrate Ingestion: A Review of the Health and Physical Performance Effects. *Nutrients*. En ligne. <<http://doi.org/10.3390/nu6115224>>
- Coen, P. M., et B. H. Goodpaster. (2012). «Role of intramyocellular lipids in human health». *Trends Endocrinol Metab*, vol. 23, no 8, p. 391-398. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22721584>>.
- Covington, J. D., J. E. Galgani, C. Moro, J. M. LaGrange, Z. Zhang, A. C. Rustan, E. Ravussin et S. Bajpeyi. (2014). «Skeletal muscle perilipin 3 and coatamer proteins are increased following exercise and are associated with fat oxidation». *PLoS One*, vol. 9, no 3, p. e91675. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24632837>>.
- Derave, W., B. F. Hansen, S. Lund, S. Kristiansen et E. A. Richter. (2000). «Muscle glycogen content affects insulin-stimulated glucose transport and protein kinase B activity». *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 279, no 5, p. E947-955. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11052948>>.
- Derave, W., S. Lund, G. D. Holman, J. Wojtaszewski, O. Pedersen et E. A. Richter. (1999). «Contraction-stimulated muscle glucose transport and GLUT-4 surface content are dependent on glycogen content». *Am J Physiol*, vol. 277, no 6 Pt 1, p. E1103-1110. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10600801>>.
- Dorchies, O. M., Wagner, S., Vuadens, O., Waldhauser, K., Buetler, T. M., Kucera, P., & Ruegg, U. T. (2006). Green tea extract and its major polyphenol (–)-epigallocatechin gallate improve muscle function in a mouse model for Duchenne muscular dystrophy. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 290(2), C616–C625. <<http://doi.org/10.1152/ajpcell.00425.2005>>.
- Dube, J. J., M. T. Sitnick, G. Schoiswohl, R. C. Wills, M. K. Basantani, L. Cai, T. Pulinilkunnit et E. E. Kershaw. (2015). «Adipose triglyceride lipase deletion from adipocytes, but not skeletal myocytes, impairs acute exercise performance in mice». *Am J Physiol Endocrinol Metab*, vol. 308, no 10, p. E879-890. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25783895>>.
- Dyck, D. J. (2009). Adipokines as regulators of muscle metabolism and insulin sensitivity. This paper is one of a selection of papers published in this Special Issue, entitled 14th International Biochemistry of Exercise Conference – Muscles as Molecular and Metabolic Machines, and has undergone the Journal's usual peer review process. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 34(3), 396–402. En ligne. <<http://doi.org/10.1139/H09-037>>

- Enwere, E. K., LaCasse, E. C., Adam, N. J., & Korneluk, R. G. (2014). Role of the TWEAK-Fn14-cIAP1-NF- κ B signaling axis in the regulation of myogenesis and muscle homeostasis. *Frontiers in Immunology*, 5(FEB), 1–13. En ligne. <<http://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00034>>
- Eugene, B. Y., William, B. F., & Karmen, A. (1961). THE ROLE OF PLASMA FREE FATTY ACIDS IN DEVELOPMENT OF FATTY LIVER els were desired . on liver lipids . In Figure 2 the effect of an 8-hour rise liver changes, 2171–2179.
- Fayssoil, A., Orlikowski, D., Nardi, O., & Annane, D. (2008). Atteintes cardiaques au cours de la myopathie de Duchenne. *La Presse Médicale*, 37(4, Part 2), 648–653. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.07.010>>
- Férasson L., (2013). Atrophie et dégénérescence musculaires: mécanismes physiopathologiques. *La Lettre du rhumatologue*. Edimark., Fr.
- Forbes, G.B. (1987). Lean body mass-body fat interrelationships in humans. *Nutr. Rev.* ;45:225–231. En ligne. <<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1987.tb02684.x>>
- Gadde, K. M., Martin, C. K., Berthoud, H.-R., & Heymsfield, S. B. (2018). Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of the American College of Cardiology*, 71(1), 69–84. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.011>>
- Gandhi, G. R., Jothi, G., Antony, P. J., Balakrishna, K., Paulraj, M. G., Ignacimuthu, S., ... Al-Dhabi, N. A. (2014). Gallic acid attenuates high-fat diet fed-streptozotocin-induced insulin resistance via partial agonism of PPAR γ in experimental type 2 diabetic rats and enhances glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway. *European Journal of Pharmacology*, 745, 201–216. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.10.044>>
- Garcia-Vicencio, S., Coudeyre, E., Kluka, V., Cardenoux, C., Jegu, A.-G., Fourot, A.-V., ... Martin, V. (2015). The bigger, the stronger? Insights from muscle architecture and nervous characteristics in obese adolescent girls. *International Journal Of Obesity*, 40, 245. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2015.158>>
- Gavin, T.P., Stallings, H.W., 3rd, Zwetsloot, K.A., Westerkamp, L.M., Ryan, N.A., Moore, R.A., Pofahl, W.E. et Hickner, R.C. (2005). Lower capillary density but no difference in VEGF expression in obese vs. lean young skeletal muscle in humans. *J Appl Physiol* , 98(1), 315–321. doi: 10.1152/japplphysiol.00353.2004. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298982>>
- Ghigliotti, G., Barisione, C., Garibaldi, S., Fabbì, P., Brunelli, C., Spallarossa, P., ... Arsenescu, V. (2014). Adipose Tissue Immune Response: Novel Triggers and Consequences for Chronic Inflammatory Conditions. *Inflammation*, 37(4), 1337–1353. En ligne. <<http://doi.org/10.1007/s10753-014-9914-1>>
- Goodpaster, B. H., Kelley, D. E., Thaete, F. L., He, J., & Ross, R. (2000). Skeletal muscle attenuation determined by computed tomography is associated with skeletal muscle lipid content. *Journal of Applied Physiology*, 89(1), 104–110. En ligne. <<http://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.1.104>>
- Govoni, M., Jansson, E. Å., Weitzberg, E., & Lundberg, J. O. (2008). The increase in plasma nitrite after a dietary nitrate load is markedly attenuated by an antibacterial

mouthwash. *Nitric Oxide*, 19(4), 333–337. En ligne.

<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.niox.2008.08.003>>

- Greenberg, A. S., J. J. Egan, S. A. Wek, N. B. Garty, E. J. Blanchette-Mackie et C. Londos. (1991). «Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets». *J Biol Chem*, vol. 266, no 17, p. 11341-11346. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2040638>>.
- Grounds, M. D., J. R. Terrill, H. G. Radley-Crabb, T. Robertson, J. Papadimitriou, S. Spuler et T. Shavlakadze. (2014). «Lipid accumulation in dysferlin-deficient muscles». *Am J Pathol*, vol. 184, no 6, p. 1668-1676. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24685690>>.
- Gu, D., Wang, Z., Dou, X., Zhang, X., Li, S., Vu, L., ... Song, Z. (2018) . Inhibition of ERK1/2 pathway suppresses adiponectin secretion via accelerating protein degradation by Ubiquitin–proteasome system: Relevance to obesity-related adiponectin decline. *Metabolism - Clinical and Experimental*, 62(8), 1137–1148. En ligne. <<http://doi.org/10.1016/j.metabol.2013.01.025>>
- Gudiri R., SVT Ghdiri. (2018). « Fonctionnement du muscle squelettique ». <http://svt.ghediri.com/bac-sciences/10/neurophysiologie/20/fonctionnement-muscle-squelettique.html>. [consulté le 28 mars 2018].
- Han, R. H., M. Wang, X. Fang et X. Han. (2013). «Simulation of triacylglycerol ion profiles: bioinformatics for interpretation of triacylglycerol biosynthesis». *J Lipid Res*, vol. 54, no 4, p. 1023-1032. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23365150>>.
- Harris, T.B., Kritchevsky, S., Tyllavsky, F.A., Nevitt, M., Cho, Y.W., Newman, A.B., Health, A. et Body Composition, S. (2009). Excessive loss of skeletal muscle mass in older adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 32(11), 1993-1997. doi: 10.2337/dc09-0264. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549734>>
- Hassing, H. C., R. P. Surendran, H. L. Mooij, E. S. Stroes, M. Nieuwdorp et G. M. Dallinga-Thie. (2012). «Pathophysiology of hypertriglyceridemia». *Biochim Biophys Acta*, vol. 1821, no 5, p. 826-832. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22179026>>.
- Hilton, T. N., Tuttle, L. J., Bohnert, K. L., Mueller, M. J., & Sinacore, D. R. (2008). Excessive Adipose Tissue Infiltration in Skeletal Muscle in Individuals With Obesity, Diabetes Mellitus, and Peripheral Neuropathy: Association With Performance and Function. *Physical Therapy*, 88(11), 1336–1344. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.2522/ptj.20080079>>
- Hirabayashi T, Ochiai H, Sakai S, Nakajima K, Terasawa K. *Planta Med*. (1995). Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on murine interleukin-8 production in response to influenza virus infections in vitro and in vivo; 61(3):221-6. En ligne < <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-2006-958060>>

- Hirabayashi T, Ochiai H, Sakai S, Nakajima K, Terasawa K. *Planta Med.* (1995). Inhibitory effect of ferulic acid and isoferulic acid on murine interleukin-8 production in response to influenza virus infections in vitro and in vivo; 61(3):221-6. DOI: 10.1055/s-2006-958060
- Hofmann, A. F., et B. Borgstrom. (1963). «Hydrolysis of long-chain monoglycerides in micellar solution by pancreatic lipase». *Biochim Biophys Acta*, vol. 70, p. 317-331. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13963970>>.
- Hotamisligil, G. S., et D. A. Bernlohr. (2015). «Metabolic functions of FABPs-- mechanisms and therapeutic implications». *Nat Rev Endocrinol*, vol. 11, no 10, p. 592-605. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26260145>>.
- Huang, S., et M. P. Czech. (2007). «The GLUT4 glucose transporter». *Cell Metab*, vol. 5, no 4, p. 237-252. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17403369>>.
- Hulens, M., Vansant, G., Lysens, R., Claessens, A. L., Muls, E., & Brumagne, S. (2001). Study of differences in peripheral muscle strength of lean versus obese women: an allometric approach. *International Journal Of Obesity*, 25, 676. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1038/sj.ijo.0801560>>
- Jain, S. S., J. J. Luiken, L. A. Snook, X. X. Han, G. P. Holloway, J. F. Glatz et A. Bonen. (2015). «Fatty acid transport and transporters in muscle are critically regulated by Akt2». *FEBS Lett*, vol. 589, no 19 Pt B, p. 2769-2775. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26296318>>.
- Jeppesen, J., P. H. Albers, A. J. Rose, J. B. Birk, P. Schjerling, N. Dзамko, G. R. Steinberg et B. Kiens. (2011). «Contraction-induced skeletal muscle FAT/CD36 trafficking and FA uptake is AMPK independent». *J Lipid Res*, vol. 52, no 4, p. 699-711. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21297178>>.
- Josefa, E., Angeles, P. M., Francisco, G., & Romualdo, M. (1998). Characterization of the antiradical activity of betalains from *Beta vulgaris* L. roots. *Phytochemical Analysis*, 9(3), 124–127. En ligne. <[http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1565\(199805/06\)9:3<124::AID-PCA401>3.0.CO;2-O](http://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1565(199805/06)9:3<124::AID-PCA401>3.0.CO;2-O)>
- Jung, E. H., Ran Kim, S., Hwang, I. K., & Youl Ha, T. (2007). Hypoglycemic Effects of a Phenolic Acid Fraction of Rice Bran and Ferulic Acid in C57BL/KsJ-db/db Mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(24), 9800–9804. En ligne. <<http://doi.org/10.1021/jf0714463>>
- Kanner, J., Harel, S., & Granit, R. (2001). Betalains A New Class of Dietary Cationized Antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(11), 5178–5185. En ligne. <<http://doi.org/10.1021/jf010456f>>
- Karpatkin, S., E. Helmreich et C. F. Cori. (1964). «Regulation of Glycolysis in Muscle. II. Effect of Stimulation and Epinephrine in Isolated Frog Sartorius Muscle». *J Biol Chem*, vol. 239, p. 3139-3145. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14245353>>.
- Katz, A., S. Broberg, K. Sahlin et J. Wahren. (1986). «Leg glucose uptake during maximal dynamic exercise in humans». *Am J Physiol*, vol. 251, no 1 Pt 1, p. E65-70. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3728665>>.

- Kaushik, S., et A. M. Cuervo. (2015). «Degradation of lipid droplet-associated proteins by chaperone-mediated autophagy facilitates lipolysis». *Nat Cell Biol*, vol. 17, no 6, p. 759-770. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25961502>>.
- Kazantzis, M., et A. Stahl. (2012). «Fatty acid transport proteins, implications in physiology and disease». *Biochim Biophys Acta*, vol. 1821, no 5, p. 852-857. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21979150>>.
- Kim, H. K., Jeong, T.-S., Lee, M.-K., Park, Y. B., & Choi, M.-S. (2003). Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats. *Clinica Chimica Acta*, 327(1), 129–137. En ligne. <[http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00344-3](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00344-3)>.
- Kim, H. K., Jeong, T.-S., Lee, M.-K., Park, Y. B., & Choi, M.-S. (2003). Lipid-lowering efficacy of hesperetin metabolites in high-cholesterol fed rats. *Clinica Chimica Acta*, 327(1), 129–137. En ligne. <[http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(02\)00344-3](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0009-8981(02)00344-3)>.
- Kumar, N., & Pruthi, V. (2014). Potential applications of ferulic acid from natural sources. *Biotechnology Reports*, 4, 86–93. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.btre.2014.09.002>>.
- Lafortuna, C.L., Maffiuletti, N.A., Agosti, F. et Sartorio, A. (2005). Gender variations of body composition, muscle strength and power output in morbid obesity. *Int J Obes (Lond)*, 29(7), 833-841. doi: 10.1038/sj.ijo.0802955 En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15917862>>.
- Lauer, T., Preik, M., Rassaf, T., Strauer, B. E., Deussen, a, Feelisch, M., & Kelm, M. (2001). Plasma nitrite rather than nitrate reflects regional endothelial nitric oxide synthase activity but lacks intrinsic vasodilator action. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(22), 12814–12819. En ligne. <<http://doi.org/10.1073/pnas.221381098>>.
- Laurens, C., V. Bourlier, A. Mairal, K. Louche, P. M. Badin, E. Mouisel, A. Montagner, A. Marette, A. Tremblay, J. S. Weisnagel, H. Guillou, D. Langin, D. R. Joannis et C. Moro. (2016). «Perilipin 5 fine-tunes lipid oxidation to metabolic demand and protects against lipotoxicity in skeletal muscle». *Sci Rep*, vol. 6, p. 38310. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27922115>>.
- Lee, C.G., Boyko, E.J., Barrett-Connor, E., Miljkovic, I., Hoffman, A.R., Everson-Rose, S.A., Lewis, C.E., Cawthon, P.M., Strotmeyer, E.S., Orwoll, E.S. et Osteoporotic Fractures in Men Study Research, G. (2011). Insulin sensitizers may attenuate lean mass loss in older men with diabetes. *Diabetes Care*, 34(11), 2381-2386. doi: 10.2337/dc11-1032. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21926282>>.
- Lee, E. S., Uhm, K.-O., Lee, Y. M., Han, M., Lee, M., Park, J. M., ... Kim, H. S. (2007). CAPE (caffeic acid phenethyl ester) stimulates glucose uptake through AMPK (AMP-activated protein kinase) activation in skeletal muscle cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 361(4), 854–858. En ligne. <<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.07.068>>.
- Li, L., Yang, G., Shi, S., Yang, M., Liu, H., & Boden, G. (2009). The adipose triglyceride lipase, adiponectin and visfatin are downregulated by tumor necrosis factor- α (TNF-

α) in vivo. *Cytokine*, 45(1), 12–19. En ligne. <

<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cyto.2008.10.006>>

- Li, Z., Mericskay, M., Agbulut, O., Butler-Browne, G., Carlsson, L., Thornell, L.-E., ... Paulin, D. (1997). Desmin Is Essential for the Tensile Strength and Integrity of Myofibrils but Not for Myogenic Commitment, Differentiation, and Fusion of Skeletal Muscle. *The Journal of Cell Biology*, 139(1), 129 LP-144. En ligne. <<http://jcb.rupress.org/content/139/1/129.abstract>>
- Li, Z., Mericskay, M., Agbulut, O., Butler-Browne, G., Carlsson, L., Thornell, L.-E., ... Paulin, D. (1997). Desmin Is Essential for the Tensile Strength and Integrity of Myofibrils but Not for Myogenic Commitment, Differentiation, and Fusion of Skeletal Muscle. *The Journal of Cell Biology*, 139(1), 129 LP-144. En ligne. <<http://jcb.rupress.org/content/139/1/129.abstract>>
- Lira, V.A., Brown, B.L., Lira, A.K., Kavazis, A.N., Soltow, Q.A., Zeanah, E.H., & Criswell, D.S., (2010). Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 α in skeletal muscle cells. *The Journal of Physiology*, 588(18), 3551–3566. En ligne. <<http://doi.org/10.1113/jphysiol.2010.194035>>
- Luiken, J. J., D. P. Koonen, J. Willems, A. Zorzano, C. Becker, Y. Fischer, N. N. Tandon, G. J. Van Der Vusse, A. Bonen et J. F. Glatz. (2002). «Insulin stimulates long-chain fatty acid utilization by rat cardiac myocytes through cellular redistribution of FAT/CD36». *Diabetes*, vol. 51, no 10, p. 3113-3119. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351456>>
- Maffiuletti, N.A., Jubeau, M., Munzinger, U., Bizzini, M., Agosti, F., De Col, A., Lafortuna, C.L. et Sartorio, A. (2007). Differences in quadriceps muscle strength and fatigue between lean and obese subjects. *Eur J Appl Physiol*, 101(1), 51-59. doi: 10.1007/s00421-007-0471-2 . En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17476522>>
- Maly, M. R., Calder, K. M., MacIntyre, N. J. and Beattie, K. A. (2013). Relationship of intermuscular fat volume in the thigh with knee extensor strength and physical performance in women at risk of or with knee osteoarthritis. *Arthritis Care Res*, 65: 44-52. doi:10.1002/acr.21868. En ligne. <<https://doi.org/10.1002/acr.21868>>
- Mattila, P., & Hellström, J. (2007). Phenolic acids in potatoes, vegetables, and some of their products. *Journal of Food Composition and Analysis*, 20(3), 152–160. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jfca.2006.05.007>>
- Maymó-Masip, E., Fernández-Veledo, S., García España, A., Vázquez-Carballo, A., Tinahones, F. J., García-Fuentes, E., ... Chacón, M. R. (2013). The Rise of Soluble TWEAK Levels in Severely Obese Subjects After Bariatric Surgery May Affect Adipocyte-Cytokine Production Induced by TNF α . *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 98(8), E1323–E1333. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2012-4177>>
- Mercier, B., P. Granier, J. Mercier, F. Anselme, G. Ribes et C. Prefaut. (1994). «Effects of 2-chloropropionate on venous plasma lactate concentration and anaerobic power during periods of incremental intensive exercise in humans». *Eur J*

Appl Physiol Occup Physiol, vol. 68, no 5, p. 425-429. En ligne.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8076623>>.

- Morak, M., H. Schmidinger, G. Riesenhuber, G. N. Rechberger, M. Kollroser, G. Haemmerle, R. Zechner, F. Kronenberg et A. Hermetter. (2012). «Adipose triglyceride lipase (ATGL) and hormone-sensitive lipase (HSL) deficiencies affect expression of lipolytic activities in mouse adipose tissues». *Mol Cell Proteomics*, vol. 11, no 12, p. 1777-1789. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22984285>>.
- Morales, P. E., J. L. Bucarey et A. Espinosa. (2017). «Muscle Lipid Metabolism: Role of Lipid Droplets and Perilipins». *J Diabetes Res*, vol. 2017, p. 1789395. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28676863>>.
- Moreau, H., R. Laugier, Y. Gargouri, F. Ferrato et R. Verger. (1988). «Human preduodenal lipase is entirely of gastric fundic origin». *Gastroenterology*, vol. 95, no 5, p. 1221-1226. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3169491>>.
- Mori H, Kawabata K, Yoshimi N, Tanaka T, Murakami T, Okada T, Murai H. (1999). Chemopreventive effects of ferulic acid on oral and rice germ on large bowel carcinogenesis. *Anticancer Res*. Sep-Oct; 19(5A):3775-8. En ligne :
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625957>>
- Moro, C., J. E. Galgani, L. Luu, M. Pasarica, A. Mairal, S. Bajpeyi, G. Schmitz, D. Langin, G. Liebisch et S. R. Smith. (2009). «Influence of gender, obesity, and muscle lipase activity on intramyocellular lipids in sedentary individuals». *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 94, no 9, p. 3440-3447. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19531593>>.
- Murphy, S., S. Martin et R. G. Parton. (2010). «Quantitative analysis of lipid droplet fusion: inefficient steady state fusion but rapid stimulation by chemical fusogens». *PLoS One*, vol. 5, no 12, p. e15030. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21203462>>.
- Myburgh, K. H., Kruger, M. J., & Smith, C. (2012). Accelerated skeletal muscle recovery after in vivo polyphenol administration. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(9), 1072–1079. En ligne.
<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.05.014>>
- Nagasaka, R., Chotimarkorn, C., Shafiqul, I. M., Hori, M., Ozaki, H., & Ushio, H. (2007). Anti-inflammatory effects of hydroxycinnamic acid derivatives. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 358(2), 615–619. En ligne.
<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2007.04.178>>
- OBINATA, T., SAITOH, O., & TAKANO-OHMURO, H. (1984). Effect of Denervation on the Isoform Transitions of Tropomyosin, Troponin T, and Myosin Isozyme in Chicken Breast Muscle. *The Journal of Biochemistry*, 95(2), 585–588.
- Ormsbee, M., Lox, J., & Arciero, P. 2013. Beetroot juice and exercise performance. *Nutrition and Dietary Supplements*, (November), 27. En ligne.
<<http://doi.org/10.2147/NDS.S52664>>
- Pan, D. A., S. Lillioja, A. D. Kriketos, M. R. Milner, L. A. Baur, C. Bogardus, A. B. Jenkins et L. H. Storlien. (1997). «Skeletal muscle triglyceride levels are inversely

- related to insulin action». *Diabetes*, vol. 46, no 6, p. 983-988. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9166669>>.
- Pan, X., et M. M. Hussain. (2012). «Gut triglyceride production». *Biochim Biophys Acta*, vol. 1821, no 5, p. 727-735. En ligne.
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21989069>>.
 - Papadopoulos, C., G. Orso, G. Mancuso, M. Herholz, S. Gumeni, N. Tadepalle, C. Jungst, A. Tzschichholz, A. Schauss, S. Honing, A. Trifunovic, A. Daga et E. I. Rugarli. (2015). «Spastin binds to lipid droplets and affects lipid metabolism». *PLoS Genet*, vol. 11, no 4, p. e1005149. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25875445>>.
 - Park, S.W., Goodpaster, B.H., Lee, J.S., Kuller, L.H., Boudreau, R., de Rekeneire, N., Rahemi, H., Nigam, N., & Wakeling, J. M. (2015). The effect of intramuscular fat on skeletal muscle mechanics: implications for the elderly and obese. *Journal of The Royal Society Interface*, 12(109). En ligne.
<<http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/12/109/20150365.abstract>>
 - Pedersen, B. K., & Febbraio, M. A. (2012). Muscles, exercise and obesity: skeletal muscle as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*, 8, 457. En ligne.
<<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.49>>
 - Pescatello, L. S., Kelsey, B. K., Price, T. B., Seip, R. L., & al, e. (2007). THE MUSCLE STRENGTH AND SIZE RESPONSE TO UPPER ARM, UNILATERAL RESISTANCE TRAINING AMONG ADULTS WHO ARE OVERWEIGHT AND OBESE. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 21(2), 307-13. En ligne.
<<https://search.proquest.com/docview/213082845?accountid=10246>>
 - Pierre B., Stéphane G., Annick B., Laure D.C., Augustin S., Louise Mé. Nathalie A., Marie J.M., (2006). Daily polyphenol intake in france from fruit and vegetables. *The journal of nutrition*; 136: 2368-2373. En ligne.
<<https://doi.org/10.1093/jn/136.9.2368>>
 - Pourteymour, S., S. Lee, T. M. Langleite, K. Eckardt, M. Hjorth, C. Bindesboll, K. T. Dalen, K. I. Birkeland, C. A. Drevon, T. Holen et F. Norheim. (2015). «Perilipin 4 in human skeletal muscle: localization and effect of physical activity». *Physiol Rep*, vol. 3, no 8. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26265748>>.
 - Pugh, T. D., M. W. Conklin, T. D. Evans, M. A. Polewski, H. J. Barbian, R. Pass, B. D. Anderson, R. J. Colman, K. W. Eliceiri, P. J. Keely, R. Weindruch, T. M. Beasley et R. M. Anderson. (2013). «A shift in energy metabolism anticipates the onset of sarcopenia in rhesus monkeys». *Aging Cell*, vol. 12, no 4, p. 672-681. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23607901>>.
 - Reuter, T. Y. (2007). Diet-induced models for obesity and type 2 diabetes. *Drug Discovery Today: Disease Models*, 4(1), 3–8. En ligne.
<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ddmod.2007.09.004>>
 - Rodriguez, J., Caille, O., Ferreira, D., & Francaux, M. (2017). Pomegranate extract prevents skeletal muscle of mice against wasting induced by acute TNF- α injection.

Molecular Nutrition and Food Research, 61(4), 1–12. En ligne.

<<http://doi.org/10.1002/mnfr.201600169>>

- Roher, N., Samokhvalov, V., Díaz, M., MacKenzie, S., Klip, A., & Planas, J. V. (2008). The Proinflammatory Cytokine Tumor Necrosis Factor- α Increases the Amount of Glucose Transporter-4 at the Surface of Muscle Cells Independently of Changes in Interleukin-6. *Endocrinology*, 149(4), 1880–1889. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2007-1045>>
- Rolland, Y., Lauwers-Cances, V., Pahor, M., Fillaux, J., Grandjean, H., & Vellas, B. (2004). Muscle strength in obese elderly women: effect of recreational physical activity in a cross-sectional study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79(4), 552–557. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/79.4.552>>
- Russell, A. P., Feilchenfeldt, J., Schreiber, S., Praz, M., Crettenand, A., Gobelet, C., ... Dériaz, O. (2003). Endurance Training in Humans Leads to Fiber Type-Specific Increases in Levels of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ Coactivator-1 and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α in Skeletal Muscle. *Diabetes*, 52(12), 2874 LP-2881. En ligne. <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/12/2874.abstract>>
- Savi, M., Bocchi, L., Mena, P., Dall'Asta, M., Crozier, A., Brighenti, F., ... Del Rio, D. (2017). In vivo administration of urolithin A and B prevents the occurrence of cardiac dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Cardiovascular Diabetology*, 16(1), 1–13. En ligne. <<http://doi.org/10.1186/s12933-017-0561-3>>
- Scott, T., Todd, T., Philip, G., Matthew, H., Bjorn, A., & Per, T. (2004). Human single muscle fibre function with 84 day bed-rest and resistance exercise. *The Journal of Physiology*, 557(2), 501–513. En ligne. <<http://doi.org/10.1113/jphysiol.2004.062166>>
- Sience report. (2007). «Les unités motrices et leurs caractéristiques». <http://prevost.pascal.free.fr/pratique/force/force13.htm>. [consulté le 28 mars 2018].
- Smith, B. K., A. Bonen et G. P. Holloway. (2012). «A dual mechanism of action for skeletal muscle FAT/CD36 during exercise». *Exerc Sport Sci Rev*, vol. 40, no 4, p. 211-217. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22653277>>.
- Spiegelhalder, B., Eisenbrand, G., & Preussmann, R. (1976). Influence of dietary nitrate on nitrite content of human saliva: Possible relevance to in vivo formation of N-nitroso compounds. *Food and Cosmetics Toxicology*, 14(6), 545–548. [http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0015-6264\(76\)80005-3](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0015-6264(76)80005-3).
- Sri Balasubashini, M., Rukkumani, R. & Menon, V.P. *Acta Diabetol.* (2003). Protective effects of ferulic acid on hyperlipidemic diabetic rats. *Acta Diabetol.* 40: 118-112. En ligne. <<https://doi.org/10.1007/s00592-003-0099-6>>
- Sri Balasubashini, M., Rukkumani, R., & Menon, V. P. (2003). Protective effects of ferulic acid on hyperlipidemic diabetic rats. *Acta Diabetologica*, 40(3), 118–122. En ligne. <<http://doi.org/10.1007/s00592-003-0099-6>>

- Stolarczyk, E. (2017). Adipose tissue inflammation in obesity: a metabolic or immune response? *Current Opinion in Pharmacology*, 37, 35–40. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.coph.2017.08.006>>
- Stryer, Jeremy M. Berg; John L. Tymoczko; Lubert. (2006). *Biochemistry*: W.H. Freeman. Suganami, T., Yuan, X., Shimoda, Y., Uchio-Yamada, K., Nakagawa, N., Shirakawa, I., ... Ogawa, Y. Activating transcription factor 3 constitutes a negative feedback mechanism that attenuates saturated fatty Acid/Toll-like receptor 4 signaling and macrophage activation in obese adipose tissue. *Circulation Research*, 105(1), 25–32. En ligne. <<http://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.196261>>
- Tang, G., Yang, J., Minemoto, Y., & Lin, A. (2001). Blocking Caspase-3-Mediated Proteolysis of IKK β Suppresses TNF- α -Induced Apoptosis. *Molecular Cell*, 8(5), 1005–1016. En ligne. <[http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(01\)00380-X](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S1097-2765(01)00380-X)>
- Tanner, C. J., Barakat, H. A., Dohm, G. L., Pories, W. J., MacDonald, K. G., Cunningham, P. R. G., ... Houmard, J. A. (2002). Muscle fiber type is associated with obesity and weight loss. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 282(6), E1191–E1196. En ligne. <<http://doi.org/10.1152/ajpendo.00416.2001>>
- Tarnopolsky, M. A., C. D. Rennie, H. A. Robertshaw, S. N. Fedak-Tarnopolsky, M. C. Devries et M. J. Hamadeh. (2007). «Influence of endurance exercise training and sex on intramyocellular lipid and mitochondrial ultrastructure, substrate use, and mitochondrial enzyme activity». *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 292, no 3, p. R1271-1278. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17095651>>.
- Terra, X., Pallarés, V., Ardèvol, A., Bladé, C., Fernández-Larrea, J., Pujadas, G., ... Blay, M. (2011). Modulatory effect of grape-seed procyanidins on local and systemic inflammation in diet-induced obesity rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(4), 380–387. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.03.006>>
- Terra, X., Pallarés, V., Ardèvol, A., Bladé, C., Fernández-Larrea, J., Pujadas, G., ... Blay, M. (2011). Modulatory effect of grape-seed procyanidins on local and systemic inflammation in diet-induced obesity rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 22(4), 380–387. En ligne. <<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.03.006>>
- Thiam, A. R., R. V. Farese, Jr. et T. C. Walther. (2013). «The biophysics and cell biology of lipid droplets». *Nat Rev Mol Cell Biol*, vol. 14, no 12, p. 775-786. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24220094>>.
- Tomlinson, D.J., Erskine, R.M., Morse, C.I., Winwood, K. et Onambele-Pearson, G.L. (2014a). Combined effects of body composition and ageing on joint torque, muscle activation and co-contraction in sedentary women. *Age (Dordr)*, 36(3), 9652. doi: 10.1007/s11357-014-9652-1. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24744050>>
- Tomlinson, D.J., Erskine, R.M., Winwood, K., Morse, C.I. et Onambele, G.L. (2014b). Obesity decreases both whole muscle and fascicle strength in young females but only exacerbates the aging-related whole muscle level asthenia. *Physiol Rep*, 2(6).

doi: 10.14814/phy2.12030 En ligne.

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24963030>>

- Tsao, R. (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*. En ligne. <<http://doi.org/10.3390/nu2121231>>
- Tse, M. C. L., Herlea-Pana, O., Brobst, D., Yang, X., Wood, J., Hu, X., ... Chan, C. B. (2017). Tumor Necrosis Factor- α Promotes Phosphoinositide 3-Kinase Enhancer A and AMP-Activated Protein Kinase Interaction to Suppress Lipid Oxidation in Skeletal Muscle. *Diabetes*, 66(7), 1858 LP-1870. En ligne.<
<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/66/7/1858.abstract>>
- Tsuda, S., Egawa, T., Ma, X., Oshima, R., Kurogi, E., & Hayashi, T. (2012). Coffee polyphenol caffeic acid but not chlorogenic acid increases 5'AMP-activated protein kinase and insulin-independent glucose transport in rat skeletal muscle. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(11), 1403–1409.
<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2011.09.001>>
- Vaughan, R. A., Gannon, N. P., & Carriker, C. R. (2016). Nitrate-containing beetroot enhances myocyte metabolism and mitochondrial content. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(1), 17–22.<
<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2014.11.033>>
- Vishnu Prasad, C.N., Anjana, T., Asoke, B., & Anilkumar, G. (2009). Gallic acid induces GLUT4 translocation and glucose uptake activity in 3T3-L1 cells. *FEBS Letters*, 584(3), 531–536. <<http://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.11.092>>
- Wen, Y., & Ushio, H. 2017. Ferulic acid promotes hypertrophic growth of fast skeletal muscle in Zebrafish model. *Nutrients*, 9(10). En ligne.<
<http://doi.org/10.3390/nu9101066>>
- Wendel, A. A., T. M. Lewin et R. A. Coleman. (2009). «Glycerol-3-phosphate acyltransferases: rate limiting enzymes of triacylglycerol biosynthesis». *Biochim Biophys Acta*, vol. 1791, no 6, p. 501-506. En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038363>>.
- Wilson, M. D., et L. L. Rudel. (1994). «Review of cholesterol absorption with emphasis on dietary and biliary cholesterol». *J Lipid Res*, vol. 35, no 6, p. 943-955. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8077852>>.
- Yates, L. D., Greaser, M. L., & Huxley, H. E. (1983). Quatitative determination of myosin and actin in rabbit skeletal muscle. *Journal of Molecular Biology*, 168(1), 123–141. [http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-2836\(83\)80326-X](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0022-2836(83)80326-X)
- Zhang, H., Y. Wang, J. Li, J. Yu, J. Pu, L. Li, H. Zhang, S. Zhang, G. Peng, F. Yang et P. Liu. (2011). «Proteome of skeletal muscle lipid droplet reveals association with mitochondria and apolipoprotein a-I». *J Proteome Res*, vol. 10, no 10, p. 4757-4768. En ligne. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21870882>>.
- Zhou, Q., Du, J., Hu, Z., Walsh, K. et Wang, X.H. (2007). Evidence for adipose-muscle cross talk: opposing regulation of muscle proteolysis by adiponectin and Fatty acids. *Endocrinology*, 148(12), 5696-5705. doi: 10.1210/en.2007-0183 . En ligne.
<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17761767>>

- Zuo, L., Nogueira, L., & Hogan, M. C. (2011). Effect of pulmonary TNF- α overexpression on mouse isolated skeletal muscle function. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 301(4), R1025–R1031. En ligne.< <http://doi.org/10.1152/ajpregu.00126.2011>>
- Bottinelli, R., Betto, R., Schiaffino, S. et al. J Muscle Res Cell Motil (1994) 15: 413. En ligne. <<https://doi.org/10.1007/BF00122115>>
- Schiaffino, S., & Reggiani, C. (2011). Fiber Types in Mammalian Skeletal Muscles. *Physiological Reviews*, 91(4), 1447–1531. En ligne.<<http://doi.org/10.1152/physrev.00031.2010>>
- Eshima, H., Poole, D. C., & Kano, Y. (2014). In vivo calcium regulation in diabetic skeletal muscle. *Cell Calcium*, 56(5), 381–389. En ligne.<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ceca.2014.08.008>>
- Lundberg, J. O., Carlström, M., Larsen, F. J., & Weitzberg, E. (2011). Roles of dietary inorganic nitrate in cardiovascular health and disease. *Cardiovascular Research*, 89(3), 525–532. En ligne.<<http://dx.doi.org/10.1093/cvr/cvq325>>
- Anhê, F. F., Roy, D., Pilon, G., Dudonné, S., Matamoros, S., Varin, T. V., ... Marette, A. (2015). A polyphenol-rich cranberry extract protects from diet-induced obesity, insulin resistance and intestinal inflammation in association with increased Akkermansia spp. population in the gut microbiota of mice. *Gut*, 64(6), 872 LP-883. En ligne. <<http://gut.bmi.com/content/64/6/872.abstract>>
- Larsen, F. J., Schiffer, T. A., Borniquel, S., Sahlin, K., Ekblom, B., Lundberg, J. O., & Weitzberg, E. (2011). Dietary inorganic nitrate improves mitochondrial efficiency in humans. *Cell Metabolism*, 13(2), 149–159. En ligne.< <http://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.01.004>>
- Lira, V. A., Brown, D. L., Lira, A. K., Kavazis, A. N., Soltow, Q. A., Zeanah, E. H. and Criswell, D. S. (2010), Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 α in skeletal muscle cells. *The Journal of Physiology*, 588: 3551-3566. En ligne. <<http://doi:10.1113/jphysiol.2010.194035>>
- Lira, V. A., Brown, D. L., Lira, A. K., Kavazis, A. N., Soltow, Q. A., Zeanah, E. H. and Criswell, D. S. (2010), Nitric oxide and AMPK cooperatively regulate PGC-1 α in skeletal muscle cells. *The Journal of Physiology*, 588: 3551-3566. En ligne. <<http://doi:10.1113/jphysiol.2010.194035>>
- Mo, L., Wang, Y., Geary, L., Corey, C., Alef, M. J., Beer-Stolz, D., ... Shiva, S. (2012). Nitrite activates AMP kinase to stimulate mitochondrial biogenesis independent of soluble guanylate cyclase. *Free Radical Biology and Medicine*, 53(7), 1440–1450. En ligne.<<http://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.07.080>>
- Jansson, E. Å., Huang, L., Malkey, R., Govoni, M., Nihlén, C., Olsson, A., ... Lundberg, J. O. (2008). A mammalian functional nitrate reductase that regulates nitrite and

nitric oxide homeostasis. *Nature Chemical Biology*, 4, 411. En ligne. <<http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.92>>

- Lipps^Birch, L., & Deysher, M. (1986). Calorie compensation and sensory specific satiety: Evidence for self regulation of food intake by young children. *Appetite*, 7(4), 323–331. En ligne. <[http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0195-6663\(86\)80001-0](http://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0195-6663(86)80001-0)>
- Muoio, D. M., & Newgard, C. B. (2008). Fatty Acid Oxidation and Insulin Action. *Diabetes*, 57(6), 1455 LP-1456. En ligne. <<http://diabetes.diabetesjournals.org/content/57/6/1455.abstract>>
- Alberti, K.G., and P.Z. Zimmet (2004). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation. *Diabetic Medicine*, 15(7), 539–553. En ligne. <[http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](http://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)>
- Vesa, S., Matti, L., Hannu, K., Risto, P., & Hannu, A. (2018). Changes in intramuscular collagen and fibronectin in denervation atrophy. *Muscle & Nerve*, 8(2), 125–131. En ligne. <<http://doi.org/10.1002/mus.880080208>>
- Yokozawa, T., Cho, E. J., Sasaki, S., Satoh, A., Okamoto, T., & Sei, Y. (2006). The Protective Role of Chinese Prescription Kangen-karyu Extract on Diet-Induced Hypercholesterolemia in Rats. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 29(4), 760–765. En ligne. <<http://doi.org/10.1248/bpb.29.760>>