

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de
l'Univers
Département de biologie



MÉMOIRE

Présenté par

ARZI Chakib

KARAOUZENE Med El-Amine

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER en Biologie

Option : Biologie de la nutrition

Thème

L'effet des polyphénols du café sur l'obésité

Soutenu le **28/06/2022** devant le jury composé de :

Présidente	Mme. Merzouk hafida	MCA Université de Tlemcen
Encadrant	Mme. Medjdoub Amel	MCA Université d'Oran I
Examinatrice	Mme. Merzouk Amel	MCA Université de Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

En tout premier lieu, je remercie Dieu, tout puissant et miséricordieux qui m'a donné le courage, la volonté et la patience durant toute la période d'études et qui m'a donné la force pour dépasser toutes les difficultés et mener à terminer le présent travail.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude à Madame **MEDJDOUB Amel**, Maître de conférences à l'université de Tlemcen, pour avoir accepté la charge de m'encadrer malgré ses lourdes responsabilités, d'avoir pris le temps de partager avec nous son expérience, aussi pour son dynamisme, sa confiance, son soutien, sa disponibilité et ses précieux conseils qui m'a permis à bien mener ce travail.

Mes remerciements s'adressent également à Madame **Merzouk hafida**, pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de présider ce jury. Qu'il trouve ici l'assurance de ma respectueuse gratitude.

Je tiens de remercier mes amis (es) : **Bilal, Ghouti, Samir, Abdelghani, Imad, Yacine, Mortara, Yassine, Sefwan** ainsi que **Hadjer, Zineb, Wissem** pour leur disponibilité, leur dévouement, leur bonne humeur et leurs conseils de tous les jours.

Enfin j'adresse mes plus sincères remerciements à toutes les personnes qui ont apporté leur aide, leur soutien et leur collaboration ; de près ou de loin, à la réalisation de ce mémoire.

Merci

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à :

A mes chers parents.

A mes frères et sœurs.

A tout ma famille.

A tous mes amis et collègues.

المخلص

يعتبر انتشار الوزن الزائد والسمنة من التهديدات الرئيسية للصحة العامة. على الرغم من أن العديد من الأنظمة الغذائية وبرامج التمارين غالبًا ما تكون بطيئة ومخيبة للأمال. تم مؤخرًا اكتشاف المواد الكيميائية النباتية النشطة بيولوجيًا الموجودة في الأطعمة لتأثيراتها العلاجية المحتملة على الاضطرابات المزمنة مثل السرطان وأمراض القلب والأوعية الدموية والأمراض الالتهابية والتمثيل الغذائي بما في ذلك السمنة.

بوليفينول هو فئة من المواد الكيميائية النباتية التي تحدث بشكل طبيعي ، وبعضها يعدل المسارات الفسيولوجية والجزئية المشاركة في التمثيل الغذائي للطاقة ، والسمنة ، وموت الخلايا المبرمج. لقد حاولنا إثبات الدراسات التي أجريت في الجسم الحي والتي تتحدث عن التأثير المضاد للسمنة وآليات عمل بوليفينول القهوة على السمنة.

أظهرت الدراسات التي تمت دراستها أن بوليفينول القهوة تستطيع تحلل الدهون وتمنع تكاثر الخلايا الشحمية وحتى تحفز موت الخلايا المبرمج. بالإضافة إلى تثبيط امتصاص الدهون الثلاثية الغذائية عن طريق تثبيط ليباز البنكرياس وحتى الليباز المعدي.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول ، السمنة ، الخلايا الشحمية ، القهوة ، آليات العمل.

Résumé

La prévalence de surpoids et de l'obésité est considérée comme une menace majeure pour la santé publique. Bien que plusieurs régimes et programmes d'exercices sont souvent lents et décevants. Récemment des substances phytochimiques bioactif naturelles présentes dans les aliments ont été découvertes pour leurs effets thérapeutiques potentiels sur les troubles chroniques tels que cancer, maladie cardiovasculaires, maladies inflammatoires et métaboliques y compris l'obésité.

Les polyphénols sont une catégorie des substances phytochimiques naturelles dont certains, modulent les voies physiologiques et moléculaires impliqué dans le métabolisme énergétique, l'adiposité, l'apoptose et l'obésité. Nous avons tenté de démontrer les études in vivo qui parlent sur l'effet anti-obésité et les mécanismes d'actions de polyphénols du café sur l'obésité.

Les travaux étudiés ont montré que les polyphénols du café introduisent la lipolyse et inhibant la prolifération des adipocytes et induisent même leur apoptose. Ainsi que, l'inhibition d'absorption des triglycérides alimentaires par inhibition de lipase pancréatique et même de la lipase gastrique.

Mots clés : Polyphénols, obésité, adipocytes, café, mécanismes d'actions.

Abstract

The prevalence of overweight and obesity is considered a major threat to public health. Although many diets and exercise programs are often slow and disappointing. Recently natural bioactive phytochemicals present in foods have been discovered for their potential therapeutic effects on chronic disorders such as cancer, cardiovascular disease, inflammatory and metabolic diseases including obesity.

Polyphenols are a class of naturally occurring phytochemicals, some of which modulate the physiological and molecular pathways involved in energy metabolism, adiposity, apoptosis and obesity. We have attempted to demonstrate the *in vivo* studies that speak about the anti-obesity effect and the mechanisms of actions of coffee polyphenols.

The studied works have shown that coffee polyphenols introduce lipolysis and inhibit the proliferation of adipocytes and even induce their apoptosis. As well as, the inhibition of absorption of dietary triglycerides by inhibition of pancreatic lipase and even gastric lipase.

Key words: Polyphenols, obesity, adipocytes, coffee, mechanisms of action.

Table des matières

Listes des abréviations _Toc106665836

Liste des figures

Liste des tableaux

<i>Introduction</i>	1
<i>Chapitre I : L'obésité</i>	3
I.1. Généralités sur l'obésité.....	3
I.2. La prévalence de l'obésité en Algérie.....	3
I.3. Définition de l'obésité.....	3
I.4. Epidémiologie de l'obésité	4
I.5. Facteurs influençant la masse adipeuse	5
I.5.1 Age.....	5
I.5.2 Sexe.....	5
I.5.3 Alcool.....	5
I.5.4 Arrêt du tabac.....	6
I.5.5. prédisposition génétique	6
<i>Chapitre II : Le stress oxydatif</i>	7
II.1. Le stress oxydatif.....	7
II.2. Les antioxydants	7
II.2.1. Système antioxydant enzymatique	7
II.2.2. Superoxyde dismutase (SOD)	8
II.2.3. Glutathion peroxydase (GPx)	8
II.2.4 Catalase (CAT).....	8
II.3. Système antioxydant non enzymatique	8
II.3.1. Vitamine E.....	8
II.3.2 Vitamine C ou acide L'ascorbique	8
II.4. Obésité et stress oxydatif.....	9
II.5. Mécanismes de formation des radicaux libres au cours de l'obésité	10
II.5.1 Tissu adipeux.....	10
II.5.2. Oxydation des acides gras	10
II.5.3 Surconsommation d'oxygène.....	11
II.5.4 Accumulation de dommages cellulaires	11
II.5.5. Type de régime alimentaire	11
II.5.6. Rôle des mitochondries dans le développement de l'OS dans l'obésité.....	11
II.6. Stress oxydatif généré par les complications de l'obésité.....	12

II.7. Obésité et capacité antioxydante	13
II.8. Inflammation et obésité	14
<i>Chapitre III : les polyphénols du café</i>	15
III.1. Les polyphénols.....	15
III.2 Classification	15
III.2.1 Flavonoïdes	15
III.2.1.1. Anthocyanes	16
III.2.1.2. Les procyanidines.....	17
III.2.1.3. Les proanthocyanidines.....	17
III.2.2 Non-flavonoïdes	17
III.2.2.1 Hydroxycinnamiques	18
III.2.2.2 Les tanins.....	18
III.3. Les polyphénols du café.....	18
<i>Chapitre IV :Travaux de recherche sur l'impact des polyphénols et l'obésité</i>	21
IV.1. Effets des polyphénols sur l'obésité.....	21
IV.1.1. Effets des polyphénols sur la lipase pancréatique.....	21
IV.1.2. Effets des polyphénols sur l'adipogenèse	22
IV.1.3. Effets des polyphénols sur l'angiogenèse	24
IV.1.4. Effets des polyphénols sur l'apoptose.....	24
IV.1.5. Effets des polyphénols sur le métabolisme lipidique.....	24
IV.1.6. Effets des polyphénols sur le taux de cholestérol	25
<i>Conclusion</i>	26
<i>Références bibliographiques</i>	27

Liste des abréviations

- ACC** Acétyl Coenzyme A (CoA) Carboxylase.
- AMPK** La protéine kinase activée par l'AMP (AMP-activated protein kinase).
- ATP** Adénosine triphosphate
- C6H8O6** Acide ascorbique
- CAT** Catalase
- EGCG** épigallocatechine gallate
- ERO** Espèces Réactives de l'Oxygène
- GR** Globules rouges
- GPx** Glutathion peroxydase
- GSSG** glutathion disulfite
- H2O2** Peroxyde d'hydrogène
- HO** Radical hydroxyl
- IMC** Indice de masse corporelle.
- LDL Lipoprotéines de basse densité.**
- NADPH** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit
- OMSI** l'organisation mondiale de la santé
- PH** Potentiel hydrogène
- ROS** Reactive Oxygen Species
- SO** stress oxydatif
- SOD** Superoxyde dismutase
- TG** Triglycérides
- UCP** Protéine découplante mitochondriale (mitochondrial uncoupling protein).

Liste des figures

Figure 1 : Hypertrophie et hypoxie adipocytaire au cours de l'obésité	4
Figure 2 : Structure chimique d'acide caféique(A) et l'acide quinique (B).....	19
Figure 3 : Structure chimique de l'acide 5-caféoylquinique.....	19
Figure 4 : Effets des polyphénols sur la lipase pancréatique	21
Figure 5 : Modèle proposé pour le mécanisme d'inhibition des polyphénols alimentaires	22

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sources du stress oxydant	7
Tableau 2 : Maladies associées à l'obésité	12
Tableau 3 : Composition phénolique des boissons à base de café.....	20

Introduction

L'obésité est une maladie inflammatoire mondiale, complexe, multifactorielle et généralement évitable (**Perlemuter *et al.*, 2000**). La prévalence mondiale de l'obésité a doublé au cours des dernières années. Indépendamment du sexe, de l'âge, de l'ethnie ou du statut socio-économique. Elle est généralement définie comme un excès de poids corporel par rapport à la taille. L'obésité est reconnue comme une cause majeure de morbidité liée à l'apparition de pathologies métaboliques chroniques (résistance à l'insuline, hyperlipidémies, diabète de type 2, hypertension et maladies cardio-vasculaires) (**Ali et Crowther, 2005 ; Djalalinia *et al.*, 2015**). Le rôle du tissu adipeux et les mécanismes impliqués dans la régulation de son expansion sont au centre des préoccupations lors des stratégies de lutte contre l'obésité (**Greenberg et Obin, 2006**).

Les espèces oxygène réactif sont présents dans des conditions physiologiques et dans de nombreuses maladies et causent des dommages directs ou indirects dans différents organes ; on sait donc que le stress oxydatif (SO) est impliqué dans des processus pathologiques tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les processus athérogènes. Il a été signalé que l'obésité peut induire un SO systémique et que le stress oxydatif est associé à une production irrégulière d'adipokines, ce qui contribue au développement du syndrome métabolique (**Esposito, *et al.*, 2006**).

Les polyphénols sont l'une des substances phytochimiques les plus abondantes dans le règne végétal. On les trouve au niveau des fruits, des légumes, des céréales complètes, du café, du thé et des noix. Ils sont le résultat du métabolisme secondaire des plantes par le biais de deux voies métaboliques fondamentales : la voie du shikimate et la voie de l'acétate (**Bravo, 1998 ; Manach *et al.*, 2004**). On les trouve sous deux formes structurelles principales : attachés à des sucres qui augmentent leur solubilité, connus sous le nom de glycosides, ou sous la forme d'un composé unique connu sous le nom d'aglycones (**Bravo, 1998**), (**Del Rio *et al.*, 2013**).

Il existe actuellement des milliers des polyphénols différents, répartis-en au moins dix différentes en fonction de leur structure chimique (**Bravo, 1998**). Les polyphénols sont classés en flavonoïdes et non flavonoïdes.

La plupart des études ont été réalisées sur des lignées cellulaires murines telles que 3T3-L1 et dans les tissus d'animaux de laboratoire, et qui ont montré que les polyphénols peuvent induire la lipolyse, qui réduit la masse du tissu adipeux en inhibant la prolifération des adipocytes et induisent même leurs apoptoses, ainsi qu'inhibent l'absorption des triglycérides alimentaires des adipocytes par inhibition de la lipase pancréatique. Ces mécanismes montrent

les propriétés anti-obésité potentielles des polyphénols pour aider les chercheurs à les tester dans les études cliniques humanité (**Williams *et al.*, 2013**).

L'objectif de ce travail de master vise de définir les polyphénols du café et de déterminer leur impact antioxydant et anti-inflammatoire l'adiposité et l'obésité en générale.

Chapitre I : L'obésité

I.1. Généralités sur l'obésité

L'obésité est une maladie mondiale, complexe, multifactorielle et généralement évitable (**Perlemuter et al, 2000**). La prévalence mondiale de l'obésité a doublé au cours des 40 dernières années, indépendamment du sexe, de l'âge, de l'ethnie ou du statut socio-économique. Aujourd'hui, plus d'un tiers de la population mondiale est classée comme obèse ou en surpoids (**Creff et Herschberg, 1979**). Si cette tendance se poursuit, les chercheurs estiment que d'ici 2030, ce chiffre dépassera les 50 % (**Laville et al., 2001**).

I.2. La prévalence de l'obésité en Algérie

Le surpoids et l'obésité sont devenu un problème de santé publique qui menace l'Algérie. La prévalence du surpoids et de l'obésité effectuée sur un échantillon de 912 enfants âgés de six à 12 ans dans une population urbaine de l'Est algérien par des questionnaires destinés aux parents et aux enfants ont permis d'estimer que La prévalence du surpoids et de l'obésité est de 23,10 %. Le surpoids seul touche 18,64 % et l'obésité 5,26 % des enfants. L'obésité est plus fréquente dans les familles à niveau socioéconomique élevé. Les enfants en surpoids sont plus nombreux à consommer du biscuit au petit déjeuner et grignoter plus souvent les aliments riches en glucides et lipides. La majorité (78 %) des enfants en surpoids ne pratique aucune activité physique (**Taleb et Agli, 2009**).

L'obésité est généralement définie comme un excès de poids corporel par rapport à la taille. L'indice de masse corporelle (IMC), défini comme le poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres carrés (kg/m^2), est un outil de mesure la plus courante de l'obésité. Les institutes nationales de la santé (NIH) et l'organisation mondiale de la santé (OMS) définissent le surpoids comme un IMC compris entre 25,0 à 29,9 kg/m^2 et l'obésité comme un IMC $> 30,0 \text{ kg/m}^2$ (**Garrow, 1988 ; Wemeau et Fantaine, 1988**).

I.3. Définition de l'obésité

L'obésité se caractérise par un excès de tissu adipeux qui se constitue progressivement, parallèlement à la prise de poids (Figure 1) (**Merzouk, 2019**). L'augmentation de la prévalence de l'obésité, et des pathologies qui lui sont liées, est observée dans tous les pays du monde. L'obésité est reconnue comme une cause majeure de morbidité liée à l'apparition de pathologies métaboliques chroniques (résistance à l'insuline, hyperlipidémies, diabète de type 2, hypertension et maladies cardio-vasculaires) (**Ali et Crowther, 2005 ; Djalalinia et al., 2015**). Le rôle du tissu adipeux et les mécanismes impliqués dans la régulation de son expansion sont

au centre des préoccupations lors des stratégies de lutte contre l'obésité (Greenberg et Obin, 2006).

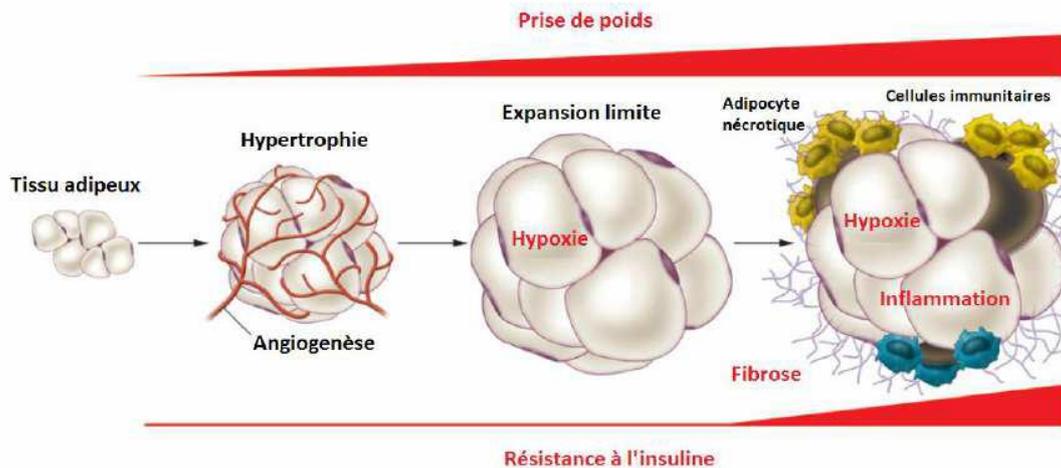


Figure 1 : Hypertrophie et hypoxie adipocytaire au cours de l'obésité (Sun *et al.*, 2011)

I.4. Epidémiologie de l'obésité

Tout semble indiquer aujourd'hui la prévalence du surpoids et de l'obésité augmente dans le monde entier à un rythme alarmant. Dans le monde, plus de 300 millions d'adultes sont en surpoids, la plupart d'entre eux souffrent de maladies liées au poids (Anonyme, 2003).

La prévalence de l'obésité est appréciée différemment selon les critères utilisés, cependant, il varie en fonction de nombreux facteurs :

- **Âge :** pics d'obésité dans le groupe d'âge de 50 ans et plus ; 62 % des hommes et 75 % des femmes sont obèses (Tchobroutsky et Gruy-Grand, 1979), elle est de 2 % dans l'enfance et atteint 7 % à l'adolescence
- **Sexe :** L'obésité est plus fréquente chez les femmes (Jacotot et Campillo, 2003).
- **Dimension socioculturelle :** joue un rôle important, l'obésité est plus fréquente dans

Les défavorisés et privilégiés dans les pays industrialisés pays moins développés (Massol *et al.*, 1997).

I.5. Facteurs influençant la masse adipeuse

I.5.1 Age : Poids relatif des filles et des garçons après la puberté, la masse grasse continue d'augmenter progressivement.

Chez les hommes, de 18 à 50 ans, il passe de 15% à 28-30% en moyenne, et chez les femmes, entre 13 et 50 ans, il passe de 20% à 35-40%. Inversement, la masse corporelle maigre diminue proportionnellement, donc la densité corporelle réduit de 1 040 à 1 016 (Creff et Herschberg, 1979).

L'enquête OBEPI (2003) montre que le surpoids et l'obésité augmentent dans tous les pays groupe d'âge, surtout après l'âge de 65 ans. Entre 15 et 45 ans, l'obésité est plus fréquente chez les femmes ; les hommes âgés de 45 à 65 ans présentent une prévalence plus grosse que les femmes. La prévalence de l'obésité après 65 ans est presque (15,3%) pour hommes et (15,5%) pour femmes étaient à égalité (Anonyme, 2003).

I.5.2 Sexe

Dès la naissance, la fillette possède un peu plus de graisse que le garçon, en particulier, son pli cutané des hanches est légèrement plus épais. La différenciation se fait au cours de la puberté, la partie adipeuse du poids corporel passant de 18 à 25% chez la jeune fille, contre 12 à 18% chez le garçon. C'est la testostérone est responsable de cette disparité (Creff et Herschberg, 1979). Ces dépôts graisseux seraient indispensables pour la femme afin de lui permettre d'assurer sa fonction de reproduction (Massol *et al.*, 1997).

I.5.3 Alcool

L'organisme est incapable de stocker l'alcool qui est oxydé en priorité avant les autres macronutriments. La consommation d'alcool répond donc à certains besoins énergétiques de l'organisme et permet à une plus forte proportion de l'énergie provenant d'autres aliments ingérés d'être stockée, et est donc associée à un risque accru d'adiposité abdominale (Troisiet *et al.*,) Toute fois ; dans les études épidémiologiques, les sujets dont la consommation d'alcool est la plus importante ont tendance à être plus minces (Gruchow *et al.*, 1985 ; Coldiz *et al.*, 1991) ,peut-être par ce qu'ils mangent moins et qu'une grande partie de leurs besoins énergétiques sont satisfaits par l'alcool (Coldiz *et al.*, 1991).

I.5.4 Arrêt du tabac

C'est une cause très commune de prise de poids, tel que, le tabagisme et le poids montrent un rapport inverse (**Grunberg,1986**) et les fumeurs prennent fréquemment du poids lorsqu'ils arrêtent de fumer.

Il existe autres facteurs influençant la prise d'une masse adipeuse tels que les facteurs génétiques, facteurs environnementaux (mal bouffe, manque d'activité physique), facteurs iatrogènes et des facteurs psychologiques.

I.5.5. Prédisposition génétique

L'obésité massive est très souvent familiale : 69% des obèses ont un parent obèse et 18% les deux (**Gruchow et al., 1985**) En effet, Il existe une bonne corrélation entre poids des parents et des enfants cette corrélation est beaucoup moins bonne pour les enfants adoptés (**Wemeau et Fantaine, 1988**).

15% ont un père et une mère de poids normal.

30% ont un père ou une mère obèse (8 fois sur 10 c'est la mère).

40% ont un père et une mère obèse (**Creff et Herschberg, 1979**).

Les sujets présentant une obésité morbide ont 25 fois plus d'antécédents familiaux d'obésité au premier degré que les non obèses (**Laville et al., 2001**).

Chapitre II : Le stress oxydatif

II.1. Le stress oxydatif

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre entre les systèmes pro-oxydants et antioxydants qui peut avoir diverses sources endogènes et exogènes (tableau 1), en faveur des premières, il est impliqué dans l'apparition de plusieurs maladies ; l'artériosclérose, le cancer, les maladies cardio-vasculaires, les maladies inflammatoires et le processus du vieillissement (**Atamer, 2008**). Pour éviter les conséquences du stress oxydant, il est obligatoire de rétablir l'équilibre oxydant / antioxydant de l'organisme dont les antioxydants sont des substances naturelles produites par le corps ou bien apportées par l'alimentation qui retardent, empêchent ou réparent les dégâts oxydatifs (**Halliwell et Gutteridge, 2010**).

Tableau 1 : Sources du stress oxydant (**Haleng et al., 2007**).

Mode de vie	Environnement	Mécanisme biochimique
-Tabagisme -Faible consommation de fruits et légumes -Alcool -Médicaments ` -Pilule contraceptive -Exposition au soleil -Exercice intense ou mal géré	-Pollution -Ozone -Amiante -Radiations -Contacts avec des substances cancérogènes	-Xanthine-oxydase - Inflammation -Surcharge en fer -Oxydation de l'hémoglobine -Altérations mitochondriales -Interventions chirurgicales

II.2. Les antioxydants

Toute substance qui retarde, empêche ou répare les dégâts oxydatifs d'une molécule cible est appelé antioxydante. Les antioxydants sont aussi des molécules naturellement produites par le corps ou bien apportées par l'alimentation pour combattre les effets toxiques des radicaux lors du stress oxydant (**Halliwell et Gutteridge, 2008**). Les plantes à polyphénols sont reconnues pour leur activité antioxydante (**Allane et Benamara, 2010**). Un antioxydant est une substance qui inhibe ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat par chélation de radicaux libres qui sont à l'origine de diverses maladies. Les antioxydants peuvent être classés selon leurs origines en deux classes les antioxydants enzymatiques et les non enzymatiques (**Delattre et al., 2005**).

II.2.1. Système antioxydant enzymatique : L'organisme se défend contre les radicaux en synthétisant des enzymes qui les neutralisent. Les principales enzymes antioxydantes sont la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase (**Vincent et al., 2004**).

II.2.2. Superoxyde dismutase (SOD) : Ce sont des métallo-enzymes à manganèse ou à cuivre et zinc présentes dans la mitochondrie. L'enzyme catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène qui pourra être pris en charge par des enzymes à activité peroxydase (**Baudin, 2006**).

II.2.3. Glutathion peroxydase (GPx) : La GPx fait partie d'un système complet qui joue un rôle central dans le mécanisme d'élimination du H₂O₂. La GPx est l'enzyme clef du système antioxydant et nécessite la présence de glutathion réduit (GSH) comme donneur d'électron. Le glutathion disulfite (GSSG) ainsi produit est à nouveau réduit par le glutathion réductase (GR) qui utilise le NADPH comme donneur d'électron (**Agrawal et Prabakaran, 2005**).

II.2.4 Catalase (CAT) : La catalase est une enzyme intracellulaire qui catalyse la réaction de détoxification du H₂O₂ (généralement produit par les SOD) (**Newsholme et al., 2007**). La réaction de détoxification se déroule comme suit : $2 \text{H}_2\text{O}_2 = 2 \text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$

II.3. Système antioxydant non enzymatique : Ce système fait appel à des molécules non enzymatiques telles que les vitamines antioxydante (vitamine C et vitamine E), les caroténoïdes et les composés phénoliques. Contrairement aux enzymes antioxydants, ces composés ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation (**Gardés-Albert et al., 2003**).

II.3.1. Vitamine E : La vitamine E (α -tocophérol) est le principal antioxydant. Elle neutralise les radicaux libres ensuite stoppe la chaîne de réactions de peroxydation des lipides. Cette vitamine devient à son tour un radical moins réactif, qui pourra être régénéré par l'acide ascorbique (**Bationo et al., 2015**).

II.3.2 Vitamine C ou acide L'ascorbique : L'acide L'ascorbique de formule C₆H₈O₆ présente deux carbones asymétriques, une fonction lactone, deux fonctions alcool puis une fonction ène-diol (HO –C = C = OH). C'est cette dernière fonction qui est responsable de son activité biologique par ses propriétés réductrices. Après oxydation, l'acide ascorbique devient l'acide déhydroascorbique. C'est l'anion ascorbate qui est prédominant au pH physiologique. Il est présenté sous forme de cristaux blancs. Les apports en vitamine C se font principalement par les fruits frais (kiwi, agrumes) et par certains légumes comme les tomates, poivrons, brocolis (**Marc et al., 2004**). C'est une vitamine très fragile qui peut facilement être dégradée lors des modes de cuisson par exemple (**Lemoine, 2006**). En effet, plusieurs études rapportent un effet protecteur de la consommation de la vitamine C sur l'incidence des cancers, dont ceux

de la cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, de l'estomac et du pancréas (**Marc et al., 2004**). L'effet antioxydant de l'acide ascorbique pourrait inhiber les processus d'oxydation et les radicaux libres qui jouent un rôle dans l'initiation et la promotion du processus néoplasique. (**Carr et al.,1999**) (**Block,1992**). La vitamine C ou ascorbate agit principalement en piégeant directement les ERO (majoritairement l'O₂^{•-} et l'OH[•]) ou bien en régénérant l'α-tocophérol (**Bationo et al., 2015**).

II.4. Obésité et stress oxydatif

Les espèces oxygénées réactif sont présents dans des conditions physiologiques et dans de nombreuses maladies et causent des dommages directs ou indirects dans différents organes ; on sait donc que le stress oxydatif (SO) est impliqué dans des processus pathologiques tels que l'obésité, le diabète, les maladies cardiovasculaires et les processus athérogènes. Il a été signalé que l'obésité peut induire un SO systémique et que le SO est associé à une production irrégulière d'adipokines, ce qui contribue au développement du syndrome métabolique (**Esposito et al., 2006**). La sensibilité de la CRP et d'autres biomarqueurs de dommages oxydatifs sont plus élevés chez les personnes obèses et sont en corrélation directe avec l'IMC et le pourcentage de graisse corporelle, l'oxydation des LDL et les niveaux de TG (**Pihl, 2006**) en revanche, les marqueurs de défense antioxydant sont plus faibles en fonction de la quantité de graisse corporelle et de l'obésité centrale (**Chrysohoou et al., 2007**) (**Hartwich et al., 2007**). Une recherche a montré qu'un régime riche en graisses et en hydrates de carbone induit une augmentation significative du stress OS et de l'inflammation chez les personnes obèses (**Patel et al., 2007**).

Pathophysiologie de l'OS :

- a) Le métabolisme peroxysomal des acides gras, dans lequel H₂O₂ est formé comme sous-produit, et malgré le fait que les peroxysomes contiennent une activité catalase élevée, ils peuvent causer l'OS dans certaines conditions pathologiques.
- b) Les réactions microsomales du cytochrome P450, qui catalysent le métabolisme des composés xénobiotiques par des oxydoréducteurs, formant l'anion superoxyde comme sous-produit, ce qui peut provoquer un OS.
- c) Les cellules phagocytaires, qui attaquent les agents pathogènes invasifs avec un mélange de ROS et d'autres oxydants. Il s'agit d'une réponse immunitaire, mais qui endommage également les tissus environnants, produisant une inflammation.

- d) La chaîne respiratoire mitochondriale. On considère que les mitochondries sont le site de la cellule où la plus grande quantité de ROS est générée, provoquant des défauts dans le métabolisme mitochondrial et des maladies.

Les biomarqueurs de l'OS, tels que le malondialdéhyde (MDA) et les isoprostanes F-2 (F2-IsoPs), sont les produits de la peroxydation des acides gras polyinsaturés. Une étude a montré que l'IMC était significativement lié à la concentration de F2-IsoP. En outre, les facteurs alimentaires ont été analysés, et il a été observé que la consommation de fruits est inversement associée au niveau de peroxydation des lipides. Cette même étude a révélé que les femmes présentaient un niveau de peroxydation plus élevé que les hommes, ce qui peut être causé par le pourcentage plus élevé de graisse que possèdent les femmes. Nous avons également trouvé une relation positive entre le niveau de peroxydation lipidique et la concentration de cholestérol plasmatique (**Block *et al.*, 2002**).

Un autre marqueur OS est le taux urinaire de 8-iso Prostaglandine F_{2α} (8-iso PGF_α), qui est positivement lié à l'obésité et à la résistance à l'insuline (**Keaney *et al.*, 2003**) et négativement associé à la concentration plasmatique d'adiponectine.

II.5. Mécanismes de formation des radicaux libres au cours de l'obésité

II.5.1 Tissu adipeux

L'augmentation des OS associés à l'obésité est probablement due à la présence d'un excès de tissu adipeux lui-même, car les adipocytes et les préadipocytes ont été identifiés comme une source de cytokines pro-inflammatoires, notamment le TNF- α , l'IL-1 et l'IL-6 ; l'obésité est donc considérée comme un état d'inflammation chronique. Ces cytokines sont de puissants stimulateurs de la production d'oxygène et d'azote réactifs par les macrophages et les monocytes par conséquent, une augmentation de la concentration de cytokines pourrait être responsable de l'augmentation de l'OS. Le TNF- α inhibe également l'activité de la PCR, augmentant l'interaction des électrons avec l'oxygène pour générer l'anion superoxyde (**Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007**). Le tissu adipeux a également la capacité de sécréter de l'angiotensine II, qui stimule l'activité de la Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase. La NADPH oxydase constitue la principale voie de production de ROS dans les adipocytes (**Morrow, 2003**).

II.5.2. Oxydation des acides gras

L'oxydation mitochondriale et peroxysomale des acides gras est capable de produire des radicaux libres dans le foie et, par conséquent, dans l'OS, ce qui pourrait entraîner des altérations

de l'ADN mitochondrial dans la phosphorylation oxydative qui se produit dans les mitochondries, provoquant des anomalies structurelles et un appauvrissement en adénosine triphosphate (ATP). Cependant, il est également possible que les anomalies mitochondriales soient des conditions préexistantes qui permettent une surproduction de ROS (**Duvnjak, 2007**).

II.5.3 Surconsommation d'oxygène

L'obésité augmente la charge mécanique et le métabolisme du myocarde ; par conséquent, la consommation d'oxygène est accrue. L'une des conséquences négatives de l'augmentation de la consommation d'oxygène est la production de ROS tels que le superoxyde, le radical hydroxyle et le peroxyde d'hydrogène provenant de l'augmentation de la respiration mitochondriale et, bien sûr, de la perte d'électrons produits dans la chaîne de transport d'électrons, ce qui entraîne la formation de radicaux superoxydes (**Amirkhizi, et al., 2007**) (**Khan, et al., 2006**).

II.5.4 Accumulation de dommages cellulaires

L'accumulation excessive de graisse peut causer des dommages cellulaires en raison de l'effet de pression exercé par les cellules graisseuses (c'est-à-dire la stéatohépatite non alcoolique). Les dommages cellulaires entraînent à leur tour une production élevée de cytokines telles que le TNF- α , qui génère des ROS dans les tissus, augmentant le taux de peroxydation lipidique (**Khan et al., 2006**).

II.5.5. Type de régime alimentaire

Un autre mécanisme possible de formation de ROS au cours de l'obésité est le régime alimentaire. La consommation de régimes riches en graisses peut modifier le métabolisme de l'oxygène. Les dépôts graisseux sont vulnérables à l'oxydation de souffrance réactions. Si la production de ces ROS dépasse la capacité antioxydante de la cellule, les ROS entraînant une peroxydation lipidique pourraient contribuer au développement de l'athérosclérose (**Khan, et al., 2006**).

II.5.6. Rôle des mitochondries dans le développement de l'OS dans l'obésité

Les mitochondries fournissent l'énergie nécessaire à presque tous les processus cellulaires qui, en fin de compte, permettent l'exécution des fonctions physiologiques ; en outre, elles jouent un rôle central dans la mort cellulaire par le mécanisme de l'apoptose. Le dysfonctionnement mitochondrial a été impliqué dans diverses maladies allant des maladies neurodégénératives au diabète et au vieillissement. L'obésité s'accompagne de troubles qui affectent le métabolisme mitochondrial, ce qui favorise la génération de ROS et le développement de l'OS. D'autre part, un autre mécanisme a été proposé qui implique un effet des triglycérides (TG) élevés sur le

fonctionnement de la chaîne respiratoire mitochondriale, dans lequel les TG intracellulaires, qui sont également élevés, inhibent la translocation des nucléotides d'adénine et favorisent la génération de superoxyde (**Monteiro et Azevedo, 2010**).

Le processus mitochondrial de phosphorylation oxydative est très efficace, mais un faible pourcentage d'électrons peut réduire prématurément l'oxygène, formant des radicaux libres potentiellement toxiques, altérant ainsi la fonction mitochondriale. En outre, dans certaines conditions, des protons peuvent être réintroduits dans la matrice mitochondriale par l'intermédiaire de différentes protéines de découplage, ce qui affecte le contrôle de la production de radicaux libres dans les mitochondries (**Martínez, 2006**). Les protéines de découplage possèdent une séquence d'acides aminés qui est utilisée pour identifier les porteurs mitochondriaux potentiels. A ce jour, trois molécules ont été décrites dans les mitochondries des mammifères : UCP-1, -2 et -3. UCP-1 est impliquée dans le contrôle de la thermogénèse adaptative et le contrôle du poids. UCP-3, qui chez l'homme n'est présente que dans le muscle squelettique, semble exercer un effet sur l'émission de chaleur, mais protège les mitochondries de la lipotoxicité en cas de concentrations accrues de FFA dans la matrice, car elle conduit ceux-ci vers l'espace inter membranaire. Au cours de l'obésité, une augmentation des AGF, toxiques pour les cellules pancréatiques sensibles à l'oxydation et induisant des altérations de la libération d'insuline, peut conduire au développement du DM (**Monteiro et Azevedo, 2010**). Les rôles potentiels de l'UCP-2 incluent le contrôle de la synthèse de l'ATP, la régulation du métabolisme des acides gras et, par conséquent, le contrôle de la production de ROS 3 ; il est également postulé que l'UCP-2 peut mobiliser les FAA en dehors de la matrice mitochondriale ; les FAA sont nuisibles au bon fonctionnement de cet organite (**Mainese et al., 2007**).

II.6. Stress oxydatif généré par les complications de l'obésité

L'obésité et la production consécutive de SO ont été associées au développement d'autres pathologies (tableau 2), dont la plus simple est le syndrome (**Fernández et al., 2011**)

Tableau 2 : Maladies associées à l'obésité (**Fernández et al., 2011**)

Résistance à l'insuline et diabète
Hypertension artérielle systémique
Cardiopathies ischémiques
Apnée obstructive du sommeil, asthme

Goutte
Maladies vasculaires périphériques
Problèmes psychologiques (stigmatisation sociale)
Problèmes rhumatologiques et orthopédiques
Problèmes d'oncologie
Insuffisance hépatique

Un autre des changements liés à l'obésité est le développement de la stéatohépatite non alcoolique, qui apparaît à la suite de l'augmentation des AGF circulants qui sont libérés par le tissu adipeux en réponse à la résistance à l'insuline. La quantité d'AGF internalisée dans le foie n'est pas régulée ; elle est donc proportionnelle à celle du plasma. En outre, elle augmente également la lipogenèse dans l'organisme et favorise l'accumulation intracellulaire de TG. L'accumulation excessive de graisses (TG) dans le foie est la première étape du développement de la stéatose hépatique non alcoolique, tandis que la deuxième étape est l'inflammation et la cirrhose.

II.7. Obésité et capacité antioxydante

Lorsque l'obésité persiste pendant une longue période, les sources d'antioxydants peuvent s'épuiser, ce qui diminue l'activité d'enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) (**Amirkhiziet al., 2007**). L'activité de la SOD et de la glutathion peroxydase (GPx) chez les personnes obèses est nettement inférieure à celle des personnes en bonne santé, ce qui a des répercussions sur le développement des problèmes de santé liés à l'obésité (**Ozata, et al., 2002**). Une étude menée sur des rats a montré que la concentration hépatique de vitamine A ayant une activité antioxydante était significativement plus faible chez les rats obèses que chez les rats non obèses ; la concentration de vitamine A chez les rats obèses indique probablement la dilution de cette vitamine liposoluble dans le stockage élevé des lipides hépatiques (**Capel et Dorrell, 1984**). En plus de la vitamine A, les niveaux d'antioxydants sériques, tels que la vitamine E, la vitamine C et le β -carotène, ainsi que le glutathion, sont diminués dans l'obésité (**Vincent et al., 2005**). De plus, les ROS diminuent l'expression de l'adiponectine, ce qui suggère qu'un traitement avec des antioxydants ou des inhibiteurs de ROS pourrait rétablir la régulation des adipokines (**Furukawa et al., 2004**). Ainsi, une supplémentation en antioxydants permettrait de réduire le risque de complications liées à l'obésité et à l'OS (**Higdon et Frei 2003**).

II.8. Inflammation et obésité

L'inflammation est une manifestation de l'augmentation de l'OS, qui augmente chez les sujets atteints d'obésité et qui est liée à la résistance à l'insuline et au dysfonctionnement endothélial. Ces changements peuvent interagir entre eux et s'amplifier, produisant ainsi l'ensemble des altérations métaboliques et vasculaires (**Fonseca-Alaniz *et al.*, 2007**). Une explication possible de la production d'adipokines et de protéines de phase aiguë par le tissu adipeux est la prise en compte de l'hypoxie comme élément déclencheur. L'hypoxie serait produite lors de la surcroissance du tissu adipeux au cours de l'obésité. Le tissu adipeux produit 25 % de l'IL-6 systémique ; on dit donc que ce tissu adipeux peut induire un degré moindre d'inflammation systémique chez les personnes présentant un excès de graisse corporelle. L'ensemble des données indique que, par rapport aux macrophages, les adipocytes ont une capacité égale ou supérieure à celle des cellules inflammatoires, et il a été observé que l'augmentation des facteurs libérés par les adipocytes peut se traduire par une inflammation systémique (**Bastarrachea *et al.*, 2007**) (**Nishimura *et al.*, 2009**). Suggèrent que le tissu adipeux obèse active les lymphocytes T CD8(+), qui, à leur tour, favorisent le recrutement et l'activation des macrophages dans ce tissu. Ces résultats soutiennent l'idée que les cellules T CD8(+) jouent un rôle essentiel dans l'initiation et la propagation de l'inflammation adipeuse.

Chapitre III : les polyphénols du café

III.1. Les polyphénols

Les polyphénols sont l'une des substances phytochimiques les plus abondantes dans le règne végétal. Ils sont le résultat du métabolisme secondaire des plantes par le biais de deux voies métaboliques fondamentales : la voie du shikimate et la voie de l'acétate (**Bravo, 1998 ; Manach et al., 2004**). On les trouve sous deux formes structurales principales : attachés à des sucres qui augmentent leur solubilité, connus sous le nom de glycosides, ou sous la forme d'un composé unique connu sous le nom d'aglycones. (**Bravo, 1998 ; Del Rio et al., 2013**)

III.2 Classification

Il existe actuellement environ 8000 polyphénols différents, répartis-en au moins dix différentes en fonction de leur structure chimique. Malgré cette large catégorisation, tous partagent une caractéristique structurale commune, un cycle aromatique portant au moins un substituant hydroxyle. (**Bravo, 1998 ; Del Rio et al., 2013**). Les polyphénols sont classés en flavonoïdes et non flavonoïdes.

III.2.1 Flavonoïdes

La caractéristique structurale des flavonoïdes est un squelette diphenylpropane formé de deux cycles benzéniques, qui sont reliés par des ponts à chaîne droite constitués de trois atomes de carbone (C6-C3-C6). (**Bravo, 1998**).

Le carbone propane attaché au cycle benzénique forme un cycle pyrane avec l'un des cycles benzéniques, ce qui donne une structure tricyclique formée de 15 atomes de carbone (A, B et C).

Le squelette flavonoïde de base peut avoir divers substituants, qui peuvent avoir au moins trois groupes hydroxyle phénolique (OH), qui sont généralement combinés avec des sucres pour former des glycosides, avec du glucose comme sucre principal, ou d'autres sucres tels que le galactose, le rhamnose et la xylose. Ils sont divisés et classés selon le degré d'oxydation du cycle C, les principaux sous-groupes étant les flavonols, les flavonoïdes, les isoflavones, les flavan-3-ols, les flavanones et les anthocyanes. (**Manach et al., 2004 ; Alvarez-Suarez et al., 2013 ; Bravo, 1998 ; Del Rio et al., 2013**).

Flavonols. Les flavonols sont une classe de flavonoïdes caractérisés par un squelette 2-phénylchromène-4-one (2-phényl-1-benzopyran-4-one). Ils sont structurellement caractérisés par l'insaturation entre les carbones C2 et C3 du cycle C, le groupe céto en C4 et le groupe OH en position 3 du cycle. Le kaempférol, la quercétine, l'isorhamnétine et la myricétine sont les

flavonols les plus représentatifs. Ils sont communément identifiés comme des glycosides pouvant être conjugués aux positions 5, 7, 3, 4' et 5' (Bravo, 1998 ; Del Rio *et al.*, 2013 ; Bohn, 2014).

Isoflavones. Les isoflavones diffèrent des flavonoïdes (2-phényl-4H-1-benzopyr-4-one) par la position du groupe phényle. Ce sont des dérivés substitués d'isoflavones avec le cycle B attaché en C-3 au lieu de C-2. Les principales isoflavones alimentaires comprennent la daidzéine et la génistéine, principalement les 7-O-(6"-O-malonyl) glycosides, les 7-O-(6"-O-acétyl) glycosides, les 7-O-glycosides 7-O-glucosides, ou sous forme d'aglycones simples. (Del Rio *et al.*, 2013).

Flavanones. Les flavanones sont caractérisées par un centre chiral en position C-2 et l'absence de double liaison $\Delta_{2,3}$.

Chez les plantes, ils existent principalement sous forme d'énantiomère S ou (-), dans lequel le cycle C est attaché au cycle B en position C-2. Localisation (Crozier *et al.*, 2009 ; Del Rio *et al.*, 2013). Ils existent généralement sous forme glycosylée, avec un disaccharide en position C-7 pour donner des glycosides de flavanone, bien qu'on les trouve également sous forme de dérivés OH ou O-méthylés. Les principales flavanones alimentaires sont l'hespéretine et la naringénine, l'hespéretine-7-O-rutinoside étant le glycoside de flavanone le plus courant. (Del Rio *et al.*, 2013).

III.2.1.1. Anthocyanes

Les anthocyanes sont des glycosides d'anthocyanes, c'est-à-dire qu'elles sont constituées de molécules d'anthocyanes appelées aglycones qui sont attachées aux sucres par des liaisons glycosidiques.

La structure chimique de base de ces aglycones est un ion onium jaune (ion 2-phénylbenzopyrane (2-phénylchroménium)) contenant deux groupes aromatiques : un benzopyrane et un cycle phénolique. Les aglycones libres sont rarement présents dans les aliments, sauf peut-être à l'état de traces en raison de la dégradation des anthocyanes. Les anthocyanes les plus importantes sont la pélargonine, la delphinidine, l'anthocyanine, la pétunidine, la paeonine et la malvain. La combinaison de ceux-ci avec différents sucres produit environ 150 anthocyanes. Les principaux glucides attachés à ces aglycones sont le glucose et le rhamnose, suivis du galactose, du xylose et de l'arabinose, et occasionnellement du gentiobiose, du rutose et du soja (Jaganath et Crozier, 2011; Ozeki *et al.*, 2011 ; Del Rio *et al.*, 2013).

Flavan-3-ols. Les flavan-3-ols, ou simplement flavanols, sont des dérivés de flavanes caractérisés par la présence d'un squelette 2-phényl-3, 4-dihydro-2Hchromen-3-ol. Dans le flavan-3-ol monomère, Les centres chiraux sur C2 et C3 forment différents isomères en fonction du niveau d'hydroxylation du contributeur, tels que (+)-catéchine et (-)-épicatéchine et (-)-épiarizéline. (Aron et Kennedy, 2008 ; Crozier *et al.*, 2009 ; Zanotti *et al.*, 2015). Ils forment un groupe hétérogène de flavonoïdes comprenant les catéchines, le gallate d'épicatéchine, l'épigallocatechine, le gallate d'épigallocatechine, les procyanidines, les théaflavines et les théarubigines. (Del Rio *et al.*, 2013; Zanotti *et al.*, 2015 ; Bladé *et al.*, 2016).

III.2.1.2. Lesprocyanidines

Sont caractérisées par la présence d'un centre chiral supplémentaire en C4 des unités supérieures et inférieures, apparaissant sous forme de polymères jusqu'à 50 unités. La procyanidine B est formée par (+)-catéchine et (-) épicatéchine à travers le C4 du monomère supérieur et le C6 ou C8 du monomère inférieur adjacent pour former un oligomère ou un polymère, tandis que la procyanidine A est formée. Il y a un éther supplémentaire liaison entre C2 du cycle B d'un monomère et C7 du cycle Ar d'un autre monomère (Aron et Kennedy, 2008 ; Crozier *et al.*, 2009 ; Del Rio *et al.*, 2013; Zanotti *et al.*, 2015).

III.2.1.3. Les proanthocyanidines

Formées uniquement à partir d'unités (épi) catéchine sont appelées procyanidines, qui représentent les principales proanthocyanidines alimentaires présentes dans les fruits et légumes. (Del Rio *et al.*, 2013 ; Bladé *et al.*, 2016).

Flavones. Les flavones sont structurellement similaires aux flavonols, basés sur le squelette de la 2-phénylchromen-4-one (2-phényl-1-benzopyran-4-one), sauf qu'elles n'ont pas d'oxygénation en C-3. Les principales flavones alimentaires comprennent l'apigénine (4',5,7-trihydroxyflavone), la lutéoline (3',4',5,7- tétrahydroxyflavone), et la chrysin (5,7-dihydroxyflavone). En outre, une large gamme de substitutions a été rapportée dans ce groupe, telles que l'hydroxylation, la méthylation, la O- et C-glycosylation et l'alkylation. (Del Rio *et al.*, 2013).

III.2.2 Non-flavonoïdes

Acide phénolique. Les acides phénoliques sont les composés phénoliques non flavonoïdes les plus courants dans l'alimentation humaine. C'est un groupe de composés dérivés des acides benzoïque et hydroxycinnamique. Le cycle aromatique a un ou plusieurs substituants hydroxyle. Les phénols simples sont ceux dont les squelettes sont formés par des structures

carbonées C6 (telles que le phénol, le crésol et le thymol), tandis que d'autres groupes sont formés par des structures carbonées C6-C1 (telles que gallique, vanille et syringyle). Se compose de structures carbonées C6-C1 telles que les acides gallique, vanillique et syringique et les aldéhydes. Les aldéhydes tels que la vanilline, les structures C6-C2 telles que l'acide phénylacétique et l'acétophénone. Acide phénylacétique et acétophénone) ou des structures C6-C3 (telles que les dérivés du phénylpropane), principalement représenté par l'hydroxylation. Dérivés du phénylpropane), principalement représentés par les acides

III.2.2.1 Hydroxycinnamiques : tels que l'acide p-coumarique, l'acide férulique et l'acide caféique. (Bravo, 1998 ; Alvarez-Suarez *et al.*, 2013 ; Del Rio *et al.*, 2013).

III.2.2.2 Les tanins

Les tanins sont des composés phénoliques très appréciés dans le règne végétal. Ce sont des macromolécules car elles sont polymérisées à partir de molécules basiques avec des fonctions phénoliques. Sur la base de la molécule de base, on trouve des tanins hydrolysables, des tanins condensés (catéchines) : Tanins hydrolysables : Ce sont des esters de D-glucose et d'acide gallique ou ses dérivés (Cowan, 1999 ; O'connell *et Fox*, 2001). Notamment l'acide ellagique. Ces substances sont facilement hydrolysées par voie chimique ou enzymatique (tannases) (Ribéreau-Gayon, 1968).

Tanins condensés : Les tanins condensés ou procyanidines sont des polymères composés d'unités flavanes liées par des liaisons carbonées. (De Bruyne *et al.*, 1999 ; O'connell *et Fox*, 2001).

En raison de leur complexation avec les protéines salivaires, les tanins condensés sont responsables sur l'astringence caractéristique et l'amertume chocolatée des fruits pré-mûrs et de certaines boissons et de l'amertume du chocolat. Les tanins inhibent la peroxydation lipidique, ce sont des piègeurs de radicaux libres, des inhibiteurs de la formation de l'ion superoxyde (Bruneton, 1999).

III.3. Les polyphénols du café

Les acides chlorogéniques sont une famille d'esters formés par la liaison de l'acide quinique et des acides trans-cinnamiques (Higdon *et Frei*, 2006).

Dans le café, ces acides trans-cinnamiques sont les acides caféique et férulique (Figure 2).

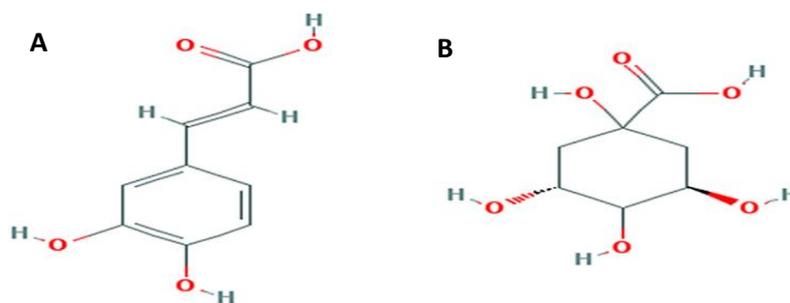


Figure 2 : Structure chimique d'acide caféique(A) et l'acide quinique (B) (Higdon et Frei ,2006).

Le polyphénol individuel le plus abondant dans le café, et aussi le plus étudié, est l'acide caféoylquinique, généralement connu sous le nom de CGC (figure 3).

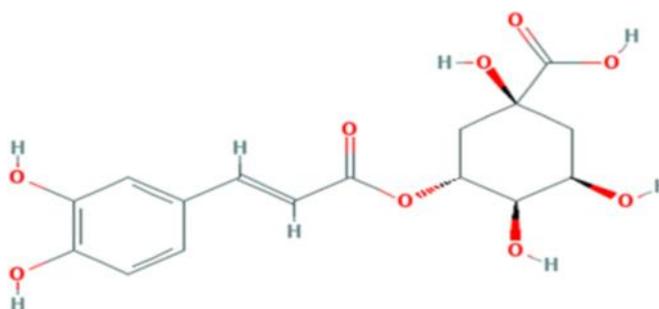


Figure 3 : Structure chimique de l'acide 5-caféoylquinique (Ferruzzi, 2010).

Ce polyphénol et ses produits de dégradation qui se trouve dans le café sont considérés comme des éléments clés dans la prévention des maladies chroniques, mais leur biodisponibilité n'a pas été étudiée (Ferruzzi, 2010).

Des analyses pharmacocinétiques plasmatiques ont montré que le CGA est absorbé à la fois dans l'intestin grêle et le gros intestin (Farah *et al.*, 2008). Deux études différentes ont rapporté qu'environ 33 % du CGA est absorbé par voie intestinale (Farah *et al.*, 2008) (Olthof *et al.*, 2001). Le reste atteint le côlon, où il est métabolisé par la microflore colique en métabolites, principalement en dérivés glucuronides et sulfatés de l'acide caféique, qui sont ensuite absorbés et distribués dans les tissus. Au moins dix conjugués, l'acide dihydroisoferulique 3'-O-glucuronide, l'acide caféique 3'-sulfate, ainsi que les dérivés sulfate et glucuronide de l'acide 3,4-dihydroxyphénylpropionique, ont été identifiés dans le plasma et/ou l'urine humaine après la consommation de café lors d'un essai clinique mené par Fumeaux *et al.*, 2010) (Tableau 3).

Tableau 3 :Composition phénolique des boissons à base de café (Fumeaux *et al.*, 2010)

Polyphenol Class	Polyphenol Subclass	Polyphenol	Mean (Min–Max), mg/100g
Phenolic acids	Hydroxycinnamic acids	3,4-Dicaffeoylquinic acid	4.93 (2.66–7.55)
		3,5-Dicaffeoylquinic acid	3.74 (1.55–6.34)
		3-Caffeoylquinic acid	47.3 (32.3–57.9)
		3-Feruloylquinic acid	3.46 (2.74–4.17)
		4,5-Dicaffeoylquinic acid	3.75 (1.54–8.34)
		4-Caffeoylquinic acid	43.8 (19.0–60.3)
		4-Feruloylquinic acid	15.3 (8.57–30.1)
		5-Caffeoylquinic acid	76.4 (43.1–117)
		5-Feruloylquinic acid	10.5 (4.64–16.6)
Other polyphenols	Alkylmethoxyphenols	4-Ethylguaiacol	0.91 (0.64–1.18)
		4-Vinylguaiacol	0.61 (0.46–0.75)
	Alkylphenols	3-Methylcatechol	0.11 (0.11–0.11)
		4-Ethylcatechol	0.13 (0.13–0.13)
		4-Methylcatechol	0.04 (0.04–0.04)
	Methoxyphenols	Guaiacol	0.22 (0.16–0.27)
	Other polyphenols	Catechol	0.33 (0.04–0.54)
		Phenol	0.09 (0.07–0.12)
		Pyrogallol	0.46 (0.39–0.54)

CHAPITRE IV :

Travaux de recherche sur l'impact des polyphénols et l'obésité

IV.1. Effets des polyphénols sur l'obésité

La plupart des études ont été réalisées sur des lignées cellulaires murines telles que 3T3-L1 et dans les tissus d'animaux de laboratoire, et qui ont montré que les polyphénols peuvent induire la lipolyse, qui réduit la masse du tissu adipeux en inhibant la prolifération des adipocytes et induisent même leurs apoptoses, ainsi qu'inhibent l'absorption des triglycérides alimentaires des adipocytes par inhibition de la lipase pancréatique. Ces mécanismes montrent les propriétés anti-obésité potentielles des polyphénols pour aider les chercheurs à les tester dans les études cliniques humanité (Williams *et al.*, 2013).

IV.1.1. Effets des polyphénols sur la lipase pancréatique

La lipase est l'enzyme la plus importante pour une digestion efficace des triglycérides. Des études ont montré que les polyphénols peuvent inhiber la lipase pancréatique (LP) effets des graisses sur la digestion et l'apport énergétique (Figure 4).

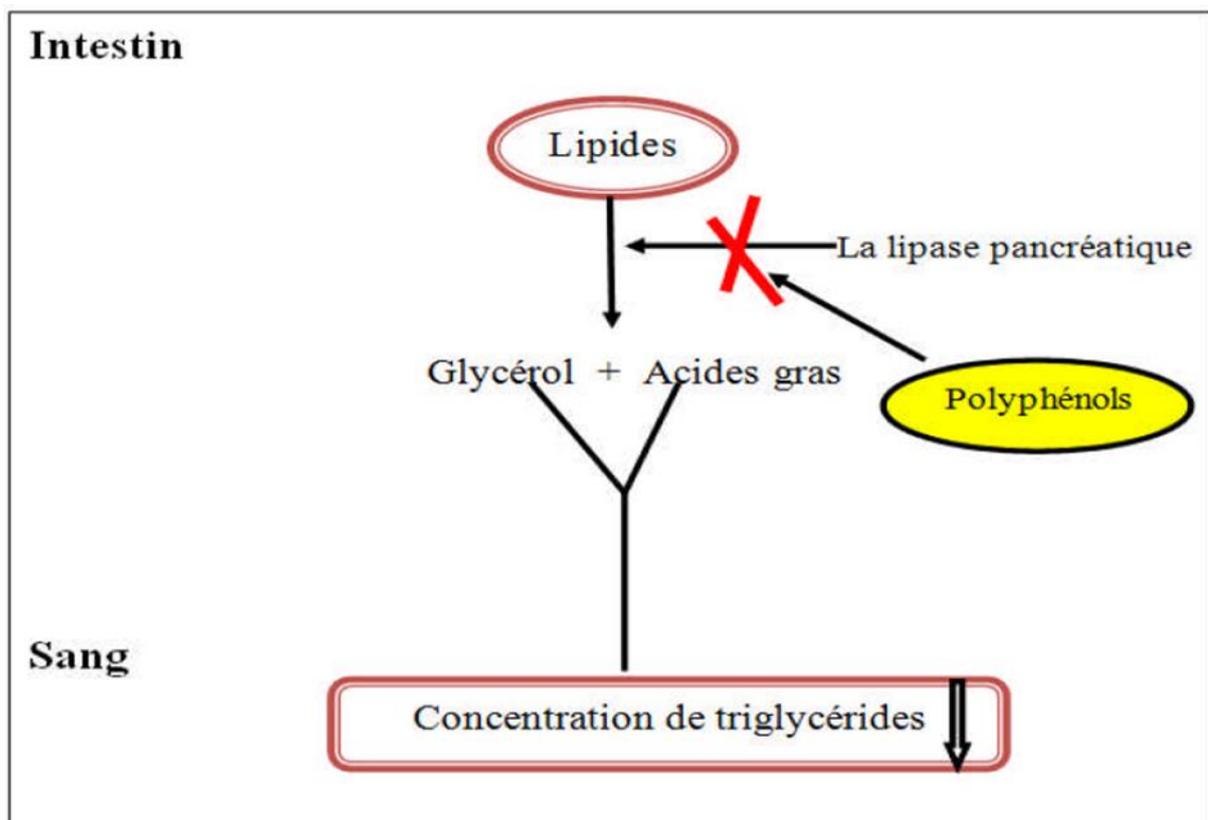


Figure 4 : Effets des polyphénols sur la lipase pancréatique (SHI *et al.*, 2014).

Par conséquent, les flavonoïdes ont la capacité de réduire l'absorption des lipides en inhibant l'absorption des lipides. Ils peuvent agir directement sur le site de l'enzyme active, ou indirectement en augmentant la taille des gouttelettes lipidiques (triglycérides), réduisant ainsi

l'accessibilité du substrat à l'enzyme. Les flavonols du thé vert et les tanins condensés ou hydrolysables sont des inhibiteurs de la lipase pancréatique et même de la lipase gastrique. Cet effet peut limiter l'absorption intestinale des triglycérides, contribuant ainsi à réduire les lipides postprandiaux. L'inhibition des protéases digestives par les proanthocyanidines peut être considérée comme un effet anti-nutritionnel, mais peut également être considérée comme favorisant un état de satiété prolongé (ralentissement de la digestion), ce qui peut aider à réduire l'apport alimentaire et donc même aider à lutter contre l'obésité (Fardet *et al.*, 2013).

IV.1.2. Effets des polyphénols sur l'adipogenèse

L'obésité peut être due à une augmentation du nombre de cellules graisseuses dans le tissu adipeux (hyperplasie) ou à une augmentation de la taille des cellules graisseuses (hypertrophie) ou aux deux. Plusieurs études dans la littérature ont porté sur les effets anti-adipocytes potentiels des polyphénols (Figure 5). La grande majorité de ces études ont été réalisées sur des préadipocytes 3T3-L1, mais d'autres types d'adipocytes (adipocytes matures 3T3-L1) ont également été utilisés (Aguirre *et al.*, 2014).

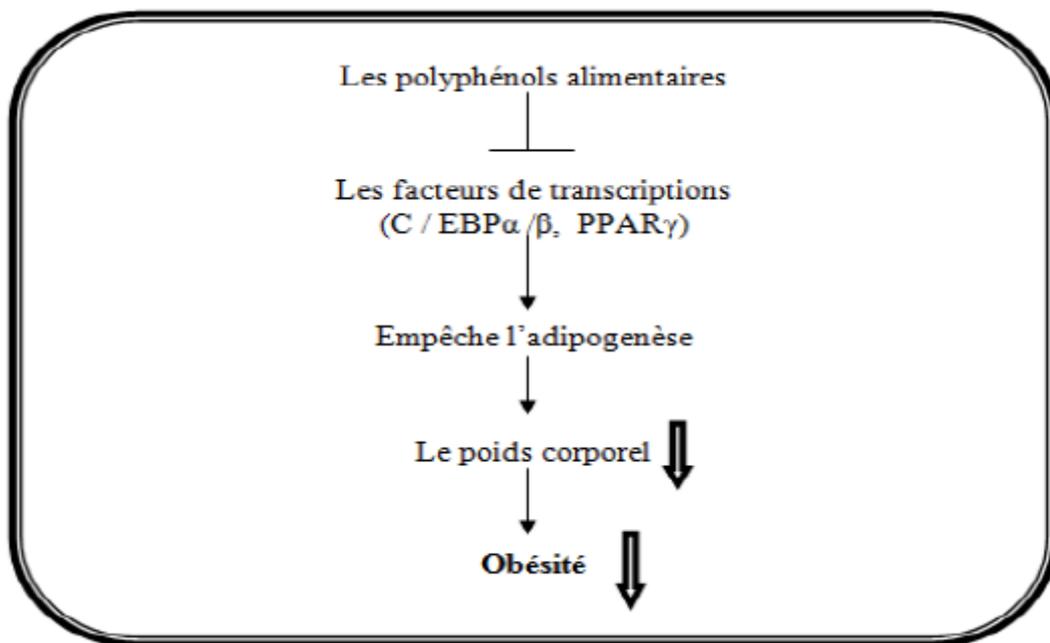


Figure 5. Modèle proposé pour le mécanisme d'inhibition des polyphénols alimentaires

Sur l'adipogenèse. (Aguirre *et al.*, 2014).

Plusieurs études ont montré que le resvératrol inhibe, plutôt qu'il augmente, la différenciation des adipocytes dans les cellules 3T3-L1. Ainsi, à des doses relativement élevées de 35

à 50 μM , la différenciation des préadipocytes a été inhibée, réduisant ainsi la prolifération des adipocytes (**Wang S et al., 2014 ; Wang J.C et al., 2015**).

En effet, (**Aguirre et al., 2014**) ont rapporté que le resvératrol inhibe le C/EBP β , facteur de régulation précoce de l'adipogenèse. De plus, l'expression de C/EBP α et PPAR γ .

Ce polyphénol a également réduit ce qui était nécessaire pour induire la forme cellulaire des fibroblastes à sphérique.

Selon (**Furuyashiki et al., 2004**), les catéchines inhibent les stades précoces et intermédiaires de la différenciation des préadipocytes en adipocytes, et cette inhibition est due à la régulation négative de PPAR γ 2 et C/EBP α .

D'autre part, (**Duluc et al., 2012**) ont montré épigallocatechine gallate (l'EGCG) inhibait la différenciation adipocytaire en diminuant l'expression des ARNm de PPAR γ , C/EBP α . De plus, l'inhibition de l'adipogenèse par l'EGCG s'est avérée être associée à l'activation de l'AMPK.

Une autre étude rapportée par (**Ejzet et al., 2009**), a montré que la curcumine alimentaire inhibait l'adipogenèse et l'expression des facteurs de transcription lipogéniques PPAR γ et C/EBP α dans le tissu adipeux sous-cutané.

La quercétine a également été démontrée pour supprimer la différenciation adipocytaire par une baisse de la régulation des facteurs PPAR γ , C / EBP α , et l'activation de l'AMPK a également été rapportée. Aussi, la génistéine isoflavone est également apte à inhiber la différenciation des adipocytes par une diminution de l'expression de C / EBP α , C / EBP β et PPAR γ (**DULUC et al., 2012**).

Les polyphénols peuvent réduire le stress oxydatif dans les mitochondries des cellules préadipocytes, cellules importantes dans le développement du tissu adipeux et dans l'homéostasie énergétique (**Baret et al., 2013**). Ils agissent comme antioxydants en piégeant les espèces réactives de l'oxygène ou en chélatant les ions métalliques et peuvent protéger les cibles biologiques cellulaires contre le stress oxydatif (**Dangles et Dufour, 2008**). Ils interfèrent avec l'oxydation des lipides et d'autres molécules par la donation rapide d'un atome d'hydrogène aux radicaux libres. Ils peuvent stimuler la défense antioxydante et réduire le stress oxydatif dans les adipocytes 3T3-L1 (**Yen et al., 2011**).

IV.1.3. Effets des polyphénols sur l'angiogenèse

La curcumine inhibe l'angiogenèse dans le tissu adipeux, réduit la différenciation des préadipocytes et réduit l'accumulation de lipides dans les adipocytes et le foie. Une étude *in vitro* a montré que 12 semaines de supplémentation en curcumine dans un régime très riche en graisses réduisaient la densité des microvaisseaux dans le tissu adipeux chez la souris, tout en réduisant les deux facteurs importants (VEGF, facteur de croissance de l'endothélium vasculaire) et (VEGFR2, récepteur). Pendant l'angiogenèse, la curcumine a la capacité d'inhiber les facteurs de croissance qui contribuent à réduire le gain de poids corporel et la perte totale de graisse chez les souris traitées (Ejaz *et al.*, 2009).

IV.1.4. Effets des polyphénols sur l'apoptose

L'étude de (Williams *et al.*, 2013) a examiné l'effet inhibiteur des acides phénoliques alimentaires sur les préadipocytes de souris. L'acide chlorogénique, l'acide coumarique et l'acide gallique ont significativement inhibé la croissance cellulaire et augmenté le nombre de cellules apoptotiques. (Marta et Arantxa 2011) (Wang *et al.*, 2014) ont également rapporté que le resvératrol et la quercétine induisent l'apoptose des adipocytes et des préadipocytes, ce qui réduit leur prolifération et conduit à l'arrêt du cycle cellulaire.

IV.1.5. Effets des polyphénols sur le métabolisme lipidique

Chez les souris obèses induites par un régime riche en graisses, la supplémentation en curcumine à 500 mg/kg a augmenté le métabolisme de base et donc augmenté la dépense énergétique. La curcumine augmente l'activité de l'AMP kinase (AMPK) et de l'ACC (acétyl-CoA carboxylase) en augmentant la phosphorylation, inhibant ainsi la conversion de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA. Un niveau inférieur de ce dernier (malonyl CoA) augmente l'expression de la carnitine palmitoyl transférase-1 (CPT-1) qui augmente l'oxydation des acides gras. La phosphorylation de l'AMPK supprime également l'expression de la GPAT-1 (glycerol-3-phosphate acyltransférase-1) qui se traduit par une estérification réduite des acides gras (Ejaz *et al.*, 2009), (Lecerf, 2012). (Figure 6)

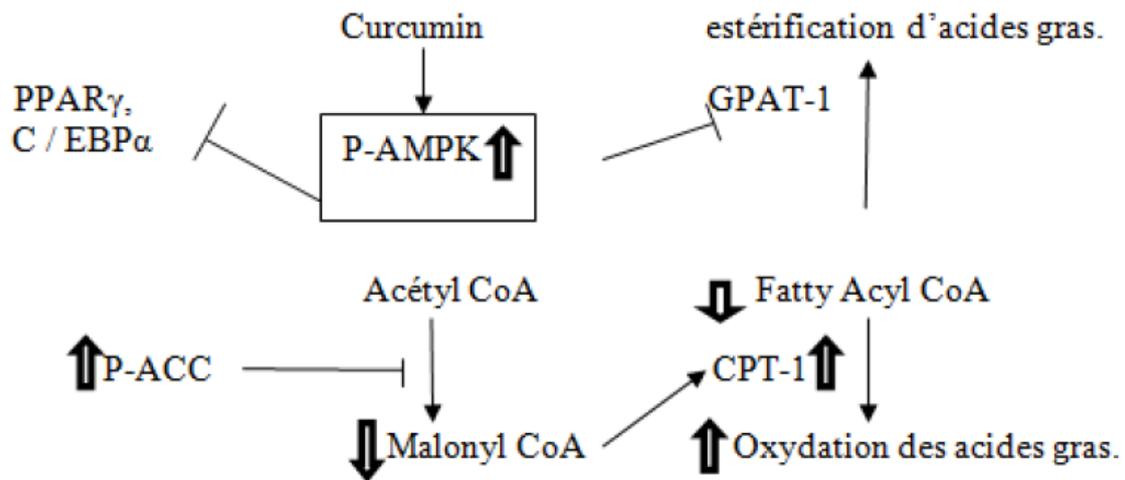


Figure 6 : modèle proposé pour l'effet de la curcumine sur le métabolisme énergétique des lipides (EJAZ *et al.*, 2009).

IV.1.6. Effets des polyphénols sur le taux de cholestérol

Dans une étude récente sur des souris déficientes en récepteurs LDL (LDL R (-/-)) suivant un régime riche en cholestérol, la curcumine a entraîné une inhibition du cholestérol plasmatique.

La curcumine réduit également l'activité du CETP (cholesterol-HDL transporter) (transporteur de cholestérol-HDL) et augmente les taux plasmatiques de cholestérol-HDL, elle inhibe également l'acyl-CoA cholestérol acyltransférase (ACAT) impliquée dans l'estérification du cholestérol. Chez les hamsters, il a réduit le taux de cholestérol hépatique et de cholestérol total (LECERF, 2012).

Conclusion

Obésité comme une maladie métabolique et inflammatoire que s'installe suit un stress oxydatif, c'est pour cela les chercheurs se focalisent sur les multiples effets des métabolites secondaires pour du but d'équilibre le statut redox. Parmi ces métabolites, les polyphénols, l'une des substances phytochimiques les plus abondantes dans le règne végétal, ces derniers font leurs places dans notre alimentation tel que le café et qui présentent des propriétés biologiques bénéfique pour l'être humain contre différent maladie (stress oxydatif, maladies cardiovasculaires, obésité...).

Notre étude est focalisée sur ces différentes propriétés des polyphénols contre l'obésité, parmi eux, la réduction de la masse du tissu adipeux en inhibant la prolifération des adipocytes et induisent même leurs apoptose et activation de la lipolyse, réduire la concentration des triglycérides sanguine par inhibition de la lipase pancréatique, empêche adipogénèse par blocage des facteurs de transcription (C/EBP α/β , PPAR γ). Inhibent l'angiogénèse dans le tissu adipeux par inhibition de l'accumulation de lipides dans les adipocytes et le foie, réduction de la prolifération des adipocytes par induction de l'apoptose. Les polyphénols inhibant le taux cholestérol plasmatique et intervenant dans le métabolisme lipidique.

L'efficacité des composés phénoliques apporte la preuve que ces composés bioactifs peuvent être développés en tant que nouveau produit naturel pour prévenir l'obésité à l'avenir.

Les polyphénols, en raison de leurs multiples effets anti-obésité, ne doivent pas être négligés dans la prévention mais aussi dans le traitement de nombreuses autres pathologies.

Références bibliographiques

AGUIRRE L., FERNANDEZ-QUINTELA A., ARIAS N., PORTIHO M.P. (2014).

Resveratrol : Anti-Obesity Mechanisms of Action. *Molecules*, 19, 18632-18655.

Ali AT, Crowther NJ (2005) Health risks associated with obesity. *J Endocrinol Metab Diab South Africa*. 10: 56-61.

Alvarez-Suarez, J.M., Giampieri, F., Battino, M., 2013. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Curr. Med. Chem.* 20, 621–638.

Amirkhizi, F.; Siassi, F.; Minaie, S.; Djalali, M.; Rahimi, A.; Chamari, M. Is obesity associated with increased plasma lipid peroxidación and oxidative stress in women. *ARYA Atheroscler. J.* 2007, 2, 189–192.

Anonyme : Ob Epi : (2003) :3ème enquête épidémiologique national sur l'obésité et le surpoids en France. institut Roche. bale suisse.

Aron, P.M., Kennedy, J.A., 2008. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 79–104.

Baret P, Septembre-Malaterre A, Rigoulet M, D’Hellencourta CL, Priault M, Gonthiera MP, Devin A (2013). Dietary polyphenols preconditioning protects 3T3-L1 preadipocytes from mitochondrial alterations induced by oxidative stress. *Int J Biochem Cell Biol.* 45: 161-174.

Bastarrachea, R.; López, J.; Bolado, N.; Téllez, J.; Laviada, H.; Comuzzie, A. Macrófagos, inflamación, tejido adiposo, obesidad y resistencia a la insulina. *Gac. Méd. Méx.* 2007, 143, 505–512.

Bladé, C., Aragonès, G., Arola-Arnal, A., Muguerza, B., Bravo, F.I., Salvadó, M.J., Arola, L., Suárez, M., 2016. Proanthocyanidins in health and disease. *BioFactors* 42, 5–12.

Block, G.; Dietrich, M.; Norkus, E.P.; Morrow, J.D.; Hudes, M.; Caan, B.; Packer, L. Factors associated with oxidative stress in human populations. *Am. J. Epidemiol.* 2002, 156, 274–285. **Bohn, T., 2014.** Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr. Rev.* 72, 429–452.

Bravo, L., 1998. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* 56, 317–333.

Capel, I.; Dorrell, H. Abnormal antioxidant defense in some tissues of congenitally obese mice. *Biochemistry* 1984, 219, 41–49.

Chrysohoou, C.; Panagiotakos, D.B.; Pitsavos, C.; Skoumas, I.; Papademetriou, L.; Economou, M.; Stefanadis, C. The implication of obesity on total antioxidant capacity apparently healthy men and women: The ATTICA study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2007, 17, 590–597.

Colditz GA et al. (1991). Alcohol intake in relation to diet and obesity in women and men. *American journal of Clinical Nutrition*, 54:49-55 .

Creff A-F.,Herschberg A-D.(1979). *Abrégé d'obésité*. Masson. Paris ; PP: 16-138.

Crozier, A., Jaganath, I.B., Clifford, M.N., 2009. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat. Prod. Rep.* 26, 1001–1043.

Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.

Dangles O, Dufour C (2008). *Recent advances in Polyphenol Research*. Wiley Ed. 3: 67-87.

Daverey A, Agrawal SK (2016). Curcumin alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in astrocytes. *Neuroscience*. 333: 92-103.

De Bruyne, T., Pieters, L., Deelstra, H., & Vlietinck, A. (1999). Condensed vegetable tannins: biodiversity in structure and biological activities. *Biochemical Systematics and Ecology*, 27(4), 445-459.

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G., Crozier, A., 2013. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants Redox Signal.* 18, 1818–1892.

Djalalinia S, Qorbani M, Peykari N, Kelishadi R (2015). Health impacts of Obesity. *Pak J Med Sci.* 31: 239-242.

DULUC L ., SOLETI R ., CLERE N ., ANDRIANTSITOHAINA R ., SIMARD G.(2012). Mitochondria as potential targets of flavonoids focus on adipocytes and endothelial cells. *Current Medicinal Chemistry*, 19.

Duvnjak, M.; Lerotic, I.; Barsic, N.; Tomasic, V.; Jukic, L.; Velagic, V. Pathogenesis and management issues for non-alcoholic fatty liver disease. *World. J. Gastroenterol.* 2007, 13, 4539–4550.

EJAZ A., WU D., KWAN P., MEYDANI M.(2009). Curcumin inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes and angiogenesis and obesity in C57/BL Mice. *J.Nutr*, 139, 919-925.

Farah A, Monteiro M, Donangelo CM, Lafay S. Chlorogenic acids from green coffee extract are highly bioavailable in humans. *J Nutr* 2008;138(12):2309–15.

FARADET A., SOUCHON I., DUPONT D. (2013). Structure des aliments et effets nutritionnels. 6^{ème} ED, Quae. Paris, 277-278 p.

Ferruzzi MG. The influence of beverage composition on delivery of phenolic compounds from coffee and tea. *Physiol Behav* 2010;100(1):33–41.

Fonseca-Alaniz, M.H.; Takada, J.; Alonso-Vale, M.I.; Lima, F.B. Adipose tissue as an endocrine organ: From theory to practice. *J. Pediatr.* 2007, 83 (Suppl. 5), S192–S203.

Fumeaux R, Menozzi-Smarrito C, Stalmach A, Munari C, Kraehenbuehl K, Steiling H, et al. First synthesis, characterization, and evidence for the presence of hydroxycinnamic acid sulfate and glucuronide conjugates in human biological fluids as a result of coffee consumption. *Org Biomol Chem* 2010;8(22):5199–211.

Furukawa, S.; Fujita, T.; Shimabukuro, M.; Iwaki, M.; Yamada, Y.; Nakajima, Y.; Nakayama, O.; Makishima, M.; Matsuda, M.; Shimomura, I. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J. Clin. Invest.* 2004, 114, 1752–1761.

FURUYASHIKI T., NAGAYASU H., AOKI Y., BESSHO H., HASHIMOTO T., KANAZAWA K., ASHIDA H. (2004). Tea Catechin Suppresses Adipocyte Differentiation accompanied by down-regulation of PPAR γ and C/EBP α in 3T3-L1 Cells. *Biosci.Biotechnol-Biochem*, 68, 2353-2359.

Garrow J-S.(1988).Obesity and related disease .Churchill Livingston londres; PP:1-16

Gruchow HW et al. (1985) Alcohol consumption, nutrient intake and relative body weight among US adults. *American journal of Clinical Nutrition*, 42:289-295.

Greenberg AS, Obin MS (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism. *Am J Clin Nutr.* 83: 461-465.

Grunberg NE. (1986). Behavioral and biological factors in the relationship between tobacco use and body weight. In: Katkin ES, Manuck SB eds. *Advances in behavioural medicine*. Vol 2. Greenwich, CT, JAI Press; PP: 97-129.

Gutteridge JM, Halliwell B. (2010) Antioxidants: molecules, medicines, and myths. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010;393(4):561–564.

Hartwich, J.; Goralska, J.; Siedlecka, D.; Gruca, A.; Trzos, M.; Dembinska-Kiec, A. Effect of supplementation with vitamin E and C on plasma hsCPR level and cobalt-albumin binding score as markers of plasma oxidative stress in obesity. *Genes Nutr*. 2007, 2, 151-154.

Higdon, J.; Frei, B. Obesity and oxidative stress: A direct link to CVD? *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 2003, 23, 365–367.

Higdon JV, Frei B. Coffee and health: a review of recent human research. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006;46(2):101–23.

Jacotot B., Campillo B. (2003). *Nutrition humaine*. Masson. Paris ; PP : 215-227.

Jaganath, I.B., Crozier, A., 2011. *Flavonoid Biosynthesis, Plant Metabolism and Biotechnology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 293–320.

Keaney, Jr, J.F.; Larson, M.G.; Vasan, R.S.; Wilson, P.W.F.; Lipinska, I.; Corey, D; Massaro, J.M.; Sutherland, P.; Vita, J.A.; Benjamin, E.J. Obesity and systemic oxidative stress: Clinical correlates of oxidative stress in the Framingham study. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol*. 2003, 23, 434–439.

Khan, N.; Naz, L.; Yasmeen, G. Obesity: An independent risk factor systemic oxidative stress. *Park. J. Pharm. Sci*. 2006, 19, 62–69.

Laville M., Ierebours É., Basdevant. (2001). *Traité de nutrition clinique de l'adulte*. Médecine-sciences Flammarion. Paris ; PP : 424, 430, 431, 437,440.

LECERF J. M. (2012). Effets métaboliques du curcumin (obésité, lipides circulants, insulino-résistance, diabète et athérosclérose). *Phytothérapie*, 10 , 100-104.

Mainese, K.; Morhan, S.; Chong, Z. Oxidative stress biology and cell injury during type 1 and 2 diabetes mellitus. *Curr. Neurovasc. Res*. 2007, 4, 63–71.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., Jiménez, L., 2004. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr*. 79, 727–747.

- MARTA G-C., ARANTXA R-C. (2011).** Dietary Phytochemicals and their potential effects on obesity : A review. *Pharmacological Research*, 64, 438-455.
- Martínez, J.** Mitochondrial oxidative stress and inflammation: A slalom to obesity and insulin resistance. *J. Physiol. Biochem.* 2006, 62, 303–306.
- MERZOUK, A. Z.** Effets in vitro des antioxydants (vitamines, polyphénols) sur la fonction cellulaire soumises à un stress oxydatif expérimental ou induit par l'obésité (Doctoral dissertation, Université de Tlemcen-Abou Bekr Belkaid).
- Massol J., Penforins A., Gerson M.** (1997). Endocrinologie métabolisme et nutrition. Collection «<Décision en >» Vigot.Paris ; PP : 412-415.
- Monteiro, R.; Azevedo, I.** Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Mediators. Inflamm.* 2010, 2010, 289645.
- Morrow, J.** Is a oxidative stress a connection between obesity and atherosclerosis. *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2003, 23, 368–370.
- Nishimura, S.; Manabe, I.; Nagasaki, M.; Eto, K.; Yamashita, H.; Ohsugi, M.; Otsu, M.; Hara, K.; Ueki, K.; Sugiura, S.; Yoshimura, K.; Kadowaki, T.; Nagai, R.** CD8 + effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* 2009, 15, 914–920.
- O’Connell, J. E., & Fox, P. F. (2001).** Significance and applications of phenolic compounds in the production and quality of milk and dairy products: a review. *International Dairy Journal*, 11(3), 103-120.
- Olthof MR, Hollman PCH, Katan MB.** Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *J Nutr* 2001;131(1):66–71.
- Ozata, M.; Mergen, M.; Oktenli, C.; Aydin, A.; Sanisoglu, S.Y.; Bolu, E.; Yilmaz, M.I.; Sayal, A.; Isimer, A.; Ozdemir, I.C.** Increased oxidative stress and hypozincemia in male obesity. *Clin. Biochem.* 2002, 35, 627–631.
- Ozeki, Y., Matsuba, Y., Abe, Y., Umemoto, N., Sasaki, N., 2011.** Pigment Biosynthesis I. Anthocyanins, *Plant Metabolism and Biotechnology*. John Wiley & Sons, Ltd, pp. 321–342.
- Patel, C.; Ghanim, H.; Ravishankar, S.; Sia, C.L.; Viswanathan, P.; Mohantym, P.; Dandona, P.** Prolonged reactive oxygen species generation and Nuclear Factor- kB activation

after a high-fat, high-carbohydrate meal in the obese. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007, 92, 4476–4479.

Perlemuter L., Collin de l'hortet G., Sélam J-L., Simon D., chanu B. (2000). Diabète et maladies métaboliques. Masson. Paris; PP : 329,330, 339,345.

Pihl, E.; Zilmer, K.; Kullisaar, T.; Kairane, C.; Magi, A.; Zilmer, M. Atherogenic inflammatory and oxidative stress markers in relation to overweight values in male former athletes. *Int. J. Obesity* 2006, 30, 141–146.

Ribéreau-Gayon, P. (1968). Les Composés phénoliques des végétaux: par Pascal Ribéreau-Gayon... Dunod.

SHI D; CHEN C., ZHAO S., GE F., LIU D., SONG H.(2014). Walnut Polyphenols inhibit Pancreatic Lipase Activity in vitro and have hypolipidemic effect on high-fat diet- induced obese Mice. *Journal of Food and Nutrition Research*, 10, 757-763.

Sun K, Kusminski CM, Scherer PE (2011). Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.* 121: 2094-2101.

Taleb, S., et Agli, A. N. (2009). Obésité de l'enfant: rôle des facteurs socioéconomiques, obésité parentale, comportement alimentaire et activité physique, chez des enfants scolarisés dans une ville de l'Est Algérien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(4), 198-206.

Tchobroutsky G., Gruy-Grand B. (1979). Nutrition métaboliques et diététique. Flammarion France ; PP : 202-206.

Troisi RJ et al. Cigarette smoking, dietary intake, and physical activity: effects on body fat distribution - the Normative Aging Study. *American journal of clinical Nutrition*; 53 :1104-1111.

Vincent, H.; Vincent, K.; Vourguignon, C.; Braith, R. Obesity and postexercise oxidative stress in older women. *Med. Sci. Sports Exer.* 2005, 37, 213–219.

WANG S., MOUSTAID-MOUSSA N., CHE L., MO H; SAASTRI A., SU R; BAPAT P., KWUNT I., SHEN C.(2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *Journal of Nutrition Biochemistry*, 25, 1-18.

WANG J.C., CHEN C.Y., WHEN H.C., LU H.C., CHANG C.H.(2015). Biphasic effects of

resveratrol on adipogenesis: low doses of resveratrol promote adipogenesis via induction of CD 36. *J .Nutri.Health*, 1, 8.

Wemeau J-L., Fantaine P .(1988). Révision accélérée en maladies métaboliques de l'adulte. Maloine. Paris; PP: 146-151.

WILLIAMS D.J., EDWARDS D., HAMERNIG I., JIAN L., JAMES A.P., JOHNSON S., TAPSELL L.C. (2013). Vegetables Containing Phytochemicals with Potential antiobesity properties: A review. *Food Research International*, 52, 323-333.

Yen GC, Chen YC, Chang WT, Hsu CL (2011). Effects of polyphenolic compounds on tumor necrosis factor α (TNF- α)-induced changes of adipokines and oxidative stress in 3T3-L1 adipocytes. *J Agric Food Chem*. 59: 546-551.

Zanotti, I., Dall'Asta, M., Mena, P., Mele, L., Bruni, R., Ray, S., Del Rio, D., 2015. Atheroprotective effects of (poly)phenols: a focus on cell cholesterol metabolism. *Food Funct*. 6, 13–31.