

العنوان :تأثير بوليفينول القهوة على ليباز الأنسجة الملخص

الهدف من هذا العمل هو التحقق من تأثيرات البوليفينول المستخرج من رق القهوة على نشاط ليباز الأنسجة الدهنية. أولاً ركزت دراستنا على الأنسجة الدهنية كعضو رئيسي في عملية الأيض وتخزين الطاقة في شكل دهون ثلاثية لاحتواءه على الآلية الأنزيمية الضرورية لهدم وتركيب الدهون ، الليباز التي تم استكشافها بعد ذلك و تحديداً LPL و LHS ، تمتلك الفينولات القهوة مجالاً واسعاً من التأثيرات المفيدة وهي تعتبر هدفاً علاجي خاصة في الوقاية من ظهور السمنة حيث يمكن للبوليفينول تعديل التمثيل الغذائي والأكسدة و التهابات ، عن طريق التأثير على عمل الأنسجة الدهنية (الخلايا الشحمية). في الجزء التطبيقي من عملنا ، تم استخدام مجموعتين من 6 فئران ويستار . يتم تغذية المجموعة الشاهدة بالمياه الفسيولوجية بينما يتم تغذية التجريبية الأخرى باستخدام مستخلص البوليفينوليك من القهوة (100 ملجم / كجم) من أجل تحديد أنشطة ليباز البروتين الدهني (LPL) والليباز الحساس للهرمونات (LHS) في مستوى الأنسجة الدهنية. تظهر نتائجنا انخفاض الوزن الأجمالي مرتبط بانخفاض في الأنسجة الدهنية لدى الفئران التجريبية. زيادة في نشاط إنزيمات مسار التخزين (نشاط البروتين الدهني ليباز LPL) و تخزين وتحلل الدهون (نشاط الليباز الحساس لهرمون LHS) لوحظ أيضاً. هذه الملاحظات تسلط الضوء على دور أساسي لـ البوليفينول في تعديل النشاط الأنزيمي للليباز. هذا يشير إلى أن الارتفاع الأنزيمي الناتج عن البوليفينول يمكن أن يكون منظوراً لفهم أفضل للاختلالات المرتبطة بالتمثيل الغذائي للدهون والسمنة. الكلمات المفتاحية : البوليفينول ، النسيج الدهني ، ويستار ، ليباز LPL ، LHS ، السمنة.

Titre: Effets des polyphénols du café sur les lipases tissulaires Résumé

L'objectif du travail est de vérifier les effets des polyphénols extraits de la parche de café sur l'activité des lipases du tissu adipeux. Notre étude s'est focalisée, en premier temps sur le tissu adipeux en tant qu'un organe métabolique majeur dans le stockage d'énergie sous forme de triglycérides présentant la machinerie enzymatique nécessaire pour l'anabolisme et le catabolisme des lipides, les lipases dont on a exploré en deuxième lieu, spécifiquement la LHS et la LPL. Les composés phénoliques du café possèdent un large spectre d'effets bénéfiques et ils sont considérés comme une cible thérapeutique dans la prévention de l'installation de l'obésité. Ils peuvent moduler les conséquences métaboliques, oxydatives et inflammatoires, en agissant sur le fonctionnement du tissu adipeux (adipocytes). Dans la partie pratique de notre travail, 2 lots de 6 rats wistar sont utilisés. Un lot témoin est gavé avec de l'eau physiologiques et l'autre expérimental gavé avec un extrait polyphénolique de la parche de café (100 mg/Kg) afin de déterminer les activités de la lipoprotéine lipase (LPL) et de la lipase hormonosensible (LHS) au niveau de tissu adipeux. Nos résultats montrent une réduction pondérale associée à une diminution du tissu adipeux chez les rats expérimentaux. Une augmentation des enzymes des voies de stockage (activité de la lipoprotéine lipase LPL) et de mobilisation et dégradation des lipides (activité de la lipase hormonosensible LHS) sont aussi notées. Ces observations mettent en évidence un rôle essentiel des polyphénols dans la modulation de l'activité enzymatiques des lipases. Ceci suggère que l'élévation enzymatique induite par les polyphénols peut être une perspective pour mieux appréhender et mieux lutter contre les dysfonctionnements associés au métabolisme lipidique et à l'obésité.

Mots clés : Polyphénols, tissu adipeux , rats Wistar , lipases , LHS , LPL , obésité.

Title: Effects of coffee polyphenols on tissue lipases

Abstract

The objective of this work is to verify the effects of polyphenols extracted from coffee parchment on the activities of adipose tissue lipases. Our study focused, initially on the adipose tissue as a major metabolic organ in the storage of energy in the form of triglycerides exhibiting the enzymes necessary for the anabolism and catabolism of lipids, the lipases which were explored afterwards, specifically HSL and LPL. The phenolic compounds in coffee have a broad spectrum of beneficial effects and they are considered a therapeutic target in preventing the onset of obesity. They can modulate the metabolic, oxidative and inflammatory consequences, by acting on adipose tissue function (adipocytes). In the practical part of our work, 2 groups of 6 wistar rats are used. A control group is gaved with physiological water and the other experimental group is gaved with a polyphenolic extract of coffee parchment (100 mg/Kg) in order to determine the activities of adipose lipoprotein lipase (LPL) and hormone-sensitive lipase (HSL). Our results show weight reduction associated with a decrease in adipose tissue in experimental rats. An increase in the enzymes of the storage pathways (activity of the lipoprotein lipase LPL) and of mobilization and degradation of lipids (activity of the hormone-sensitive lipase HSL) are also noted. These observations highlight an essential role of polyphenols in modulating the enzymatic activity of lipases. This suggests that the enzymatic elevation induced by polyphenols can be a perspective to better understand and better fight against the dysfunctions associated with lipid metabolism and obesity.

Key words: Polyphenols, adipose tissue, Wistar lipases , HSL, LPL , obesity

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout puissant et miséricordieux de nous avoir accordé la santé, le courage, la foi et la patience pour accomplir ce travail.

Nos vifs et sincères remerciements s'adressent à notre encadreur Mme MERZOUK Hafida, Professeur à l'Université de Tlemcen et Directrice du laboratoire PPABIONUT, Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition. Tout au long de ce mémoire, ses conseils pertinents, amabilité et patience ont permis à notre travail d'aboutir et de voir le jour, pour sa disponibilité, sa convivialité, son engagement, sa bienveillance, sa rigueur et sa qualité pédagogique, nous lui exprimons notre vive reconnaissance et notre profonde et respectueuse considération.

Nous souhaitons remercier les membres du jury qui nous ont fait l'immense honneur d'être juges de notre travail :

Nos vifs remerciements vont aussi à la présidente du jury, Mme Saker Meriem professeur enseignante chercheur à l'université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'elle a porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par ses propositions; et pour la qualité des enseignements fournis tout au long de la formation.

Nous remercions également Mme MERZOUK Amel Zoubida, MCB enseignante chercheur à l'université de Tlemcen, pour sa participation au groupe de notre jury. Qu'elle soit assurée de notre sincère reconnaissance pour l'attention qu'elle a porté à ce travail.

Aussi, un grand merci à la doctorante du laboratoire BENYELLES Meriem pour son soutien pratique pendant la réalisation des manipulations concernant la partie pratique au sein de laboratoire PPABIONUT. Merci pour l'aide et l'ambiance chaleureuse lors du travail.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma mère RACHIDA, qui a œuvré pour ma réussite, mon soutien, tous les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes sentiments et de mon éternel amour. Mon père ABED, qui est fier de trouver ici le résultat de longues années de sacrifices et de dévouement, pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse dieu faire en sorte que ce travail porte son fruit ; Merci pour les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.

Mon cher frère MOHAMMED AMINE et mon unique sœur SOUNDOUSS, que J'aime beaucoup, pour leur présence, leur aide, leur soutien moral et pour leur encouragement indéfectible.

Ma grand-mère ; Mon grand-père ; A la mémoire de ma grand-mère allah yarhamha À toute ma famille : tantes et oncles, cousins et cousines de près ou de loin.
A ma chère binôme YASSMINE, en témoignage de l'amitié qui nous unit et à tout sa famille,
A mes vraies amies particulièrement FATIMA et DJIHANE et leurs familles A tous ceux que J'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon cœur.

TALEB GHANIA KAWTHER

Dédicace

Par la grâce de Dieu, j'ai pu achever cet humble travail .

Avec respect et gratitude , je tiens à exprimer ma gratitude et ma sympathie pour avoir consacré ce travail à:

Mes chers parents , pour leur amour , leur soutien et leurs sacrifices tout au long de mes études, pour leur patience , pour avoir tendu les bras avec ferveur et pour se débarrasser des moments de doute .

Ma sœur SANAË et mon frère ABD elkhalek pour la joie qu'ils m'ont donné et pour les efforts qu'ils m'ont fournis durant cette année.

A mes grands- parents , grands – mères , tantes et oncles ainsi qu'à toute la famille
LAKEHAL et BEN FARID.

A Ma deuxième mère , tante malika; mon cousin ABD elmotalib.

A mon partenaire TALEB GHANIA KAWTHER , avec qui j'ai partagé tous les efforts et le travail .

A tous mes camarades et amis , en particulier fatima yahiaoui , soria imen et omar koudech; j'ai passé avec eux une année merveilleuse, au cours de laquelle nous avons partagé des moments de joie et de malheur

.A tous mes professeurs qui m'ont formé et aidé par leurs exigences et leurs conseils , car sans eux je n'aurais pas atteint ce niveau .

LAKEHAL YASSMINE

Table des matières

Abréviations.....	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
Revuebibliographique.....	3
Partie 1 : Letissu adipeux.....	4
1. Définition du tissu adipeux.....	4
2. Différents types de tissu adipeux.....	4
2.1-Tissu adipeux blanc.....	4
2.2Tissu adipeux brun	5-7
2.3Tissu adipeux beige	7
3. Répartition dutissu adipeux.....	7
a. la graisse intra péritonéale ou viscérale	7
b. la graisse abdominale extra-péritonéale (sous-cutanée/superficielle).....	8
c. la graisse périphérique sous-cutanée (gynoïde)	8
4. Rôle du tissu adipeux	8
4.1-Rôle métabolique	8
4.2-Rôle endocrine	11
Partie 2 :les lipases	14
1. Définition	14
2. Classification.....	14
2.1-Lipases associées à la digestion	14
2.1.1-Lipases pancréatiques	14
2.1.2-Lipasegastrique	15
2.2- Lipases présentes dans les organes	15
2.2.1-Lipase hépatique	15
2.2.2-Lipase adipocytaire	16
2.2.3- La lipoprotéine lipase.....	16
2.2.4-La lipase hormono sensible.....	17
2.3. Lipases produites par les glandes galactogènes	18
3. Propriétés générales des lipases	18
4. Activités de laLPL	18
5. Activités de laLHS	20
Partie 3 :lespolyphénols	23
1. Définitiondes polyphénols	23
2. Classificationdes polyphénols.....	23
2.1-Polyphénolssimples.....	24
Acidesphénoliques	24
Flavonoïdes	24
Alcoolspénoliques	24
2.2-Polyphénolscomplexes (tanins)	24

3.	Propriétés physico-chimiques des polyphénols	25
	Solubilité	26
	Absorption de la lumière ultraviolette.....	26
	Propriétés de protection des plantes	26
	Pigments des végétaux et substances odorantes.....	26
4.	Effets bénéfiques des polyphénols.....	26
	Les effets anti- inflammatoires des polyphénols.....	27
	Les effets antioxydants des polyphénols.....	27
	Effets bénéfiques de la consommation de café riche en polyphénols	29
5.	Effets des polyphénols sur le tissu adipeux et les lipases.....	29
	Inhibition des enzymes.....	40
	Suppression d'appétit.....	41
	Stimulation de la dépense énergétique	41
	Inhibition de la différenciation adipocytaire	41
	Régulation du métabolisme des lipides.....	42
	Modulation du microbiote intestinal	42
	Matériel, Méthodes et Résultats.....	43
1.	Protocole expérimental.....	43
2.	Préparation des homogénats du tissu adipeux.....	44
	Homogénat LPL.....	44
	Homogénat LHS.....	45
3.	Méthodes d'analyse.....	45
	Détermination de l'activité de l'enzyme LPL	45
	Détermination de l'activité de l'enzyme LHS.....	45
4.	Traitement statistique.....	46
5.	Résultats et Interprétation.....	46
	Poids corporel des rats et poids du tissu adipeux	46
	Activités des lipases du tissu adipeux.....	47
	Discussion.....	48
	Conclusion.....	52

Abréviations

ABHd 5 : Gène Alpha-beta hydrolase domain 5

ACC : Acetyl-CoA carboxylase

ACSL : Acyl CoA synthétase longue chaîne

ACTH : Adreno CorticoTropic Hormone

AG : Acides gras

AGCC: Acides gras à chaîne courte

AGLs : Acides gras libres

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANP : Atrial natriuretic peptide

ATGL : Adipose triglycéride lipase

BAT: Brown adipose tissue

BNP : Brain natriuretic peptide

Cat : Catalase

CE : Cholestérol estérifié

CEPT : Protéine de transport des esters de cholestérol

CGI-58 : Identification comparative des gènes 58

Cox : Cyclo-oxygénases

ERO : Espèces réactives d'oxygène

FABPs : Fatty acid binding protein

FAS : Fatty acid synthase

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

GSH : Glutathion

HDL : High density lipoprotein

HGF : Facteur de croissance des hépatocytes

HSL : Hormone sensitive lipase

HSPG : Protéoglycanes d'héparane sulfate

HTGL : Lipase triglycéride hépatique

IDL : Intermediate-Density Lipoprotein

IL 33 : Interleukine 33

IL-6 : Interleukine 6

ILC2 : Cellules de l'immunité innée de type 2

Inos : Oxyde nitrique inductible synthase

LDL : Low density lipoprotein

LDLR: Low density lipoprotein receptor

LPL : Lipoprotéine lipase

LRP : LDL-Related Protein

MG : Monoglycérides

MGL : Monoacyl glycérol lipase

MIF : facteur d'inhibition de migration des macrophages

MSH : Melanocyte-stimulating hormone

NF- kB: Facteurs nucléaire Kappa B

NO synthase : Oxyde nitrique synthase

NPR-A: Natriuretic peptide receptor-A
PAI-1 : Plasminogen activator inhibitor-1
PCSK1 :Protein - convertase subtilisin/ kexin type-1
PDE : Phosphodiesterase-APMC dépendante
PENK : Proenkephaline
PGC-1 α ; Proliférateur-activé-récepteur-gamma-coactivateur1- α
PGE2 : Prostaglandine E2
PH : Potentiel hydrogène
PKA : Protéine kinase A
PKG : Protéine kinase G
PNPB : Ester p-nitrophényle-butyrat
PPAR α , Récepteur α activé par les proliférateurs de peroxyosomes;
PPAR γ , Récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes
RBP4 : Retinol binding protein 4
RCPGs : Récepteurs couplés aux protéines G
ROS : Reactive oxygen species
SAB : sérum albumine bovine
SCD : Stéaroyl-CoA désaturase
SOD : Super Oxyde Dismutase
TA : Tissu adipeux
TG : Triglycérides
TGF β : Transforming growth factor β
TNF α : Tumor Necrosis Factor
TSH : Thyroid-stimulating hormone
UCP : UnCoupling Protein
VEGE : Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
VLDL : Very Low Density Lipoprotein
VLDLR: Very low density lipoprotein receptor
WAT : White adipose tissue

Liste de Figures

- Figure 1.** Zones de dépôt du tissu adipeux blanc et brun chez l'adulte.....5
- Figure 2.** Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UCP1 au sein d'un adipocyte brun.....6
- Figure 3.** Voies de synthèse et de dégradation des triglycérides au sein de l'adipocyte ..11
- Figure 4.** Structure générale des triglycérides et action de la lipase pancréatique 15
- Figure 5.** Action de la lipoprotéine lipase 17
- Figure 6.** Action de la lipase hormonosensible 17
- Figure 7.** Action de la lipoprotéine lipase sur les lipoprotéines plasmatiques riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL) 20
- Figure 8.** Mécanismes moléculaires de l'activation de la lipase hormonosensible 21
- Figure 9.** Propriétés des polyphénols 27
- Figure 10.** Effets bénéfiques du café 29
- Figure 11.** Facteurs de risque de l'obésité 11
- Figure 12.** Mécanismes reliant l'accumulation de gras au niveau viscéral et les complications métaboliques 31
- Figure 13.** Mécanismes moléculaires de l'action du Resvératrol 33
- Figure 14.** Effet du resvératrol sur le cycle de vie des adipocytes 34
- Figure 15.** Mécanismes proposés pour les effets de la Quercétine sur la réduction des graisses corporelles dans le tissu adipeux 35
- Figure 16.** Régulation de l'abiogénèse par la curcumine dans les adipocytes 37
- Figure 17.** Mécanismes anti-inflammatoires potentiels de la curcumine dans l'obésité 38
- Figure 18.** Mécanismes moléculaires sous-jacents des composés phyto-chimiques des sous-produits du café et du cacao dans l'inflammation 39
- Figure 19.** Différents mécanismes et leurs changements associés dans la fonction anti-obésité des polyphénols naturels 40
- Figure 20.** Activités des lipases adipocytaires chez les rats 47

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Facteurs protéiques et non protéiques produits et sécrétés par le tissu Adipeux	12
Tableau 2 : Sources alimentaires des familles et sous-familles des principaux Polyphénols	25
Tableau 3 : Rôle bénéfique des polyphénols	28
Tableau 4 : Poids corporel et gain pondéral des différents lots de rats	46
Tableau 5 : Activités des lipases adipocytaires	47

Introduction

Introduction

L'obésité est un problème de santé mondial omniprésent nécessitant une recherche urgente. Bien qu'il existe des médicaments anti-obésité synthétiques, ils s'accompagnent d'un risque considérable d'effets indésirables. Ainsi, une nouvelle tendance mondiale croissante contribue à l'utilisation des composés naturels pour la gestion de cette anomalie métabolique liée au tissu adipeux (**Boccellino et D'Angelo., 2020**). Il existe un ensemble considérable de connaissances, étayées par des données expérimentales rigoureuses, selon lesquelles les polyphénols naturels peuvent constituer une alternative efficace et plus sûre pour gérer l'obésité par l'alimentation et l'enrichissement des aliments. Les polyphénols sont des substances organiques présentes en abondance dans les végétaux (**Wang et al., 2014**). Les polyphénols peuvent jouer un rôle préventif majeur dans toutes les maladies qui mettent en cause une détérioration de la cellule et autant d'activités biologiques qui pourraient être potentiellement intéressantes en participant aux effets santé associés à la consommation de produits végétaux riches en polyphénols (**Saidi Merzouk.,2018**).

De nombreuses études récentes évaluent de manière critique les différents mécanismes d'action anti-obésité associés aux enzymes lipolytiques, à la dépense énergétique, à la suppression de l'appétit, à la différenciation adipocytaire, au métabolisme des lipides en stimulant la lipolyse mais aussi en diminuant le stress oxydatif et l'inflammation et au microbiote intestinal par différents polyphénols naturels. La plupart des données publiées indiquent que les composés phénoliques naturels peuvent être utilisés efficacement comme aliments ou aliments enrichis pour gérer l'obésité (**Singh et al., 2020**). Cependant, des études cliniques systématiques et ciblées sont encore nécessaires avant que ces composés naturels puissent être utilisés comme traitement principal pour la gestion de l'obésité.

Dans notre travail de Master, nous avons choisi, en premier lieu, de faire une revue sur les effets de quelques composés phénoliques (flavonoïdes et tanins, acides chlorogéniques) sur

l'état de santé en général puis sur les lipases tissulaires (la lipase hormono –sensible et la lipoprotéine lipase). Ces lipases hydrolysent les graisses alimentaires en monoglycérides et en acides gras qui forment des structures micellaires mixtes avec du

cholestérol, des sels biliaires et de l'acide lysophosphatidique qui passent ensuite dans les entérocytes. Par la suite, les triglycérides sont resynthétisés dans les entérocytes et transporté par des structures spécifiques de chaque type de graisse, les lipoprotéines puis stockés dans les tissus adipeux comme source d'énergie. Par conséquent, les glucides et les graisses en surplus, non utilisés par le métabolisme énergétique du corps, sont convertis en triglycérides et en acides gras et se déposent dans le tissu adipeux conduisant à l'obésité (**Rudolf et al., 2012**). La modulation des lipases du tissu adipeux par des substances bioactives peut constituer une stratégie de lutte contre l'obésité.

Il existe plusieurs études in vivo et in vitro prouvant les effets des polyphénols sur le tissu adipeux. Dans la partie pratique de notre travail de Master, nous avons testé les effets des polyphénols provenant de la parche de café (matière résiduelle après torréfaction du café) sur les lipases et le tissu adipeux. Le but de ce travail est de vérifier l'effet anti-obésité des polyphénols en régulant les activités lipases. Pour ce faire, nous avons mesuré les activités enzymatiques de la LPL et LHS du tissu adipeux, selon la technique PH- STAT (**Taylor, 1985; Tietz et al, 1989**), chez deux lots de rats Wistar, rats témoins et expérimentaux gavés aux extraits polyphénols.

**REVUE
BIBLIOGRAPHIQUE**

Partie 1 : Le tissu adipeux

1. Définition du tissu adipeux

Le tissu adipeux (TA) est un organe constitué d'un tissu conjonctif composé d'adipocytes (cellules adipeuses) et est présent dans divers parties du corps. Il est d'origine mésenchymateuse (un type de tissu conjonctif) formé par l'association de cellules accumulant des lipides dans leur cytoplasme: les adipocytes jouant de multiples rôles, comme la protection thermique, le stockage énergétique, la sécrétion d'hormones et participant à l'homéostasie générale.

Il existe plusieurs types de tissus adipeux qui diffèrent par leur morphologie, leur localisation, et les fonctions des adipocytes qui les constituent: le TA blanc, brun, et beige. En plus de leurs rôles dans l'homéostasie gluco-lipidique, les tissus adipeux participent aussi à l'isolation thermique et à la protection des organes contre les chocs mécaniques.

2. Différents types de tissu adipeux

A l'échelle anatomique et physiologique, il existe trois types de tissus adipeux qui diffèrent par leur morphologie, leur localisation, et les fonctions des adipocytes qui les constituent: le TA blanc, brun, et beige.

2.1-Tissu adipeux blanc

Il est aussi appelé uniloculaire (white adipose tissue, WAT) et représente entre 9 et 18 % du poids corporel chez un homme sain et entre 14 et 28% chez une femme saine. Il est le dépôt adipeux majoritaire chez l'adulte. Il se retrouve principalement dans la zone sous-cutanée (abdominale, glutéale et fémorale) et viscérale, ce qui offre une protection essentielle au corps contre les agressions mécaniques quotidiennes (Figure 1). Sa fonction de réservoir énergétique s'appuie sur les adipocytes spécialisées dans le stockage des lipides au sein d'une gouttelette uniloculaire (**Jossart., 2012**). Lorsque la balance énergétique est excédentaire, la lipogenèse permet le stockage de l'énergie sous forme de triglycérides (TG) apportés par la nutrition et importés par le biais chylomicrons et les VLDL au sein des adipocytes blancs. À l'inverse, lorsque la demande énergétique augmente, la lipolyse conduit à la dégradation complète des TG en glycérol et acides gras (AG).

Le TA blanc assure aussi un rôle endocrine par la synthèse et la sécrétion de plusieurs dizaines de messagers moléculaires (hormones, cytokines, etc...), regroupés sous le terme d'adipokines. La leptine est une hormone anorexigène qui inhibe l'appétit. D'autres protéines

sont aussi synthétisées par le TA blanc telles que des cytokines comme le $TNF\ \alpha$, l'interleukine-6 (IL-6), des facteurs de croissance tels que le $TGF\beta$, des facteurs de coagulation et d'autres enzymes principalement la LPL qui stimule l'hydrolyse enzymatique des triglycérides dans les lipoprotéines ...etc (Aubin.,2014).

Les adipocytes constituant le tissu adipeux blanc sont de forme sphérique et présentent une vacuole volumineuse occupant quasiment tout le cytoplasme appelée aussi gouttelette lipidique de taille 30 à 150 μm . Comme son nom l'indique, elle stocke principalement des triglycérides (Alligier et al.,2013).

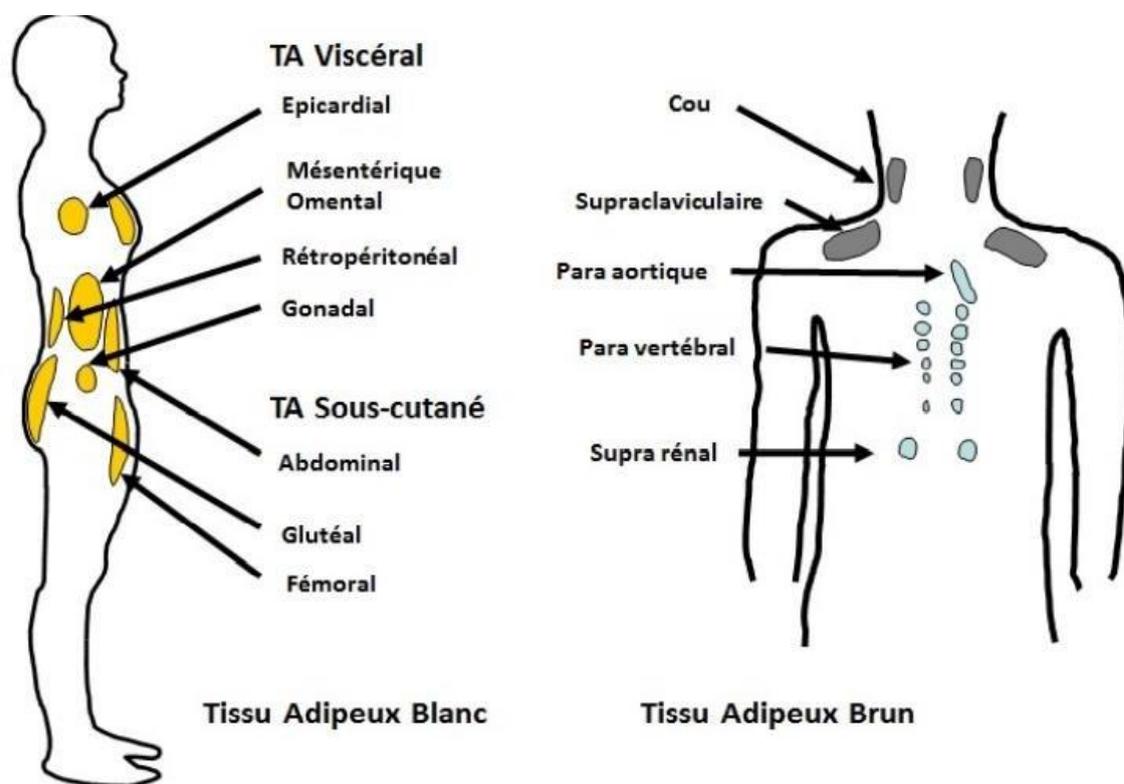


Figure 1. Zones de dépôt du tissu adipeux blanc et brun chez l'adulte (Aubin., 2014).

Les dépôts de tissu adipeux blanc viscéral sont retrouvés au niveau omental, rétropéritonéal et gonadal, alors que les dépôts de tissu adipeux sous cutané se trouvent niveau abdominal, glutéal et fémoral. Les dépôts de tissu adipeux brun se trouvent dans la nuque, sur la clavicule et tout au long de la colonne vertébrale.

2.2-Tissu adipeux brun

Le tissu adipeux brun est abondant chez les mammifères. Il est aussi appelé TA multiloculaire (brown adipose tissue, BAT). Il est présent chez le nourrisson au niveau des régions axillaires, cervicales, péri rénales et surrénales et s'atrophie progressivement jusqu'à l'âge adulte (Aubin., 2014). Les dernières études ont cependant confirmé la persistance de dépôts de gras brun chez l'adulte. Les dépôts distincts et les dépôts diffus existent et diffèrent par leur localisation et leur types cellulaires (Jossart., 2012).

Le tissu adipeux brun est particulièrement efficace dans la production de chaleur. Il possède une protéine particulière, l'UCP (uncoupled protein), ou protéine découplante, qui annule le gradient de protons de la membrane mitochondriale et empêche ainsi la formation d'ATP (Figure 2). Le résultat est une activation accrue des voies du catabolisme lipidique et libération de plus de chaleur sans pouvoir reformer le gradient de protons (Aubin., 2014).

Sur le plan morphologiques, les adipocytes bruns de diamètre variant entre 30 et 40 μm contiennent de nombreuses gouttelettes lipidiques. Ils se caractérisent aussi par l'abondance de mitochondries dans le cytoplasme leur permettant d'assurer leur fonction oxydative et leur donnant cette couleur brune caractéristique (cytochromes) (Vergoni., 2017).

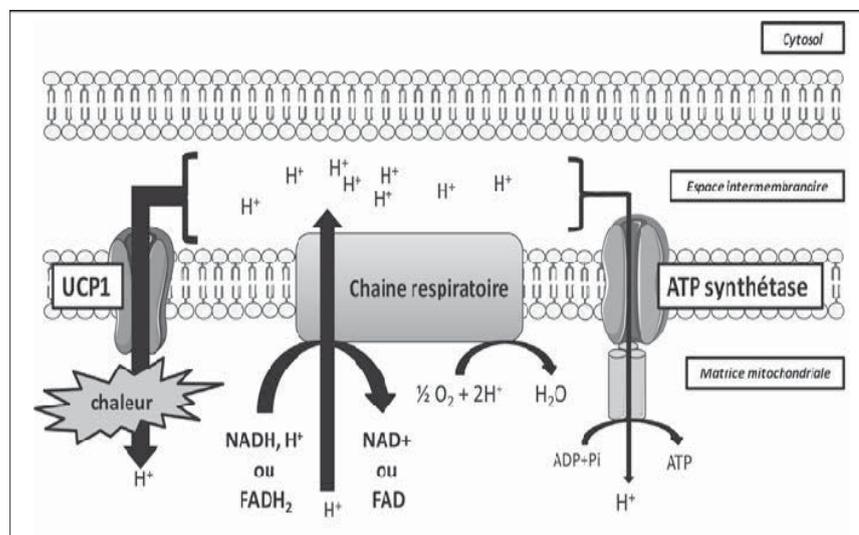


Figure 2. Schéma simplifié représentant le découplage mitochondrial par UCP1 au sein d'un adipocyte brun (Alligier et al., 2013).

Le gradient électrochimique de protons généré par la chaîne respiratoire va permettre la production de chaleur via UCP1 au détriment de la synthèse d'ATP. UCP1 : Uncoupling protein 1; NADH : nicotinamide adénine dinucléotide; FADH2 : flavine adénine dinucléotide ; ADP: adénine diphosphate; ATP: adénine triphosphate; Pi : phosphate inorganique.

2.3-Tissu adipeux beige

Un tissu adipeux nouvellement identifié appelé «graisse beige» est produit par un processus appelé brunissement du TA blanc. Ce tissu réside principalement dans des dépôts de TA blanc et présente les caractéristiques intermédiaires de TA blanc et de TA brun. Les adipocytes beiges et blancs partagent la même lignée cellulaire et les adipocytes blancs peuvent se différencier en adipocytes beiges lors de la stimulation (**Barreau et al., 2016**).

Dans des explants de tissu adipeux murins et humains, les adipocytes beiges se développent à partir de réseaux de capillaires suite à la stimulation par des facteurs pro- angiogéniques (VEGF, FGF-B, EOF). Ils expriment le UCP1 et sécrètent le PCSK1(Proprotein - convertase subtilisin/ kexin type-1) et son substrat PENK (proenkepalin) et l'IL33 qui favorise les adipocytes beiges au sein du tissu adipeux en augmentant les ILC2 (cellules de l'immunité innée de type 2), et par conséquent ceci stimule aussi les éosinophiles macrophages anti-inflammatoires (**Berkani et al.,2020**).

3. Répartition du tissu adipeux

Les adipocytes sont douées d'une spécificité bien exceptionnelle par rapport aux autres types cellulaires: la plasticité. Elles conservent cette propriété grâce à deux mécanismes : soit par hyperplasie liée à la prolifération et à la différenciation des cellules précurseurs en adipocytes et donc une augmentation du nombre des adipocytes ou bien par hypertrophie qui résulte d'une accumulation du contenu en triglycérides. La cellule répond face à cet excès et stocke les réserves énergétiques par augmentation de volume. L'adaptation fonctionnelle du tissu varie selon leur localisation:

a) la graisse intra péritonéale ou viscérale

Elle entoure les viscères contenues dans la cavité abdominale, et représente 5 à 20% du tissu adipeux total. Sa situation en amont du foie lui confère un rôle métabolique majeur. C'est un siège d'une lipolyse intense. Les adipocytes viscéraux sont plus résistants à l'action anti-lipolytique de l'insuline par contre elles sont plus sensibles aux effets des catécholamines et du cortisol.

b) la graisse abdominale extra-péritonéale(sous-cutanée/superficielle):

Elle possède une fonction de réserve énergétique forte. La cellule sous-cutanée est grande, dotée d'une plasticité en s'hypertrophiant; en plus elle présente une activité lipolytique importante, une activité LPL augmentée et donc une capacité de stockage accrue.

c) la graisse périphérique sous-cutanée(gynoïde):

Elle a un rôle structurel (isolation mécanique et thermique) plutôt que réserve énergétique notamment au cours de la grossesse. En effet, les adipocytes situés au niveau des fesses et des cuisses sont très sensibles aux hormones féminines et utilisent les triglycérides pour des besoins en cas de restriction de l'apport calorique, favorisant la répartition abdominale qui répond aussi à des facteurs génétiques (**Leyvraz et al., 2008**).

4. Rôle du tissu adipeux

4.1-Rôle métabolique

L'adipocyte participe au contrôle de l'homéostasie gluco-lipidique par ces capacités à stocker l'énergie sous forme de triglycérides en situation postprandiale ou bien lors d'un surplus glucidique et à libérer cette énergie en situation de jeûne grâce à la lipolyse. Les adipocytes emmagasinent ces lipides selon deux mécanismes: le captage des lipides circulants et la lipogénèse. Cela se fait à partir de deux structures constituant les formes de transport des triglycérides, nommées, respectivement, VLDL pour celles issues des cellules hépatiques et chylomicrons, pour celles synthétisées dans les cellules intestinales fournis par l'apport nutritionnel. Ces lipoprotéines portent les triglycérides de nature hydrophobe sous forme estérifiées dans le sang. Une fois arrivés à la cellule adipocytaire, les triacylglycérols qu'elles transportent sont hydrolysés en acides gras et glycérol, par des lipoprotéines lipases (LPL) endothéliales à la surface des capillaires sanguins du tissu adipeux, activées par les apoprotéines. La LPL est soumise à la stimulation par l'insuline et libère les acides gras (AGLs) des vésicules de transport puis ils sont acheminés par les FABPs (Fatty acid binding protein) vers le site enzymatique où se passe la lipogénèse.

La lipogénèse commence par la formation de l'acide phosphatidique, à partir de deux molécules d'acides gras activées sous forme d'acyl-CoA et de glycérol 3P. Dans les tissus adipeux, le glycérol 3P provient de la réduction de la 3-phosphodihydroxyacétone formée au cours de la glycolyse, ce qui permet d'absorber le surplus glucidique. Il provient de la phosphorylation du glycérol. La synthèse se poursuit par la déphosphorylation du phosphatidate en diacylglycérol ou diglycéride. Le diacylglycérol réagit alors avec un acyl-CoA pour donner le triglycéride.

La lipogénèse de novo est une autre voie anabolique qui contribue à la synthèse des TG dont le précurseur non lipidique est le glucose qui subit la glycolyse et est transformé en

pyruvate. Le pyruvate pénètre la mitochondrie où il est transformé en acétyl-CoA par le complexe multienzymatique pyruvate déshydrogénase. L'acétyl-CoA est ensuite transformé en citrate par la citrate synthase lors de la première étape du cycle de Krebs. Le citrate peut sortir de la mitochondrie pour ensuite être retransformé en acétyl-CoA par l'ATP-citrate lyase. L'acétyl-CoA est transformé en malonyl-CoA par l'entremise de l'ACC. La condensation d'acétyl-CoA et de malonyl-CoA est catalysée en plusieurs étapes par la FAS pour former le palmitate. Le palmitate peut être allongé de nouveau par une élongation grâce à une enzyme élongase des acides gras à longue chaîne (ELOVL6) pour former du stéarate. Le stéarate et le palmitate peuvent être désaturés par la stéaroyl-CoA désaturase (SCD) pour former de l'oléate et du palmitoléate, respectivement. Le palmitate, le stéarate, le palmitoléate et l'oléate peuvent ainsi être activés par l'ACSL1 pour ensuite être estérifiés en triglycérides. La transformation de l'acétyl-CoA en malonyl-CoA se fait sous l'action de l'acétyl-CoA carboxylase. La FAS permet ensuite la synthèse d'un acide gras par condensation d'un acétyl-CoA sur un malonyl-CoA.

La régulation de la synthèse des TG est soumise à un contrôle nutritionnel et pluri-hormonal. La cellule adipocytaire répond au signaux hormonaux par expressions des enzymes et protéines impliqués. L'insuline et le glucose induisent les enzymes de la lipogenèse et de la ré-estérification des acides gras en stimulant l'expression et la sécrétion de la LPL (lipoprotéine lipase) à l'inverse le glucagon et les acides gras polyinsaturés les inhibent (**Jossart., 2012**).

La lipolyse du tissu adipeux est le processus catabolique qui conduit de l'hydrolyse des triglycérides stockés dans les gouttelettes lipidiques et à la libération dans le courant sanguin d'acides gras libres et de glycérol en période de jeun ou bien lors de restrictions caloriques. Ce processus se fait sous l'action de trois enzymes. Le premier l'adipose triglyceride lipase (ATGL) catalyse l'hydrolyse du triacylglycérol en diacylglycérol. Le deuxième acide gras est ensuite libéré du diacylglycérol par l'hormone sensitive lipase (HSL) qui catalyse l'étape limitante de la lipolyse adipocytaire pour former le monoacylglycérol. La dernière étape de la lipolyse requiert l'activité de la monoacyl glycérol lipase (MGL) qui libère aussi le glycérol. Le glycérol libéré peut être utilisé pour la synthèse des lipides, la synthèse du glucose via la néoglucogenèse, ou rejoindre la glycolyse. Les acides gras libérés diffusent dans la circulation sanguine, où ils sont pris en charge par l'albumine et transportés jusqu'aux organes qui les utilisent en tant que source d'énergie, via l'oxydation.

La lipolyse est stimulée par les catécholamines (adrénaline et noradrénaline)

régulateurs de la cascade lipolytique qui agissent sur les récepteurs β -adrénergiques (β_1 , β_2 , β_3). Ces RCPGs sont couplés à la protéine Gas qui active l'adénylate cyclase et la production d'AMPc. L'AMPc stimule l'activité de la protéine kinase dépendante de l'AMPc (PKA). Une fois activée, la PKA active par phosphorylation la HSL et provoque un changement de conformation de la protéine périlipine A, protéine qui entoure les gouttelettes lipidiques libérant ainsi une surface d'accès plus importante pour l'action de la LHS. Il semble que les peptides natriurétiques jouent un rôle important dans l'activation de la lipolyse comme l'atrial natriuretic peptide (ANP) ou le brain natriuretic peptide (BNP) qui lient et activent le natriuretic peptide receptor-A (NPR-A). La fixation de ces peptides à leur récepteur induit la formation de GMPc via l'action de la guanylate cyclase. L'augmentation de GMPc cytoplasmiques conduit à l'activation de la PKG (Protéine kinase G), permettant la phosphorylation de la LHS.

D'autres hormones, comme l'ACTH, la MSH, la thyroid-stimulating hormone (TSH), la prostaglandine E2 (PGE2) (à une concentration > 10 mM), l'endothéline-1, la leptine et l'hormone de croissance, les glucocorticoïdes sont considérées comme activateurs de la voie lipolytique. En revanche, le taux élevé d'insuline en période postprandiale joue le rôle d'un inhibiteur principal de la lipolyse.

Les voies de synthèse et de dégradation des triglycérides sont données dans la Figure 3.

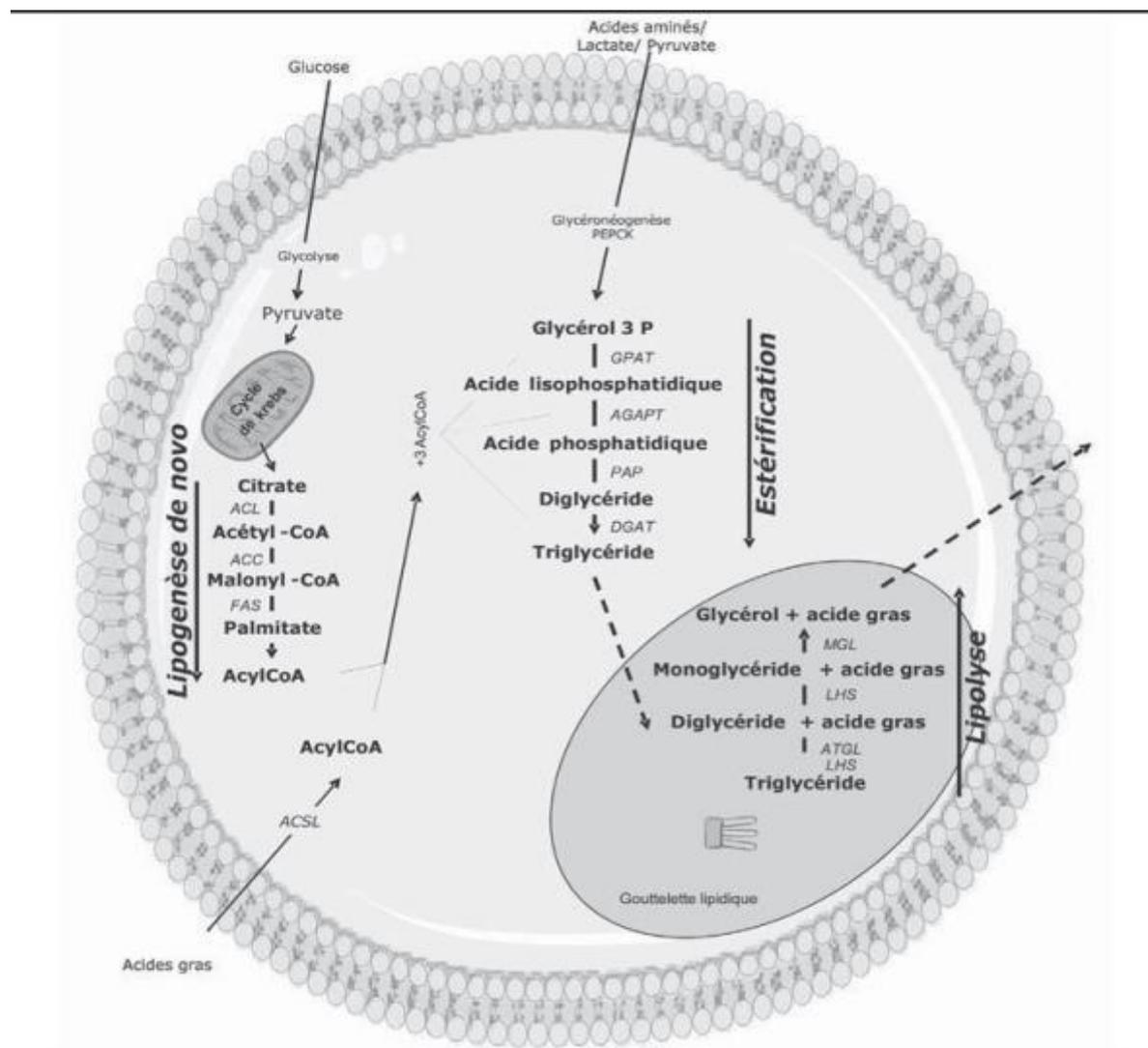


Figure 3. Voies de synthèse et de dégradation des triglycérides au sein de l'adipocyte (Alligier et al., 2013). ACC: Acetyl-CoA carboxylase, ACL: ATP citrate lyase, ACSL: AcylCoA synthétase longue chaîne, AGAPT: acylglycérolphosphate acyl transférase, ATGL: Adipose triglycéride lipase, DGAT: Diacyl glycérol acyl transférase, FAS: Fatty acide synthase, LHS: Lipase hormono-sensible, MGL: Monoglycéride lipase, PAP: acide phosphatidique phosphatase, PEPCK: phosphoenolpyruvatecarboxykinase.

4.2-Rôle endocrine

Le tissu adipeux est un organe capable de synthétiser et sécréter des molécules bioactives qui agissent systémiquement ou localement (endocrine, paracrine, autocrine) et sont appelées adipokines. Elles affectent presque tous les systèmes organiques et le système immunitaire. On y retrouve des cytokines comme le facteur de nécrose

tumorale α (Tumor Necrosis Factor α , ou TNF α) et l'interleukine-6 (IL-6) qui joue un rôle dans l'inflammation, l'hématopoïèse, la réponse immunitaire et les mécanismes de défense de l'hôte, ainsi que des facteurs de

croissance tels que le TGF β , des molécules impliquées dans la coagulation sanguine, telles que PAI-1 régulateur de la fibrinolyse, et qui contribue aussi à la régulation des fonctions vasculaires et de la pression artérielle par la production de l'angiotensinogène qui est un précurseur de l'angiotensine II, un peptide vasoconstricteur. Certaines adipokines telles que la leptine seraient synthétisées principalement par le tissu adipeux sous-cutané, appelée aussi hormone de la satiété qui inhibe l'appétit en agissant sur l'hypothalamus pour diminuer la prise alimentaire en fonction du statut énergétique. L'adipocyte sécrète aussi de l'adipsine, de l'apeline, de la visfatine, du RBP4 (retinol binding protein 4), de la résistine, des œstrogènes, des facteurs angiogéniques, des prostaglandines, des chimiokines, et des protéines du complément. Toutes ces molécules participent à l'homéostasie gluco-lipidique (Tableau1).

Tableau 1. Facteurs protéiques et non protéiques produits et sécrétés par le tissu adipeux

ASP = protéine stimulant l'acylation (acylation stimulating protein); CETP = protéine

Molécule	Effet biologique
Leptine	Envoi de signaux au système nerveux central concernant la balance énergétique du corps
Adiponectine	Accroît la sensibilité à l'insuline, possède une action anti-inflammatoire et atténue la progression de l'athérosclérose
Résistine	Accroît la résistance à l'insuline
TNF α	Stimule la lipolyse, augmente la consommation d'énergie et réduit la sensibilité à l'insuline
Interleukine-6	Action pro-inflammatoire, stimule la lipolyse, réduit la sensibilité à l'insuline
Adipsine	Active la voie alternative du complément
ASP	Stimule la synthèse des triacylglycérols dans le tissu adipeux blanc
Angiotensinogène	Précurseur de l'angiotensine II, impliqué dans la régulation de la pression sanguine artérielle
PAI-1	Inhibe l'activation du plasminogène, empêche la fibrinolyse
Facteur tissulaire	Initie la cascade de coagulation
VEGF	Stimule la prolifération vasculaire (angiogenèse) dans le tissu adipeux blanc
Visfatine	Effet insulino-mimétique (abaisse la glycémie), produit principalement par le gras viscéral
Monobutyrine*	Effet vasodilatateur et inducteur de la néoformation de vaisseaux sanguins
TGF β	Régule une série de processus dans le tissu adipeux blanc, incluant la prolifération et la différenciation des préadipocytes, ainsi que le développement et l'apoptose des adipocytes
IGF-1	Stimule la prolifération et la différenciation des préadipocytes
HGF	Stimule la différenciation et le développement des adipocytes
MIF	Immunorégulateur avec action paracrine dans le tissu adipeux blanc
LPL [#]	Stimule l'hydrolyse enzymatique des triacylglycérols dans les lipoprotéines (chylomicrons et VLDL)
CETP [#]	Transfert des esters de cholestérol entre les lipoprotéines
Apo-E [#]	Protéine composant les lipoprotéines, en particulier les VLDL
Prostaglandines*	Régulent plusieurs processus biologiques, actives lors de l'inflammation, la coagulation sanguine, l'ovulation et la sécrétion d'acide gastrique
Oestrogènes*	Hormones produites par l'action de l'aromatase, demeurent la principale source d'œstrogènes chez les hommes et les femmes post-ménopausées
Glucocorticoïdes*	Générés par l'action de la 11-hydroxystéroïde déhydrogénase de type II, transformant la cortisone en cortisol dans le tissu adipeux blanc
Apeline	Impliquée dans la régulation de fonctions cardiovasculaires, l'homéostasie des fluides, la formation de vaisseaux sanguins, la prolifération cellulaire (revue dans Masri et al. 2005) ainsi que dans l'homéostasie du glucose (Sörhede Winzell et al. 2005)

de transfert des esters de cholestérol (cholesterol ester transfer protein); HGF = facteur de croissance des hépatocytes (hepatocyte growth factor), IGF-1 = facteur de croissance apparenté à l'insuline-1 (insulin-like growth factor-1); LPL = lipoprotéine lipase (lipoprotein lipase); MIF = facteur d'inhibition de migration des macrophages (macrophage migration inhibitory factor); PAI-1 = inhibiteur de l'activateur du plasminogène 1 (plasminogen activation inhibitor-1); TGF β = facteur de croissance transformant- β (transforming growth factor- β); TNF α = facteur de nécrose tumorale- α (tumor necrosis factor- α); VEGF = facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (vascular endothelial growth factor); VLDL = lipoprotéine de très faible densité (very low density lipoprotein) (**Aubin, 2014**).

Partie 2 : Les lipases

La dégradation intracellulaire des triacylglycérols est catalysée par une cascade d'enzymes lipolytiques. Il semble y avoir un chevauchement des préférences de substrat ainsi qu'une redondance des lipases pour assurer un bon fonctionnement de cet important processus catabolique si les activités individuelles des lipases sont réduites ou totalement absentes.

1. Définition

Les lipases sont des enzymes (EC 3.1.1.3) de nature glycoprotéique, se sont des hydrolases responsables du métabolisme des triglycérides en catalysant la réaction d'estérification de la liaison ester établie entre les acides gras et le glycérol libérant donc des acides gras libres et une molécule de glycéride partiel. Certaines lipases sont capables d'hydrolyser des phospholipides, des esters de cholestérol et même parfois certains esters synthétiques dont le rôle physiologique majeur est le contrôle de la digestion, de l'absorption et de la reconstitution des graisses et des lipides (**Patrick et al., 2007**).

2. Classification

Les lipases sont des enzymes différentes en fonction de leurs localisations et leurs spécificités. On peut les classe en trois groupes :

2.1-Lipases associées à ladigestion

Elles sont distribuées le long du tube digestif et secrétées par différents organes, telles que les lipases linguale, pharyngale, gastrique et pancréatique (**Patrick et al., 2007**).

2.1.1-Lipasespancréatiques

Sont des glycoprotéines synthétisées par le pancréas exocrine sous forme inactive, et sont activées dans le duodénum par la trypsine et le pH alcalin, en présence d'un cofacteur indispensable, colipase pour assurer la fixation de l'enzyme sur le substrat. Elle agissent seulement sur les micelles de triglycérides (Figure 4) et constituent un rôle prépondérant des acides biliaires (**Desnuelle., 2007**).

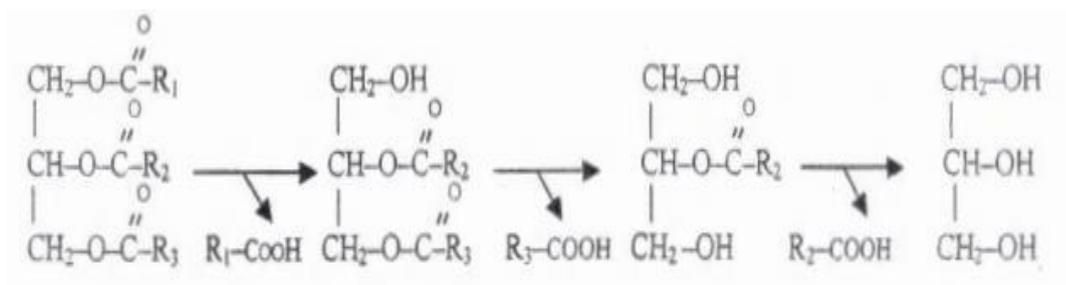


Figure 4. Structure générale des triglycérides et action de la lipase pancréatique

2.1.2-Lipase gastrique

Produite par la cellule épithéliale de la muqueuse gastrique, et agit au niveau du duodénum. Elle est active à un pH optimal situé entre 3.0 et 7.0 chez l'adulte, et possède une grande affinité pour les triglycérides à chaînes courtes que ceux à chaînes longues (**Eric., 1997**).

2.2-Lipases présentes dans les organes

Comme le cerveau, les muscles, les artères, les reins, la rate, la langue, le foie et les tissus adipeux.

2.2.1-Lipase hépatique

Aussi appelée lipase triglycéride hépatique (HTGL), est une forme de lipase qui hydrolyse les glycérides des lipoprotéines IDL et HDL. Elle est synthétisée par les hépatocytes. Lorsqu'elle est liée aux cellules endothéliales du foie, elle se trouve souvent liée à l'HSPG, les protéoglycanes d'héparane sulfate (HSPG) (**Chatterjee et al., 2010**). L'une des principales fonctions de la lipase hépatique est de convertir les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) en lipoprotéines de basse densité (LDL). La lipase hépatique joue ainsi un rôle important dans la régulation du taux de triglycérides dans le sang en maintenant des taux stables d'IDL, de HDL et de LDL (**Tianjiao et al., 2021**).

2.2.2-Lipase adipocytaire

Appelée aussi adipeuse triglycérides lipase (ATGL). Le tissu adipeux représente la principale réserve d'énergie. En période de demande énergétique accrue, les TG sont hydrolysés et les acides gras libres sont libérés dans la circulation. L'hydrolyse des TG stockés est catalysée par les lipases du tissu adipeux en étapes séquentielles conduisant à la formation des acides gras libres et de glycérol. L'enzyme engagée catalysant la première étape de l'hydrolyse des TG est l'ATGL, qui a été identifiée dans trois laboratoires différents en 2004. L'ATGL est la principale lipase du tissu adipeux. L'expression dans d'autres tissus est plutôt faible. L'activité ATGL est régulée par une protéine activatrice annotée en tant que protéine 5 contenant un domaine α / β (ABHD5), également connue sous le nom de CGI-58 (identification comparative des gènes 58), également connue sous le nom de protéine 2 contenant le domaine de la desnutrine ou de la phospholipase de type patatine, et montre une affinité uniquement pour les TG. L'ATGL est activée par CGI-58, une protéine de la sous-famille estérase/thioestérase/lipase dépourvue d'activité enzymatique TG hydrolase (**Kershaw et al., 2010**).

2.2.3-La lipoprotéine lipase

Cette enzyme est synthétisée en grande partie dans le tissu adipeux, par le cœur, le muscle squelettique, les glandes mammaires, les macrophages, la rate, le poumon et le rein sous forme d'homodimère. La LPL est une protéine de 475 acides aminés incluant un peptide signal de 27 résidus codé par un gène long de 35 kb, contient dix exons et est localisée sur le chromosome 8.

L'enzyme hydrolyse les triglycérides liés aux lipoprotéines ou aux chylomicrons (transportant les triglycérides d'origine alimentaire) en acides gras non estérifiés et en 2-monoacylglycérol (Figure 5). Les acides gras libérés dits "libres" circulent après liaison avec la sérum-albumine qui joue un rôle majeur dans l'épuration des lipoprotéines riches en triacylglycérides (chylomicrons et VLDL) (**Pulinilkunnil et Rodrigues., 2006**). La LPL est en revanche inhibée par l'Apo C3 et activée par l'ApoC2.

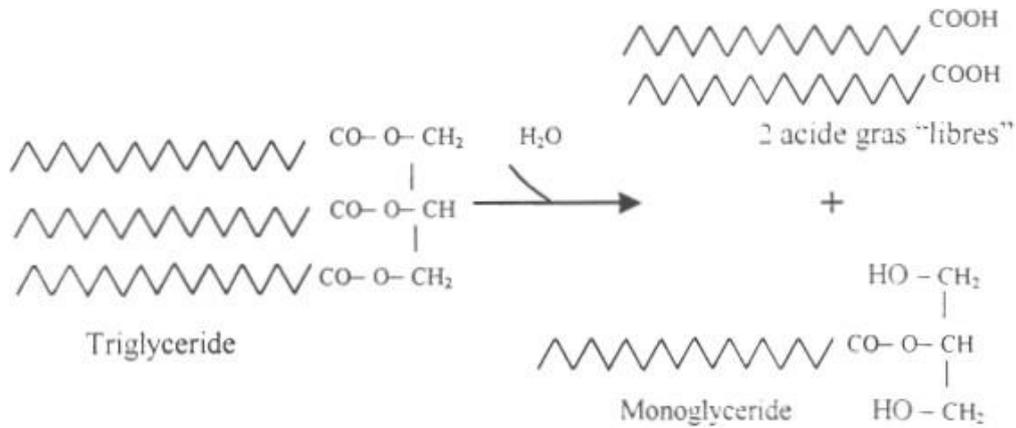


Figure 5. Action de la lipoprotéine lipase.

2.2.4-La lipase hormono sensible

C'est l'enzyme du tissu adipeux qui hydrolyse les triglycérides de réserve (lipolyse périphérique), et libère dans le sang des acides gras libres (Figure 6), qui seront transportés par la sérum albumine pour être utilisés par les cellules. Outre les tissus adipeux, l'enzyme se trouve dans les ovaires, les testicules et les glandes surrénales sous des formes différentes (Maria et al., 2012). Cette enzyme est un dimère, formée de deux sous-unités de 84 KD chacune. Le gène humain de la lipase hormono-sensible est situé sur le chromosome 19q13.2 tandis que celui de la souris est sur le chromosome 7. Le poids moléculaire s'étale de 84 à 130 kDa.

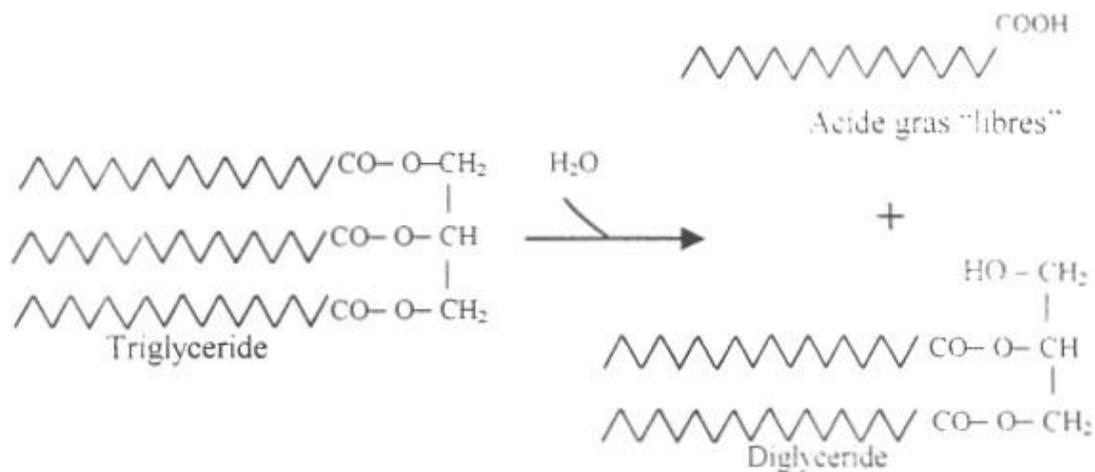


Figure 6. Action de la lipase hormomosensible

2.3-Lipases produites par les glandes galactogènes

Ces lipases sont produites par les glandes galactogènes produisant le lait maternel. Ces lipases jouent un rôle important dans la digestion chez le nouveau-né dont l'alimentation est riche en lipides.

3. Propriétés générales des lipases

Le pH optimal pour l'action de la lipase varie entre pH 7,00 et 9,00, dépendant de la nature du substrat et de la présence d'activateurs indispensables pour l'enzyme. La lipase pancréatique est inactivée à pH acide ou à une température qui dépasse 60 °C. Elle est inhibée aussi par le triton X-100, un détergent synthétique ou d'une protéine (la sérum albumine bovine:SAB).

La lipase du sérum est caractérisée par une température variant de 35 à 40 °C.

D'une façon plus générale, les lipases augmentent leurs activités lorsqu'elles se trouvent à l'interface eau-lipide. La colipase déplace le pH optimal de l'activité de la lipase vers le pH physiologique, en présence de sels biliaires qui ont une action émulsifiante sur les substrats lipophiles, car les lipases n'agissent qu'en présence d'une émulsion ou d'une solution micellaire. La vitesse d'hydrolyse dépend de la surface totale de l'interface eau-lipide ou du nombre et de taille des gouttelette (**Patrick et al., 2007**).

4. Activités de laLPL

Étant donné que la LPL est limitante pour la clairance des triglycérides plasmatiques et l'absorption tissulaire des acides gras, l'activité de la LPL est soigneusement contrôlée pour ajuster l'absorption des acides gras aux besoins du tissu sous-jacent via de multiples mécanismes au niveau transcriptionnel et post-traductionnel. Bien que divers stimuli influencent la transcription du gène LPL, il est maintenant évident que la plupart des variations physiologiques de l'activité de la LPL, comme pendant le jeûne et l'exercice, semblent être entraînées par des mécanismes post-traductionnels par des protéines extracellulaires. La lipoprotéine lipase est stimulée par l'insuline, le cofacteur de cette réaction est l'apolipoprotéine C-II, qui fait partie des chylomicrons et des VLDL (lipoprotéines) (Figure 7) (**Hong et al.,2009**).

La LPL est synthétisée dans les cellules parenchymateuses du cœur, du muscle squelettique et des tissus adipeux blancs et bruns et se propage le long du maillage vasculaire. Dans la glande mammaire en lactation, le rein, il y a une forte immunofluorescence au niveau de l'endothélium vasculaire, en particulier dans les glomérules. Dans les tissus à faible activité

LPL (poumon, rate et foie), l'enzyme est fabriquée par les cellules dispersées telles que les macrophages dans les poumons et la rate et les cellules de Kupffer dans le foie suggérant que le foie absorbe la LPL circulante du sang.

Après synthèse, la LPL est sécrétée puis transportée vers la surface luminale des cellules endothéliales vasculaires, où elle est ancrée par interaction ionique avec les protéoglycanes de sulfate d'héparine (HSPG) et/ou par le glycosyl phosphatidylinositol. Il est bien connu que la LPL peut être libérée dans la circulation par l'administration intraveineuse de l'héparine.

La protéine LPL est organisée en deux domaines structurellement distincts, un domaine amino-terminal qui contient la triade catalytique (Ser132, Asp156 et His241) responsable de la lipolyse et un domaine carboxy-terminal plus petit avec un peptide flexible reliant les deux domaines qui contient le domaine de liaison des lipoprotéines. La dissociation de la forme active de l'homodimère non covalent en forme monomérique se produit rapidement dans les conditions physiologiques en l'absence de molécules stabilisantes comme l'héparane sulfate ou HSPG (**Hong et al.,2009**).

La LPL est capable de se lier à la fois aux lipoprotéines et à des protéines de surfaces comme LDLR, LRP, VLDLR, megaline, Apo ER2. Ces interactions entraînent une augmentation de l'accumulation et de l'assimilation cellulaire des lipoprotéines. La LPL permet l'adhésion des monocytes sur l'endothélium vasculaire, active la prolifération des cellules musculaires lisses, active la PKC, la NADPH oxydase, augmente l'expression de TNF α , de la NO synthase et diminue la sécrétion de l'Apo E. La LPL est capable de transférer les esters de cholestérol à l'intérieur des cellules (**Goldberg, 1996 ; Stein et Stein, 2003**).

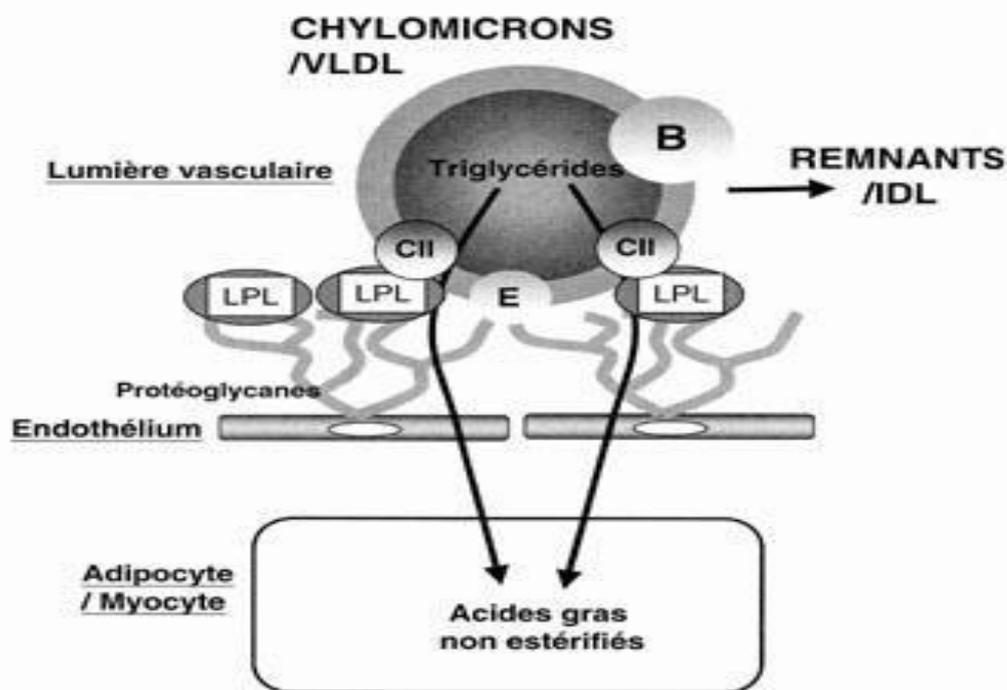


Figure 7. Action de la lipoprotéine lipase sur les lipoprotéines plasmatiques riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL). (Mead et al., 2002).

La lipoprotéine lipase, associée aux protéoglycane de la face luminale de l'endothélium vasculaire, hydrolyse les triglycérides des chylomicrons et VLDL. Cette action conduit à la formation de particules résiduelles de chylomicrons (remnants) et de particules IDL et LDL. La présence sur les lipoprotéines riches en triglycérides d'apoCII, cofacteur de la LPL, est requise afin d'obtenir une activité maximale d'hydrolyse des triglycérides. La LPL joue également un rôle de ligand facilitant la captation cellulaire des VLDL et LDL LDL (Mead et al., 2002).

5. Activités de la LHS

La lipase hormono-sensible (LHS) catalyse l'hydrolyse des triglycérides, des esters de cholestérol et des esters de rétinol. Son rôle et les mécanismes de sa régulation ont été particulièrement étudiés dans les adipocytes du tissu adipeux blanc qui accumulent les lipides sous forme de triglycérides (Figure 8). La stimulation par les catécholamines des récepteurs -adrénergiques active, via l'augmentation des concentrations intracellulaires d'AMP cyclique, la protéine kinase A qui induit la phosphorylation de la LHS sur plusieurs résidus sérine et entraîne une forte induction de son activité lipolytique. L'étape limitante de la lipolyse adipocytaire est l'hydrolyse des triglycérides en diglycérides par la LHS phosphorylée.

L'activation de l'enzyme s'explique en partie par une translocation du compartiment cytosolique vers la gouttelette lipidique, mais pourrait également faire intervenir des changements de conformation qui conduiraient à démasquer le site actif au contact du substrat. Le rôle de la LHS dans les autres tissus a été en revanche beaucoup moins étudié. Dans le tissu adipeux brun, les acides gras libérés lors de la lipolyse par la LHS sont des activateurs de la protéine découplante UCP 1 (uncoupling protein), et donc de la réponse thermogénique de ce tissu. Dans les fibres musculaires cardiaques et squelettiques, l'enzyme serait impliquée dans la mobilisation des triglycérides, en particulier dans les fibres à métabolisme oxydatif. Les triglycérides entreposés dans le cytoplasme sont hydrolysés en réponse aux catécholamines et à l'exercice. L'activation de la LHS par l'épinéphrine et la contraction musculaire ont été démontrées. La LHS est également exprimée dans les cellules du pancréas où la lipolyse endogène module la sécrétion d'insuline (Stralfors et Belfrage., 1983).

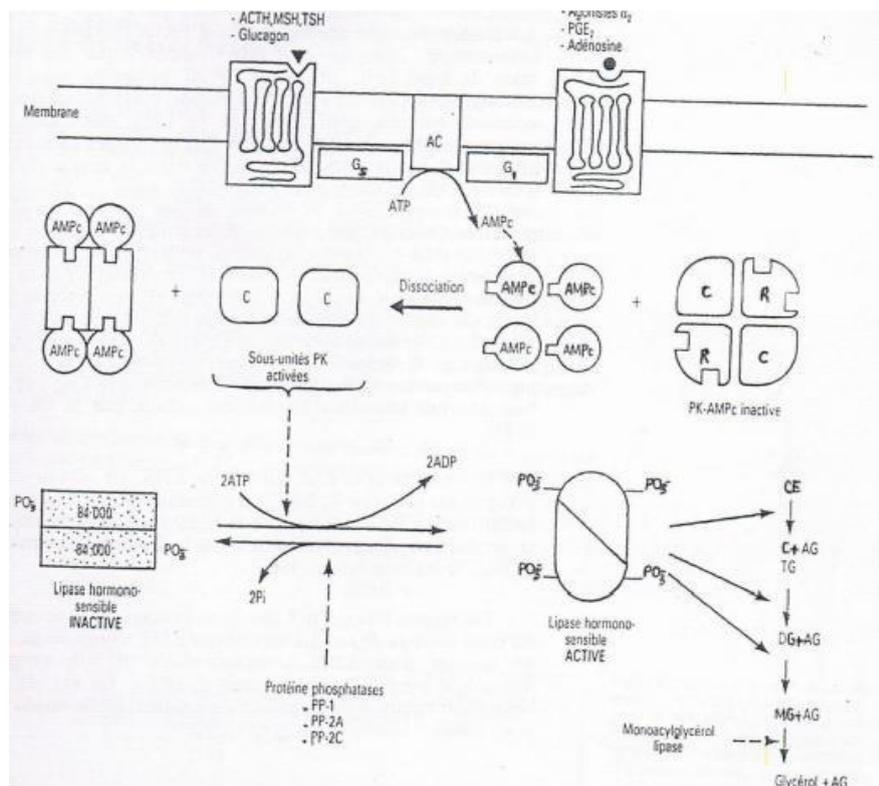


Figure 8. Mécanismes moléculaires de l'activation de la lipase hormonosensible (Stralfors et Belfrage, 1983 ; Olsson et Belfrage, 1988 ; Hardie et al, 1989).

Les éléments essentiels sont: le complexe adényl-cyclasique de la membrane plasmique, la protéine kinase dépendant de l'AMPC (PK-AMPC) sous la forme inactive et activée, la lipase hormono-sensible (LHS) sous ses deux formes (inactive ou phosphorylée et active avec une modification conformationnelle, les phosphoprotéines phosphatases et la phosphodiesterase AMPC-dépendante (PDE). Les substrats hydrolysables par la LHS sont le cholestérol estérifié (CE), les tri et diglycérides (TG et DG). Les monoglycérides (MG) sont hydrolysées par la monoacylglycérol lipase.

Partie 3: Les polyphénols

1. Définition des polyphénols

Les polyphénols sont les phytochimiques les plus abondants dans la nature. Ils sont largement répandus dans les fruits, les légumes et très présents dans les aliments comme les légumineuses, le cacao, certaines céréales ainsi que dans certaines boissons, comme le thé, le café et le vin avec des caractéristiques chimiques liées aux substances phénoliques et de fortes propriétés antioxydantes. Ils sont caractérisés structurellement par deux ou plusieurs groupes hydroxyles attachés à un ou plusieurs cycles de benzène et peuvent être classés en quatre grandes familles: lignanes, acides phénoliques, stilbènes et flavonoïdes, selon le nombre d'unités phénoliques dans leur structure moléculaire, les groupes substituants et/ou le type de liaison entre les unités phénoliques. Les polyphénols sont synthétisés par les plantes et constituent un groupe important de substances naturelles présentes dans le règne végétal. Ils sont naturellement présents dans l'alimentation sous différentes formes telles que les vitamines A, C ou E, les carotènes et certains minéraux comme le sélénium et le zinc (Sandoval et al., 2020).

Les polyphénols, dénommés aussi composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire. Leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant ces substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement, contribuant ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle libre ou engagé dans une autre fonction: éther, ester ou hétéro (Bowtell et Kelly., 2019).

2. Classification des polyphénols

La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux. On peut distinguer deux catégories: les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes (**Singla et al., 2019**).

2.1-Polyphénols simples

Acides phénoliques :

Ils sont représentés par deux sous-classes: les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque et de l'acide hydroxycinnamique.

Flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des composés possédant un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitués de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central de type pyrane, formant une structure C6-C3-C6 . Les flavonoïdes sont présents dans une grande variété d'aliments.

Il existe plusieurs classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines.

Les flavanones sont caractérisées par l'absence de la double liaison entre C2 et C3 et par la présence d'un centre de chiralité en C2. Les agrumes constituent la principale source alimentaire de flavanones.

Les flavonols se distinguent par la présence d'un groupement OH en position C3 et d'une double-liaison en C2-C3. Le thé contient aussi des flavonols à hauteur de 45 mg/L.

Alcools phénoliques :

L'alcool phénolique est un composé organique possédant au moins un alcool aliphatique et un hydroxyle phénolique. Le principal alcool phénolique de l'olive est l'oleuropéine (**Singla et al., 2019**).

2.2-Polyphénols complexes(tanins)

Les tanins représentent une classe très importante de polyphénols localisés dans les vacuoles. Ces substances sont facilement hydrolysables par voie chimique ou enzymatique. En raison de leur complexation avec les protéines salivaires, les tanins condensés sont responsables de l'astringence caractéristique des fruits avant maturité et de certaines boissons et de l'amertume du chocolat (**Freitas et Mateus., 2012**).

Les sources alimentaires et les principaux polyphénols sont donnés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Sources alimentaires des familles et sous-familles des principaux polyphénols (Bowtell Kelly., 2019)

Famille des polyphénols	Principaux composés	Sources alimentaires
Stilbènes	Resvératrol	Raisins
Lignanés	Entérodiol	Graines, grains entiers, Légumineuses
Acide phénolique	Cinnamique	Acide caféique (café)
	Benzoïque	Acide gallique (thé)
Flavonoïdes	Epicatéchine	Cacao
Flavanols	Catéchine	Thé vert
Flavanols	Quercétine	Oignons, pommes, Légumes Verts
Flavones	Lutéoline	Persil et autres herbes
Flavanones	Naringénine, hespérétine	Agrumes
Isoflavones	Génisteine	Soja
Anthocyanidines	Cyanidine, malvidine, delphinidine	Cerises et baies
Proanthocyanidines	B-type dimers	Cacao
Procyanidines	Ellagitanin	Grenade
	Gallotanin	Mangue

3. Propriétés physico-chimiques des polyphénols

Les polyphénols sont très solubles dans la plupart des solvants organiques. Ils absorbent vers 240 nm (noyau benzénique) et forment avec l'eau un composé hydraté peu stable qui subit à 150 °C une décomposition en ses éléments constitutifs. Ils interviennent dans la qualité alimentaire des fruits et déterminent la saveur des fruits.

Solubilité

Les phénols végétaux sont normalement solubles dans les solvants organiques polaires.

Absorption de la lumière ultraviolette

Les composés phénoliques présentent une absorption intense dans la région UV (ultraviolet) du spectre, ceux qui sont colorés absorbent aussi fortement dans la région visible. Chaque classe de composés phénoliques possède des caractéristiques d'absorption distinctes. Par exemple, les phénols et les acides phénoliques présentent des maxima spectraux de l'ordre de 240 à 290nm (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

Propriétés de protection des plantes

Les polyphénols jouent un rôle de filtre à rayons UV. Le métabolisme phénolique n'est pas seulement un mécanisme de protection contre les stress biotiques et abiotiques, mais aussi fait partie des programmes moléculaires qui contribuent à la croissance et au développement normal des plantes (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

Pigments des végétaux et substances odorantes

Les composés polyphénoliques agissent comme des pigments, notamment jaunes, rouges, bleus et violets, ainsi que divers composés impliqués dans la saveur des aliments. Certains polyphénols volatils, comme la vanilline et l'eugénol (qui est responsable de l'odeur caractéristique des clous de girofle), sont des odorants extrêmement puissants. Les principales saveurs associées aux polyphénols sont l'amertume et l'astringence (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

De plus, les polyphénols présentent deux activités biologiques :

1. L'activité réductrice: responsable de leurs propriétés antioxydantes et leur sensibilité à l'oxydation.
2. Les propriétés de liaison: qui sont attribuées à leurs activités de chélation des métaux et à leur affinité pour les protéines; y compris les enzymes, les protéines de transport et les récepteurs (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

4. Effets bénéfiques des polyphénols

Selon les résultats de certaines études conduites chez l'homme ces dernières années, les polyphénols seraient impliqués dans la prévention des maladies cardiovasculaires et également d'autres pathologies telles que les maladies neurodégénératives, le diabète, l'ostéoporose et les cancers (Scalbert et al., 2005). Les différents rôles santé des polyphénols sont représentés dans la Figure 9 et le Tableau 3.

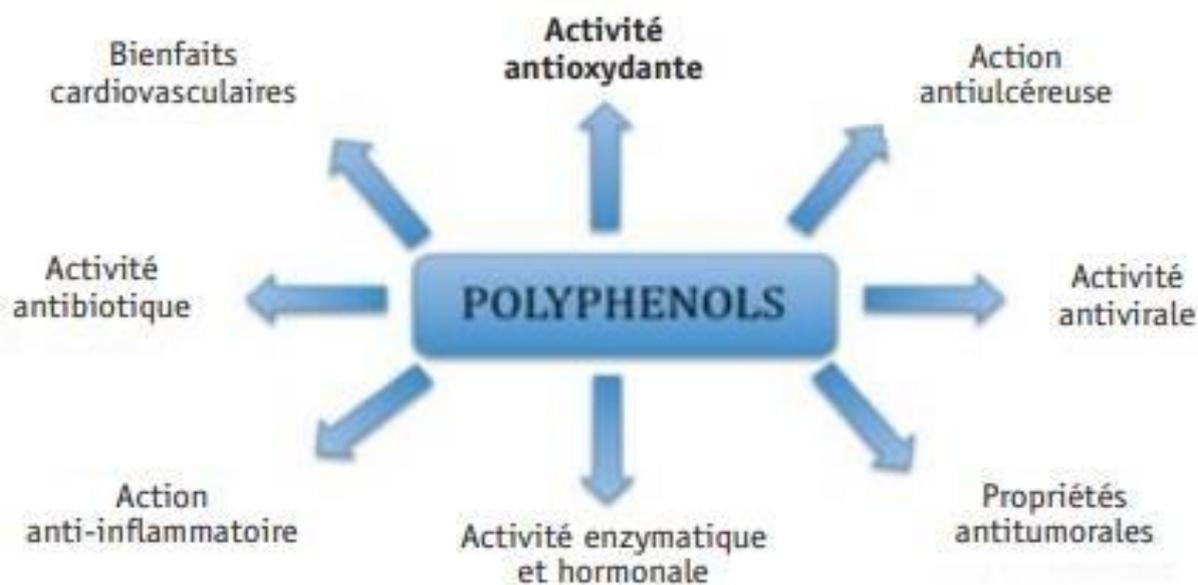


Figure 9. Propriétés des polyphénols (Uthurry et al., 2011)

Les effets anti- inflammatoires des polyphénols

Les poly phénols sont bien connus pour leur activité anti-inflammatoire in vivo et in vitro. Les médiateurs inflammatoires comprenant les cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α) ; les interleukines (IL 1B, 6 et 8), l'oxyde nitrique inducible synthase (i Nos), les cyclooxygénases (cox), les leucotriènes sont les principales cibles moléculaires des polyphénols.

Ils peuvent également réguler les facteurs de transcription nucléaires notamment le facteurs nucléaire Kappa B(NF- kB) (Serreli et Deiana., 2019).

Les effets antioxydants des polyphénols

Les radicaux libres sont génotoxiques, carcinotoxiques, pro-inflammatoires et plus globalement accélèrent le vieillissement cellulaire. Lorsque les ROS ou les radicaux libres

oxydés avec un électron surnuméraire rencontrent un polyphénol, ils peuvent lui transmettre cet électron. Ce dernier est alors délocalisé sur l'ensemble du squelette de la molécule à cause de l'alternance des simples et doubles liaisons présentes sur les polyphénols. L'énergie de cet électron surnuméraire est alors répartie sur l'ensemble de la molécule et ceci permet de terminer la réaction car le polyphénol oxydé reste stable et très peu réactif. **(Bennetau.,2014)** Plusieurs études montrent que les extraits des aliments riches en polyphénols augmentent le GSH **(Singh et al.,2020)**.

Des études ont montré un effet positif de différentes classes de polyphénols sur les activités enzymatiques des enzymes antioxydantes(SOD; Cat et peroxydase) **(Moualek ., 2018)**.

Les mécanismes de l'activation des enzymes antioxydantes par les polyphénols se sont pas entièrement compris mais un certain nombre d'études ont indiqué une association entre polyphénols et l'expression d'une enzyme antioxydante par l'activation des facteurs nucléaires comme le facteur nucleus (erythroid-derived 2)-like 2(NRT2) **(Falleh et al., 2008)**.

Dans le cas de stress oxydatif intense, les radicaux libres sont produits en quantités excessives mais l'organisme peut les neutraliser.

La triade d'antioxydants enzymatique (superoxyde de dimutase; catalase et glutathionperoxydase) désactivent les ERO (les espèces réactives d'oxygène) qui endommagent l'ADN et les chromosomes entiers. Les antioxydants exogènes forment la première ligne de défense contre la génération excessive d'ERO, en protégeant les composants cellulaires contre les dommages oxydatifs. Les flavonoïdes sont les composants les plus efficaces pour éliminer les radicaux libres **(Balasundram et al., 2006)**.

Le pouvoir antioxydants des polyphénols peut s'exprimer à deux niveaux :

- Avant ingestion: les poly phénols protègent les lipides alimentaires de l'oxydation dans l'aliment.
- Après l'ingestion: ils protègent les lipides alimentaires pendant le tractus gastro-intestinal, ou limitent les phénomènes associés au stress oxydatif (l'oxydation des lipoprotéines, des membranes cellulaires) **(Dupas.,2005)**.

Les rôles bénéfiques des polyphénols sont représentés dans le Tableau 3.

Tableau 3. Rôle bénéfique des polyphénols(Bahorun., 1997) .

poly phénol	Activité biologique
Acides phénols (cinnamiques et benzoïques)	Antibactérienne, Antifongique, Antioxydant
Coumarines	Protectrice vasculaire et Anti-œdémateuse.
Flavonoïdes	Anti-tumorale, Anti-carcinogène, Anti- inflammatoire, Hypotenseur et Diurétique, Antioxydant
Anthocyanes	Protectrice capillaro-veineux
Pro anthocyanidines	Effet stabilisant sur le collagène,
	Antioxydant, Anti-tumorale, Antifongique, Anti-inflammatoire
Tanins galliques et caté chiques	Antioxydant.

Effets bénéfiques de la consommation de café riche en polyphénols

Le café possède plusieurs effets bénéfiques pour la santé au sein des différents systèmes de l'organisme(Denoëud et al., 2014). Ces effets bénéfiques sont liés à la richesse du café en polyphénols. Les effets bénéfiques de la consommation de café sont résumés dans la Figure 10.



Figure 10. Effets bénéfiques du café (Nehlig.,2016)

5. Effets des polyphénols sur le tissu adipeux et les lipases

Les polyphénols sont une catégorie de molécules organiques largement répandues dans les plantes et dans nos aliments. Ils sont connus pour leurs effets biologiques dans notre organisme. Ils ont fait l'objet de milliers d'études menées au cours des dernières décennies, les études *in vitro*, en particulier sur les cultures cellulaires. Les effets biologiques des polyphénols sur le tissu adipeux sont aussi connus (Serreli et Deiana., 2019).

L'obésité se caractérise par une accumulation excessive de tissu adipeux qui peut engendrer un risque pour la santé. Il s'agit des modifications morphologiques et fonctionnelles des adipocytes au cours de la prise de poids qui se remplissent de lipides. Cette pathologie complexe et multifactorielle résulte de la pathogenèse d'un tissu adipeux dysfonctionnel et se caractérise, entre autres, par une accumulation préférentielle de graisse viscérale qui se manifeste par une réduction des taux plasmatiques de cholestérol HDL, une augmentation des lipoprotéines riches en triglycérides, une augmentation de l'Apo B, ainsi qu'une augmentation de la proportion de particules LDL (lipoprotéines de faible densité) petites et denses. L'hypertriglycéridémie marquée est un marqueur de risque des maladies cardiovasculaires (Vergoni.,2017).

La surnutrition, la sédentarité et la sensibilité génétique sont les principaux facteurs associés au développement de l'obésité (Figure 11) (Dludla et al., 2018).

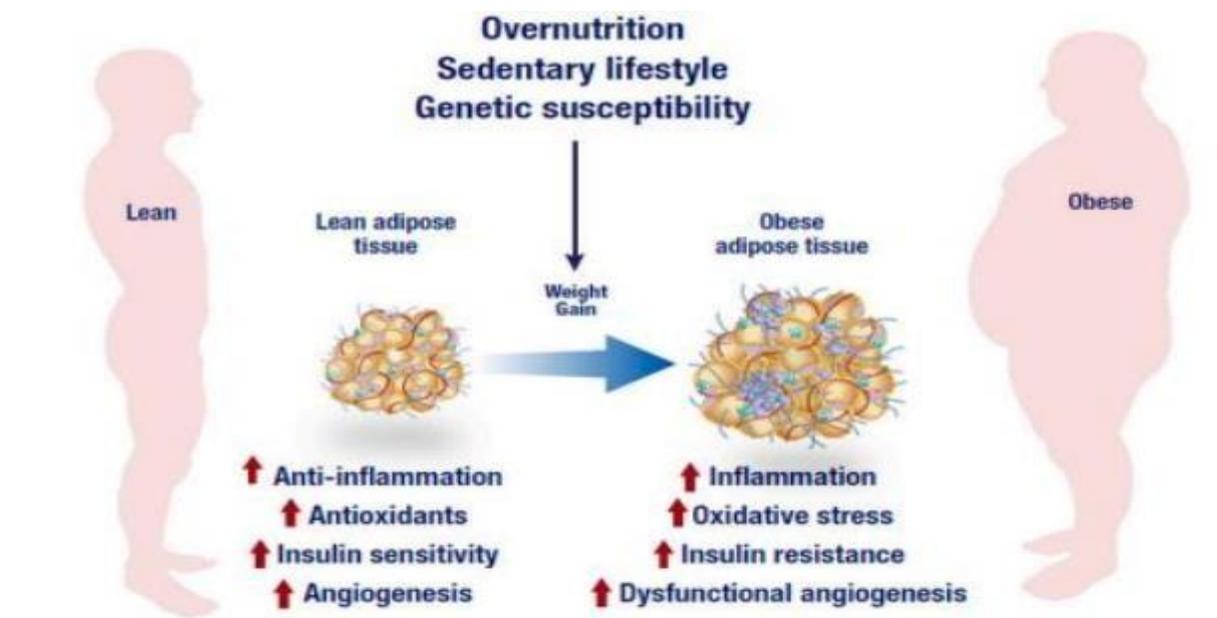


Figure 11. Facteurs de risque de l'obésité (Dludla et al., 2018)

Elle se caractérise aussi par une hypertrophie adipocytaire. Les adipocytes hypertrophiques soumis à des apports excessifs fréquents seraient moins capables de stocker les lipides, conduisant donc à une fuite («spill-over») de lipides dans la circulation, augmentant ainsi la concentration des acides gras libres. L'excès de graisse serait alors stocké de manière indésirable au niveau des autres organes tels que le foie, le muscle ou le pancréas. L'accumulation ectopique de ces lipides entraînerait la mise en place de l'insulino-résistance causant donc le diabète de type 2 selon le mécanisme de lipotoxicité (Figure 12)(Alligier et al., 2013).

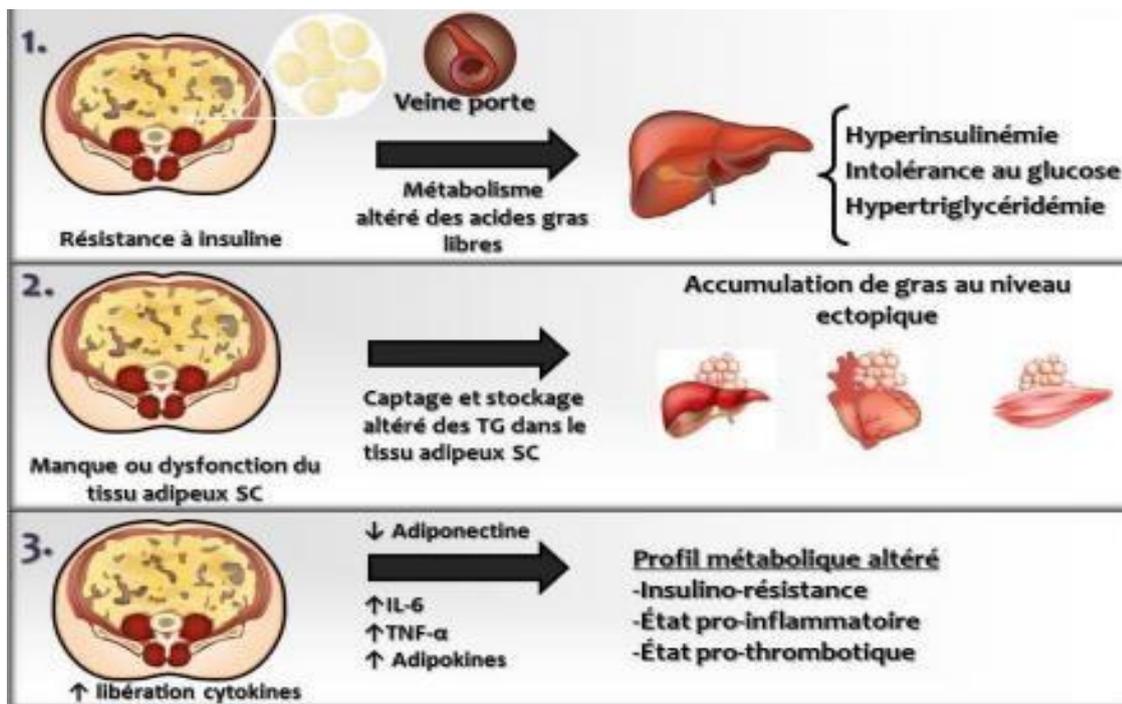


Figure 12. Mécanismes reliant l'accumulation de gras au niveau viscéral et les complications métaboliques. 1) Théorie de la veine porte, 2) Capacité réduite des tissus adipeux sous- cutanés à entreposer les lipides et 3) Libération accrue de cytokines par le dépôt adipeux viscéral (Despres et Lemieux., 2006).

Une augmentation du nombre de cellules immunitaires infiltrant le tissu adipeux est alors observée. Les macrophages M1 et les lymphocytes T principalement s'infiltrent dans le tissu adipeux suite aux changements et secrètent certains adipokines et/ou cytokines pro-inflammatoires modifiées comme le TNF- α , les interleukines, l'adiponectine, la leptine et la résistine (**Jossart., 2012**). Ces molécules présentent un large champ d'action sur le métabolisme du glucose et sur le métabolisme lipidique et contribuent à maintenir le dysfonctionnement des adipocytes et les anomalies métaboliques associées. Les adipocytes lors de l'obésité secrètent des chimiokines capables d'attirer des macrophages et expriment à leur surface des protéines impliquées dans l'activation des neutrophiles (**Jossart., 2012**).

Les polyphénols par leur action anti-inflammatoires et antioxydante peuvent corriger les anomalies du tissu adipeux.

Il y a plusieurs études menées ces dernières décennies; en particulier les études in vitro sur les cultures cellulaires peuvent montrer les effets biologiques des polyphénols sur le tissu adipeux (**Serreli et Deiana.,2019**).

Les resvératrol: laphytoalexinopolyphénolique 3.5.4.0 trihydroxy -trans-stilbène, qui se trouve dans l'helbéborne blanc (*vertumgrandiflorum*), le mûrier (*Morus rubre*) l'arachide (*archis hypogea*) et le raisin (*vitisvinifera*) (**Li et al., 2019**). Parmi les effets biologiques du resvératrol sur l'organisme sur le tissu adipeux, ce dernier a une relation très importante avec l'AMPK. Le coactivateur du récepteur activé par prolifération des peroxyosomes-1 alpha (pGC-1 alpha) et la Sirtuine 1 (STRT-1) ont un effet physiologique sur le tissu adipeux. Le resvératrol inhibe la dégradation de l'AMPc par phosphodiesterase ce qui provoque l'augmentation de la concentration de ce dernier. Cette augmentation active à son tour l'enzyme intervenant dans la régulation de l'homéostasie de l'énergie cellulaire appelé AMPK, cet enzyme se lie au PGC - 1 alpha, un coactivateur transcriptionnel et un régulateur de biogénèse mitochondriale et de fonction. Le resvératrol active de façon indirecte la désacetylase SIRT 1 (**Wang et al, 2014; Silvestee et al,2019**).

Par ailleurs, le resvératrol inhibe l'adipogénèse en les gènes de transcription du récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosome (PPAR γ), protéine de liaison à l'activateur bêta (c/EBP β), protéine de liaison à l'activateur alpha (C/EBP alpha) et protéine liant les acides gras 4 (FABP4) et intervient dans l'amélioration de l'expression de la SIRT1 par l'accumulation de TG qui joue un rôle très important dans la régulation du métabolisme de l'énergie cellulaire et l'homéostasie mitochondriale dans les adipocytes 3T3-L1.

D'autres études montrent qu'à des concentrations précises, le resvératrol bloque la

différenciation pré-adipocytaire de manière dose dépendante avec une suppression concomitante de l'expression du PPAR γ , C/EBP alpha, de la qfABP4 et d'autres protéines biomarqueurs (AMPK , SIRT 1 , forkhed box protein O1 (forx O1) pour les adipocytes. Le resvératiol et la SIRT 1 interviennent dans la régulation de l'expression de PPAR γ et C/ ebp alpha à travers l'activation de AMPK, ce qui provoque l'activation et la désactivation du la protéine qui se lie aux sites promoteurs du PPAR γ appelés FOXO1 en empêchant sa transcription (**Kang et al,2012; Wang et al, 2014; Zhao et al, 2017; Mongioi et al, 2021**). La stimulation de la déacétylase SIRT1 par le résveratrol et ainsi l'inhibition de l'adipogénèse et la différenciation des adipocytes a été aussi démontré (Figure 13). L'activation de PGC-1 alpha par SIRT 1 provoque l'activation mitochondriale et la glucogénèse et l'inhibition de la glycolyse dans le foie. Le resvératrol entrave l'adipogénèse par l'augmentation de l'activité de l'AMPK (**Mongioi et al.,2021**).

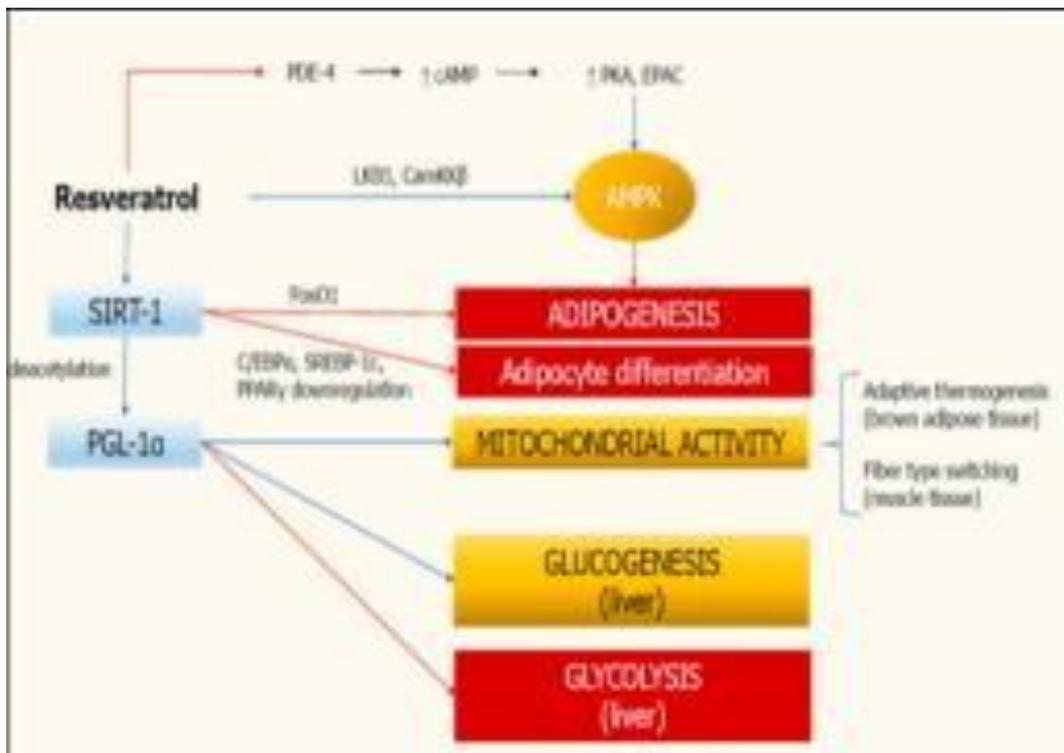


Figure 13. Mécanismes moléculaires de l'action du Resvératrol (**Mongioi et al., 2021**).

En plus , le resvératrol inhibe la lipogenèse par l'activation de AMPK qui agit sur l'inactivation de l'acétylcholine carboxylase, donc il diminue l'accumulation des TG à travers l'activation d'AMPK (**Chen et al., 2011**).

D'autres recherches ont constaté que resvératrol stimule la lipolyse dans des adipocytes par la dégradation de TG en AGL par l'enzyme ATGL . Donc, le resvératrol joue un rôle très important dans la régulation de la lipolyse et la lipogénèse (Figure 14).

On peut conclure que le resvératrol peut être utilisé dans la prévention et le traitement contre l'obésité et les maladies métaboliques (**Lasa et al, 2012; Gomez- Zorita et al, 2017**). Une autre étude a montré que le resvératrol agit sur la synthèse des lipides dans le foie du rat et les adipocytes 3T3-L1 en augmentant la lipolyse et en réduisant la lipogénèse et donc réduire l'accumulation des lipides in vitro. En outre ,le resvératrol induire l'apoptose en diminuant la viabilité cellulaire dose dépendante (**Baile et al., 2011**).

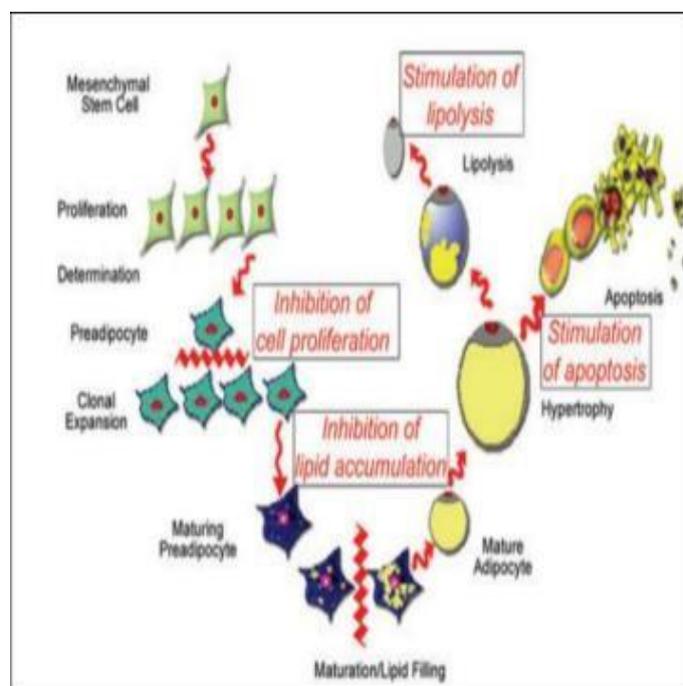


Figure 14. Effet du resvératrol sur le cycle de vie des adipocytes (**Baile et al., 2011**).

Le resvératrol a un effet anti- inflammatoire sur l'obésité qui se caractérise par une infiltration intensifiée de macrophages dans les tissus adipeux des obèses. L'adipocyte intervient dans le développement de l'inflammation induite par des cytokines pro - inflammatoires (**Kang et al.,2010**). Plusieurs études ont relevé que le resvératrol influe sur les macrophages en inhibant la production des TNF-alpha, IL6 et l'expression des gènes.

Plusieurs études ont constaté que le resvératrol agit sur les macrophages où il inhibe la production des TNF-alpha , IL6 et l'expression des gènes.

Le resveratrol peut agir sur les adipocytes humaines hypoxiques en inhibant l'expression de l'IL -8 et IL – 6.

D'après autres recherches, le resvératrol joue un rôle très important dans la protection des cellules contre les augmentations induites par le TNF - alpha des adipokines inflammatoires. En plus le resvératrol intervient dans la sécrétion des adipokines comme la visfatine considérée comme facteur de croissance des cellules B précoces produites par la graisse viscérale et a des effets insulino-mimétiques in vivo et in vitro et peut réguler les désordres métaboliques en cas d'obésité , de syndrome métabolique et de diabète. La visfatine est impliquée dans la dyslipidémie, l'hypertension, et les maladies liées à l'athérosclérose. Des études ont trouvé que la visfatine sécrétée par les adipocytes SGBC humains est diminuée par le resvératrol (**Dermezis et al, 2011; Sa Coutunho et al, 2018; Li et al,2020**).

Vu l'effet antioxydant, le resvératrol diminue le stress oxydant dans le tissu adipeux epididymaire (testicule) en diminuant les niveaux de la SIRT1 et la superoxydedismutase (**Banez et al, 2020; Preez – Torres et al, 2021**).

La quercétine a plusieurs effets bénéfiques sur la santé notamment sur le tissu adipeux (Figure 15).

Une étude a confirmé que la quercétine joue un rôle très important dans régulation positive de la phosphorylation de l'AMPK et l'acétyl COH (carboxylase dans les pré- adipocytes 3T3-L1) et ainsi la diminution de l'adipogénèse. Une autre étude a montré que la quercétine supprime l'activation des facteurs adipogènes en inhibant la signalisation de la protéine kinase qui est activée par le mitogène considéré comme le médiateur de l'adipogénèse. Les pré-adipocytes 3T3_ L1 traitées avec la quercétine ont atténué leurs différenciationsrégulées par des facteurs de transcriptions et d'enzymes liées à l'adipogénèse C/EBPalpha et PPARy. La quercétine intervient dans la suppression des pré-adipocytes en adipocytes (**Arais et al, 2016; DobroCsyova et al, 2019**).

La quercetine peut induire l'apoptose des adipocytes matures par la régulation dépendante du PPAR, des protéines B cl.2 (protéinesrégulatrices de l'apoptose), des protéines Bax et protéine Bak (**Zhao et al.,2017**).

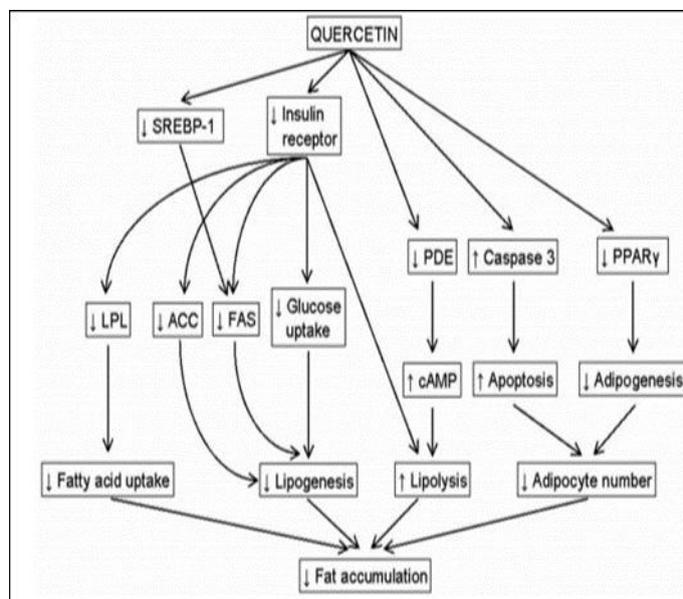


Figure 15. Mécanismes proposés pour les effets de la Quercétine sur la réduction des graisses corporelles dans le tissu adipeux (**Portillo., 2011**).

La quercétine agit sur l'expression des gènes contrôlant la voie métabolique de la lipogénèse. Autres recherches ont montré que la quercétine diminue l'expression des protéines de liaison aux éléments régulateurs du stérol et de la synthèse d'AG par contre augmente la phosphorylation de l'acétyl COA carboxylase. La quercétine inhibe l'effet stimulant du vanadate (un composé comportant l'oxoanion du vanadium) sur la lipoprotéine lipase et donc l'incorporation des acides gras des lipoprotéines pour former des triacylglycérols dans les adipocytes (**Ebrahimpour et al ., 2020**). La quercétine stimule le métabolisme lipidique en agissant sur l'accumulation des triglycérides.

D'après des chercheurs, la quercétine favorisait l'augmentation de la lipolyse dépendante de la dose et du temps. Ce flavonoïde présentait une inhibition compétitive de la phosphodiesterase (**Portillo.,2011**). La quercétine a une effet positif contre l'obésité, car il stimule l'activité de la lipase hormonosensible et la lipolyse par l'augmentation des niveaux d'adénosine (**Zhao et al.,2017**). En plus, les chercheurs ont constaté que la quercétine favorisait l'augmentation de l'expression de la protéine de découplage 1 (qui a un rôle important dans l'augmentation de la dépense énergétique) associée avec une activation de l'AMPK. Ces résultats peuvent mener les chercheurs à la prévention contre l'obésité (**Sato-**

Mukai.,2020).

La quercétine présente des effets anti- inflammatoires sur la production de cytokines pro-inflammation chez les macrophages et les adipocytes, sur la production de cytokines pro-inflammatoires chez les macrophages et les adipocytes à travers la diminution des niveaux d'expression des gènes inflammatoires TNF- α , IL d1 B et Cox -2 et les suppression de l'activité du NF- κ B et C-Jun. La quercétine intervient dans la suppression des modérateurs pro – inflammatoires en inhibant la voie de signalisation du récepteur du type TO114 / NF_KB . Une étude a montré que la catéchine, la quercétine ou la combinaison entre eux provoque la sécrétion d'adiponectine et peut diminuer l'expression des cytokines pro-inflammatoires chez les adipocytes 3T3-L1 (**Li et al.,2020**).

La curcumine a plusieurs fonctions biologiques dans différents organes , en particulier le tissu adipeux (Figure 16). Elle inhibe la différenciation des pré-adipocytes grâce à son effet anti-adipogénique. La curcumine agit sur la régulation de l'adipogenèse de sorte que lorsqu'elle est en forte dose, elle induit l'apoptose des prés-adipocytes par les voies caspase p 3,8 et 9 et lorsqu'elle est à faible dose, elle inhibe la différenciation des adipocytes en modifiant l'expression des PPAR γ et du C/EBP alpha (**Wu et al.,2019**).

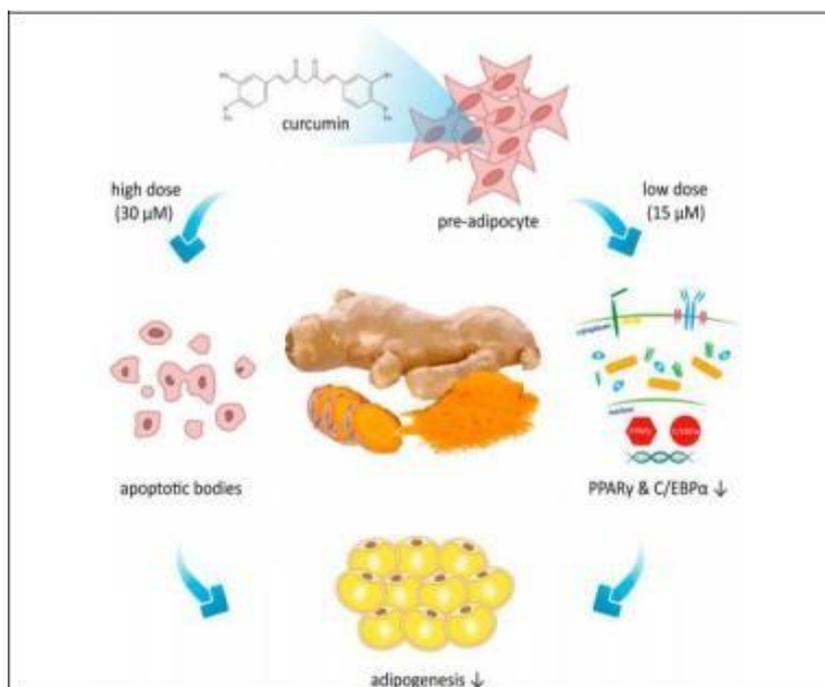


Figure 16. Régulation de l'adipogenèse par la curcumine dans les adipocytes (**Wu et al.,2019**)

La curcumine : Grâce à son effet anti-adipogénique, la curcumine inhibe la différenciation des adipocytes 3T3-L1 en supprimant les activités des protéines kinases activées par les mitogènes (**Zhao et al., 2017**). La curcumine agit sur l'obésité par la diminution de l'adiposité, du stockage des lipides et l'amélioration de l'oxydation des lipides. En plus, des chercheurs ont montré que la curcumine active et améliore l'expression du récepteur du foie et de l'adénosine-triphosphate binding A1 (une protéine appartenant à la famille des transporteurs ABC) dans les adipocytes cutanés isolés. Chez les lapins, elle augmente l'efflux de cholestérol (**Boccelino et D'angelots.,2020**).

La curcumine possède la capacité de diminuer l'infiltration des macrophages, la leptine et le niveau du récepteur de la leptine dans le TA blanc . Dans le cas de l'obésité liée à l'inflammations, la curcumine peut élever l'expression de l'adiponectine. L'augmentation d'adiponectine grâce à la curcumine diminue l'activité de NF-KB en raison de l'effet positif contre l'obésité. Des études ont montré que la curcumine réduit le niveau de l'inflammation NLKPB , diminue la sécrétion d'IL-1 , la voie de transduction du signal du récepteur membranaire membre de la famille du type Toll/NF-κB qui est implique dans l'inflammation (**Li et al, 2020; Variè et al, 2021**) (Figure 17).

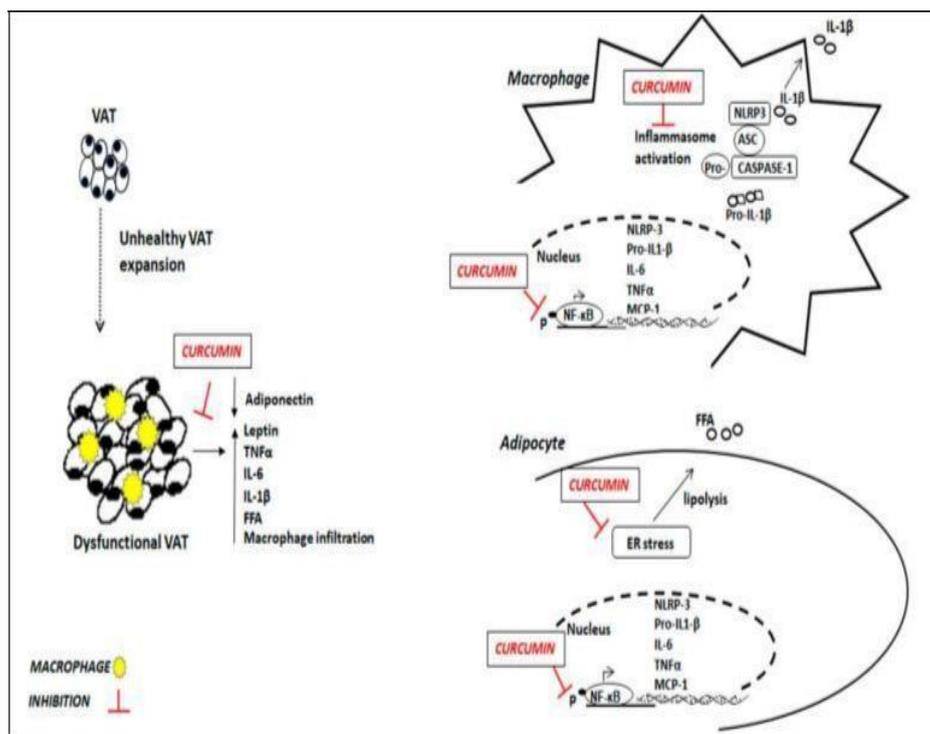


Figure 17. Mécanismes anti-inflammatoires potentiels de la curcumine dans l'obésité (Varì et al., 2021).

La curcumine joue donc un rôle très important dans la réduction ou l'inhibition des propriétés inflammatoires chroniques des tissu adipeux.

L'acide gallique a des propriété antioxydants et anti inflammation. En plus, il a des effets sur l'adipogénèse à travers la régulation de l'expression protéique de l'acide gras synthétase, du ligand de l'acide gras synthétase ainsi que la protéine tumorale 53 (Dludla et al.,2018).

L'acide gallique agit sur le tissu adipeux en réduisant l'accumulation de gouttelettes lipidiques des adipocytes (Jin et al.,2020). Il augmente l'expression de deux enzymes (la phosphofructokinase et la pyruvate kinase enzyme de la glycolyse) et c'est à travers l'amélioration du métabolisme du glucose dans le tissu adipeux (Huang et al., 2018). L'acide gallique améliore l'utilisation du glucose par l'amélioration de la sensibilités à l'insuline, modulation de l'expression de L'HTGL, et la diminution de l' hyperglycémie et de l'accumulation de graisses dans le tissu adipeux (Huang et al.,2018).

L'acide chlorogénique a des effets anti adipogénèse car il intervient dans la réduction de l'accumulation de lipides et la promotion de la lipolyse dans les tissus adipeux. Des effets anti- obésité de l'acide chlorogénique et dans l'acide caféique ont étaient montrés. Ces deux acides diminuent la biosynthèse du cholestérol et des acides gras et modifientles niveauxdes

adipokines plasmatiques avec augmentation de l'expression des PPAR alpha et l'oxydation des AG (Gökçen.,2019).

Un diagramme illustrant le mécanisme et les principaux acteurs des effets sur les macrophages et les adipocytes décrit les produits phyto-chimiques exerçant la plupart des effets biologiques associés à l'inflammation, au stress oxydatif, à l'adipogénèse, et la résistance à l'insuline (la caféine, les acides chlorogéniques et l'acide protocatéchuque) (Rebollo-Hernanz et al., 2019) (Figure18).

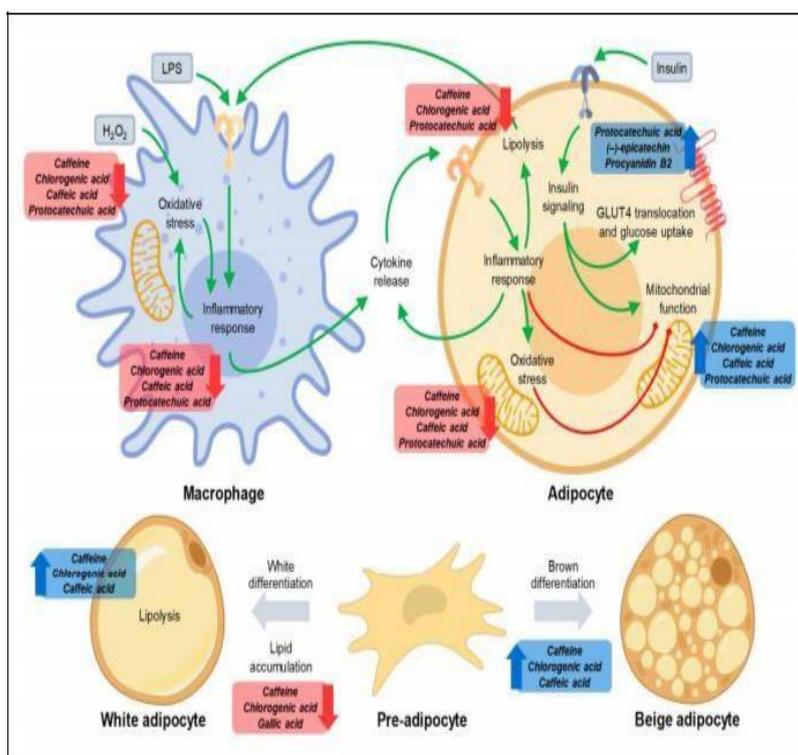


Figure 18. Mécanismes moléculaires sous-jacents des composés phyto-chimiques des sous- produits du café et du cacao dans l'inflammation, le stress oxydatif, l'adipogénèse et la résistance à l'insuline des macrophages et des adipocytes (Rebollo-Hernanz et al., 2019).

Les résultats des études précédentes ont bien évalué le potentiel anti-obésité des poly phénols alimentaires, par le biais de divers mécanismes (Cory et al., 2018) comprennent: l'inhibition des enzymes, la stimulation de la dépense énergétique, la suppression de l'appétit, l'inhibition de la différenciation des adipocytes, la régulation du métabolisme des lipides et la modulation du micro biote intestinal. Ces mécanismes sont illustrés dans la Figure 19.

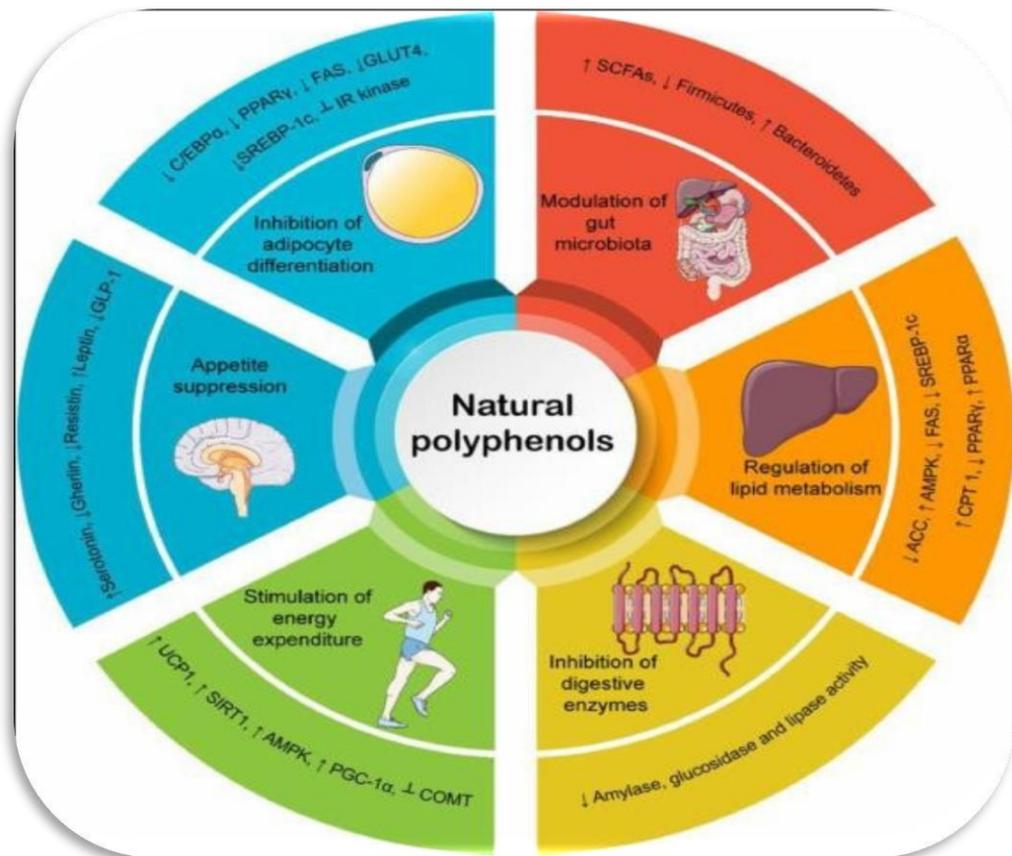


Figure 19. Différents mécanismes et leurs changements associés dans la fonction anti-obésité des polyphénols naturels. ACC, acétyl coenzyme A carboxylase; AMPK, protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate; COMT, catéchol-O-méthyltransférase (COMT) Carnitinepalmitoyl transférase 1 (CPT-1); C/EBP α , protéine de liaison CCAAT/enhancer ; AG, acide gras ; FAS, synthase d'acide gras; GLP-1, peptide de type glucagon 1 ; GLUT4, transporteur de glucose ; kinase IR, kinase réceptrice d'insuline; PGC-1 α ; proliférateur-activé- récepteur-gamma-coactivateur1- α ; PPAR α , récepteur α activé par les proliférateurs de peroxysomes; PPAR γ , récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxysomes; AGCC, acides gras à chaîne courte ; SIRT 1, sirtuine 1 ; SREBP-1c, sterol-regulatory-element- binding-protein-1c; TG, triglycérides ; UCP1, protéine de découplage 1. Remarque : ↑ augmentation, ↓ diminution, ⊥ inhibition (Manisha et al.,2020)

Inhibition des enzymes

L'inhibition des enzymes est considérée comme un mécanisme clé par lequel ces composés exercent leurs effets. Les polyphénols sont connus pour entraver l'activité des principales enzymes digestives (amylase, glucosidase et lipase) qui, à leur tour, réduisent la digestion des glucides et des graisses, réduisant ainsi l'apport énergétique. En stimulant la lipogenèse *denovo* dans le foie et le tissu adipeux (**Wong et al., 2016**). La lipogenèse *denovo* est appelée synthèse d'acides gras à partir de glucides qui sont ensuite estérifiés en triglycérides pour être stockés dans le tissu adipeux. La plupart des triglycérides synthétisés dans le foie sont transportés vers le tissu adipeux sous forme de lipoprotéines de très faible densité qui sont ensuite resynthétisées sous forme de triglycérides dans le tissu adipeux (**Duwaerts et Maher., 2019**). Les lipases sont des enzymes digestives des graisses, des triglycérides et des phospholipides. Ces lipases hydrolysent les graisses alimentaires en monoglycérides et en acides gras au cours de la digestion puis stocké comme source d'énergie au niveau des adipocytes. Par conséquent, l'inhibition de ces enzymes digestives apparaît comme l'un des mécanismes efficaces pour le traitement de l'obésité.

Suppression d'appétit

Les composés phénoliques d'origine végétale suppriment l'appétit soit en ralentissant la sécrétion d'hormones stimulant l'appétit et stimulant d'autres tel que l'adiponectine qui améliore également les activités de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate (AMPK) qui stimule l'oxydation des acides gras, soit en modulant les récepteurs MCH, soit en inactivant les capteurs d'appétit (**Geoffroy et al., 2011**).

Stimulation de la dépense énergétique

Le métabolisme de base, l'effet thermique des aliments et la thermogenèse de l'activité physique sont les trois catégories qui contribuent à la dépense énergétique quotidienne totale (**Balaji et al., 2016**). La régulation de la dépense énergétique par l'activation de BAT en réponse à un régime riche en polyphénols par modulation de l'UCP est une stratégie physiologiquement saine pour le contrôle de l'obésité (**Lowell et Spiegelman., 2000**).

Inhibition de la différenciation adipocytaire

L'adipogenèse excessive et la différenciation des adipocytes provoquent l'accumulation d'un grand nombre d'adipocytes conduisant à l'obésité (**Ali et al., 2013**). Les poly phénols sont capables d'interférer ou d'inhiber une ou plusieurs étapes de l'adipogenèse,

par différents mécanismes physiologiques : modifier le cycle de vie des adipocytes par la suppression de la prolifération et de la mitogènes des pré adipocytes, l'inhibition de la différenciation et de l'adipogenèse des adipocytes et l'induction de l'apoptose des adipocytes matures.

Régulation du métabolisme des lipides

Le métabolisme des lipides est un processus en plusieurs étapes de synthèse, de stockage et de dégradation des acides gras, des triglycérides et du cholestérol où diverses enzymes et hormones sont impliquées. L'AMPK est le principal régulateur des voies de synthèse des lipides et est capable de réduire la synthèse des acides. L'activation de l'AMPK stimule l'oxydation des acides gras dans le foie et inhibe la synthèse du cholestérol (**Srivastava et al., 2012**). Les composés phénoliques peuvent activer l'AMPK et le PPAR α qui peuvent conduire à l'inhibition de l'acétyl-CoA carboxylase (ACC) et de la synthase des acides gras. Ces activités conduisent collectivement à une réduction de la synthèse des acides gras et à une augmentation de l'oxydation des acides gras, diminuant ainsi l'accumulation de lipides et le stress oxydatif . Il a été démontré que les extraits riches en polyphénols réduisaient considérablement le poids corporel, De même, l'administration de polyphénols de thé vert à des souris nourries avec un régime riche en graisses a entraîné une réduction significative des taux de cholestérol, de triglycérides, de lipoprotéines de basse densité et d'insuline par rapport à celles nourries uniquement avec un régime riche en graisses (**Wang et al., 2018**). Ils ont découvert que ces polyphénols régulaient le métabolisme des lipides en déclenchant la lipolyse par l'activation de PPAR α et de CPT-1 et en supprimant le FAS pour bloquer la lipogenèse .

Modulation du microbiote intestinal

Le microbiote intestinal est un écosystème complet de micro-organismes résidant dans le tractus gastro-intestinal. La supplémentation en polyphénols peut interférer positivement avec la diversité microbienne dans l'intestin et produire des métabolites qui aident à contrôler l'obésité. Le microbiote intestinal peut réduire l'obésité grâce à la génération d'énergie à partir de prébiotiques, à la réduction de l'oxydation des acides gras, à la baisse de la production d'acides biliaires, à l'effet de satiété et à l'amélioration de la lipogenèse (**Dahiya et al., 2017**). Les études suggèrent que les composés polyphénoliques de différentes sources végétales sont capables de moduler le microbiote intestinal et d'aider à contrôler ou à gérer l'obésité (**Manisha et al., 2020**).

Matériel, Méthodes et Résultats

1. Protocole expérimental

Cette partie porte sur la détermination des effets des polyphénols extraits de la parche de café sur les lipases (lipoprotéine lipase, LPL; lipase hormono-sensible, LHS) du tissu adipeux des rats Wistar.

Les animaux utilisés dans cette étude sont des rats de type Wistar élevés à l'animalerie au niveau du laboratoire Physiologie Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition, Faculté des Sciences de la Nature, Vie, Terre et Univers, Université de Tlemcen. L'élevage est réalisé dans une pièce éclairée 12 h par jour, et dont la température est maintenue constante (22 à 25°C). Les animaux ont un accès libre à l'eau et à la nourriture (régime ONAB).

La récupération de la parche de café se fait au niveau de la société AFRICAFE (chetouane).

Cette parche est étalée sur une surface plane sur un tissu. Le séchage se fait à l'air libre à l'abri de la lumière. Après étuvage à 37°C pendant 24H, la parche est moulue pour l'obtention d'une poudre fine. Par la suite, l'extraction des polyphénols totaux (extraits aqueux) est réalisée en utilisant le solvant eau. Après séchage des extraits, et dosage des polyphénols totaux, des prises aliquotes sont préparées dans l'eau physiologique pour les gavages des rats.

12 rats mâles âgés de 2 mois sont séparés en deux groupes:

Groupe 1 (n=6): lot témoin constitué de rats gavés à l'eau physiologique.

Groupe 2 (n=6): lot expérimental constitué des rats gavés aux extraits polyphénols à 100 mg/kg de poids corporel.

Ce traitement est donné par gavage des rats, tous les 2 jours, pendant 1 mois (J30).

Après 1 mois, les rats des 2 lots sont pesés puis sont sacrifiés avec prélèvement du tissu adipeux. Le tissu adipeux viscéral de la région abdominale est soigneusement prélevé, rincé avec du NaCl à 9‰, ensuite pesé.

2. Préparation des homogénats du tissu adipeux

Homogénat LPL

Les homogénats du tissu adipeux sont préparés après broyage d'une partie aliquote (100 mg) dans 3 ml de solution contenant 2% d'albumine et 0.9% NaCl (2 g albumine + 0,9 g NaCl dans 100 mL H₂O), pH 7,4 par l'ultraturax.

Le broyat est ensuite incubé sous agitation pendant 45 min à 35°C.

300 µl d'héparine sont ajoutées dans le milieu; l'échantillon est incubé à 35°C durant 30 min.

Le broyat est centrifugé à 10000 tours pendant 15min à 4°C ; le surnageant récupéré représente la source lipolytique LPL.

Homogénat LHS

100 mg de tissu adipeux est broyé dans 3 ml de tampon de broyage contenant 0,25 M sucrose, 1 mM dithiothreitol et 1 mM EDTA, pH 7,4 (8,5 g sucrose + 0,02 g dithiothreitol + 0,03 g EDTA dans 100 mL H₂O, PH 7,4) à l'aide de l'ultraturax. Le mélange est incubé à 35°C pendant 15 min puis les tubes sont mis dans de la glace pendant 15 min. L'homogénat est centrifugé à 10000 tours pendant 30 min à 4°C et le surnageant est récupéré constituant la source enzymatique LHS.

3. Méthodes d'analyse

Détermination de l'activité de l'enzyme LPL

L'activité lipase LPL est déterminée à partir du niveau d'hydrolyse des TG d'un substrat synthétique en mesurant la quantité d'acides gras libérés par titrimétrie selon la technique PH – STAT (Taylor, 1985; Tietz et al., 1989). Une émulsion d'huile d'olive (20 mL) et de gomme arabique (16,5 g) solubilisées dans H₂O (165 mL) est préparée par sonication (3 fois 45 minutes). Le substrat synthétique contient l'émulsion, une solution de sérum albumine bovine (à 4% dans du tampon tris/HCl 0,2 M pH 8). A la fin, l'albumine et le sérum humain chauffé à 56°C (source d'apo C-II) sont ajoutés. Le substrat synthétique est incubé avec la source enzymatique dans le tampon NaCl 100 mmol/L, CaCl₂ 5 mmol/L ; PH 8, à température ambiante et sous agitation pendant 5 min. Après incubation le PH du milieu (devenu acide suite à la libération des AGL) est ramené à sa valeur initiale par addition de NaOH 0,05 mol/L. Le volume de NaOH versé est alors noté et correspond après conversion au nombre d'acides gras libérés (mol). Une unité lipase est la quantité d'enzyme qui permet la libération d'une micromole d'acide gras en une minute.

Détermination de l'activité de l'enzyme LHS

L'activité lipolytique est mesurée quantitativement selon la méthode décrite par Kabbaj et al. (2003). Cette activité est dosée avec l'ester *p*-nitrophényle-butyrates (PNPB), hydrolysé en présence de la lipase en *p*-nitrophénol et l'acide butyrique. La libération du *p*-nitrophénol se traduit par l'apparition d'une coloration jaune détectée à 400 nm. Les homogénats de tissu adipeux sont incubés avec le PNPB 50 mM, dans le tampon incubation (0,1 M NaH₂PO₄, pH 7,25, 0,9% NaCl, 1 mM dithiothreitol) à 37°C pendant 10 minutes. Un blanc de la réaction est préparée avec l'eau distillée à la place du PNPB. L'absorbance lue à 400 nm permet de calculer la concentration en utilisant un coefficient d'extinction molaire de 12,75 mM⁻¹cm⁻¹ pour le *p*-nitrophénol. Une unité enzymatique est la quantité d'enzyme capable de libérer une μmole de

p-nitrophénol par minute.

4. Traitement statistique

Les résultats sont exprimés en moyennes \pm S.D. Après vérification de la distribution normale des variables (test de Shapiro - Wilk), la comparaison des moyennes entre les deux groupes est réalisée par le test t de Student. Les calculs statistiques sont effectués par le Logiciel STATISTICA version 4.1(StatSoft).

5. Résultats et Interprétation

Poids corporel des rats et poids du tissu adipeux

Le poids corporel des rats a été noté avant les gavages (J0) et après un mois de gavage (J30). Le gain de poids est calculé par la différence entre le poids initial et le poids final. Les résultats sont présentés dans le Tableau 4.

Après un mois de gavage, les rats gavés aux polyphénols de la parche de café présentent un poids corporel et un gain de poids significativement réduits comparés aux rats témoins.

De plus, les polyphénols induisent une diminution significative du poids du tissu adipeux.

Tableau 4. Poids corporel et gain pondéral des différents lots de rats

Paramètres	Rats témoins	Rats expérimentaux
Poids initial J0 (g)	213,72 \pm 4,34	216.60 \pm 2.96
Poids final J30 (g)	259,67 \pm 7,18	241.16 \pm 3.48
Gain de poids (g)	45,94 \pm 6,77	24.62 \pm 3.3 *
Poids du tissu adipeux (g)	2.95 \pm 0.15	2.02 \pm 0.09 *

Chaque valeur représente la moyenne \pm Ecart type, à partir de 6 rats par lot. Lot témoin consommant le régime standard; lot expérimental consommant le régime standard et recevant un gavage de polyphénols de parche de café à 100 mg/Kg/J;

Initial : Avant le gavage ; Final : à la fin des gavages (après un mois).

Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats est effectuée par le test t de student. * P <0,01.

Activités des lipases du tissu adipeux

Les activités des enzymes LPL et LHS du tissu adipeux chez les rats témoins et expérimentaux sont présentées dans le Tableau 5 et la Figure20.

Les résultats montrent que les polyphénols induisent une augmentation significative de l'activité de l'enzyme LPL et de l'enzyme LHS du tissu adipeux chez les rats expérimentaux comparés aux témoins.

Tableau 5. Activités des lipases adipocytaires

Paramètres	Rats témoins	Rats expérimentaux
LPL (nmol/min/mg)	23,54 ± 2.26	28,59 ± 1,36 *
LHS (nmol/min/mg)	60,14 ± 1.57	71,34 ± 2.05 *

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. Lot témoin consommant le régime standard; lot expérimental consommant le régime standard et recevant un gavage de polyphénols de parche de café à 100 mg/Kg/J;

Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats est effectuée par le test t de student. * P <0,01.

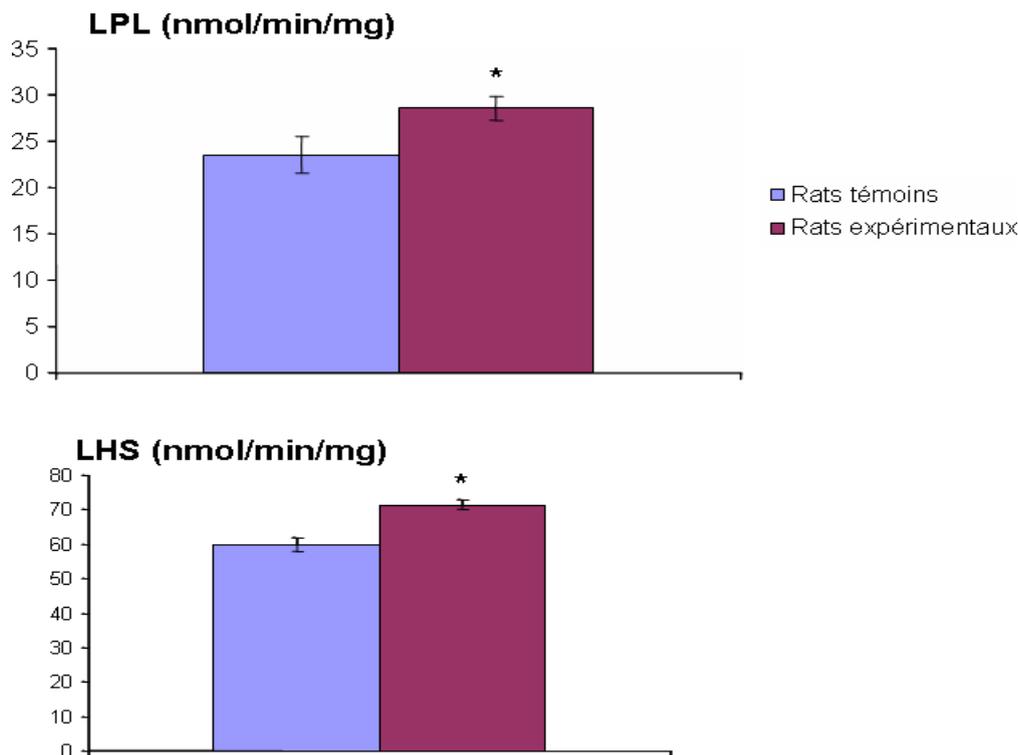


Figure 20. Activités des lipases adipocytaires chez les rats

Chaque valeur représente la moyenne ± Ecart type, à partir de 6 rats par lot. Lot témoin consommant le régime standard; lot expérimental consommant le régime standard et recevant un gavage de polyphénols de parche de café à 100 mg/Kg/J; Après vérification de la distribution normale des variables, la comparaison des moyennes entre les deux groupes de rats est effectuée par le test t de student. * P < 0,01.

Discussion

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires constituant une famille de molécules organiques largement présente dans le règne végétal. Cependant ils ont un large spectre d'utilisation dans le domaine santé et prévention contre certaines pathologies comme les cancers, les inflammations, l'obésité et même le vieillissement (**Feldman et al., 2021**). Ces effets dits bénéfiques touchent tous les organes et les systèmes du corps à savoir: le cœur , le foie , le tissu adipeux , les poumons... En effet leur interaction possible avec de nombreuses enzymes a été démontrée. Ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes digestives ou de récepteurs cellulaires. Notre travail est orienté vers la recherche des effets des polyphénols de la parche de café sur le tissu adipeux. La parche de café est considérée comme une matière résiduelle après torréfaction des grains de café. Elle est rejetée mais elle reste très riche en composés bioactifs dont les polyphénols. Dans la première partie de notre travail, nous avons fait une recherche bibliographique pour tenter d'élucider les effets des phénols de la parche de café sur les lipases du tissu adipeux. Certaines études ont bien montré la capacité des polyphénols à lutter contre l'obésité.

La deuxième partie de notre travail est consacrée à une partie pratique impliquant un modèle animal, le rat wistar gavé aux polyphénols. L'administration de polyphénols de la parche de café chez des modèles animaux a montré des effets sur l'activité enzymatique des lipase en augmentant l'activité lipolytique de la LPL et la LHS chez les rats Wistar. L'acide chlorogénique présent dans le café inhibe l'activité des enzymes impliquées dans la synthèse des lipides, comme l'enzyme acide gras synthase, en revanche il stimule l'activité des enzymes impliquées dans l'oxydation des acides gras (**Singh et al., 2020**). L'augmentation de l'activité LPL adipocytaire chez les rats expérimentaux facilite la synthèse des TG à partir des AGL au niveau des adipocytes. La LPL catalyse l'hydrolyse des TG et joue un rôle important dans leur métabolisme intravasculaire (**Barrans et al., 1994**). Les molécules de LPL sont fixées sur la membrane des cellules vasculaires endothéliales, elles hydrolysent les TG des chylomicrons et des VLDL (**Mead et al., 2002**). De manière intrigante, lors de la perte pondérale, les sujets présentaient une augmentation additionnelle de l'activité de la LPL adipocytaire probablement en raison d'un effet induit par les composés polyphénoliques du café.

Les principales caractéristiques physiologiques de la cellule adipeuse incluent d'une part ses propriétés anaboliques, représentées par sa capacité à synthétiser et à stocker des acides gras et des triglycérides, et d'autre part ses propriétés cataboliques, représentées par la voie lipolytique (**Saidi-Merzouk., 2018**). L'augmentation significative de l'enzyme LHS qui est

l'enzyme clé de la lipolyse justifie la perte de poids chez les rats expérimentaux. En effet, dans ces conditions, l'organisme envoie des signaux hormonaux (adrénaline, noradrénaline..) qui déclenchent une cascade métabolique aboutissant à la mobilisation des lipases intracellulaires. Celles-ci vont dégrader les triglycérides présents dans les adipocytes, libérant du glycérol, des acides gras.

Par ailleurs les composés polyphénoliques présents dans le café sont dotés de pouvoir anti oxydant permettant donc de corriger les effets délétères des radicaux libres (**Saidi-Merzouk et al., 2021**). Les adipocytes traitées par les polyphénols deviennent plus résistantes au ROS qui altèrent plusieurs mécanismes cellulaires parmi eux la synthèse de protéine ainsi que l'action des biomolécules présents dans la cellule. En leur absence, la synthèse se fait physiologiquement. Donc dans ce cas la cellule est capable de produire normalement ces propres protéines voir les enzymes témoignant d'une activité cellulaire meilleure expliquant l'augmentation des activités de la LPL et la LHS à la fois.

Nos résultats sont donc en faveur d'une meilleure activité métabolique du tissu adipeux en présence des polyphénols de la parche de café

Conclusion

Dans notre travail de Master, nous avons en premier lieu effectué une recherche bibliographique prouvant les effets bénéfiques des polyphénols sur la santé humaine, et en particulier sur le tissu adipeux et les enzymes lipases.

Dans un deuxième lieu, nous avons utilisé un protocole pour tester les effets des polyphénols de la parche de café sur le tissu adipeux et l'activité des lipases tissulaires chez le rat wistar. Les adipocytes, en présence d'un stress oxydatif, constituent un événement déclenchant une cascade d'effets (inflammation du tissu adipeux, perturbation des capacités d'expansion du tissu adipeux, résistance à l'insuline adipocytaire) participant aux dysfonctions du tissu adipeux lors de l'obésité. L'obésité est fortement liée à l'altération du métabolisme des lipides et des enzymes liées au métabolisme, comme les lipases adipocytaires. La spécificité d'action de ces enzymes impliquées dans la lipogénèse et la lipolyse permet d'envisager de pouvoir les cibler pour restaurer l'expansion du tissu adipeux lors de l'obésité et constitue une bonne stratégie de lutte et de prévention.

L'utilisation du modèle expérimental, le rat Wistar gavé aux polyphénols de la parche de café a permis une meilleure compréhension de l'impact de ces biomolécules sur le métabolisme lipidique et le tissu adipeux. L'élévation de l'activité LHS adipocytaire chez ces rats coexistant avec une élévation de l'activité LPL qui permet le captage des lipides et leurs stockages dans cet organe semble indiquer une stimulation de l'activité métabolique de l'adipocyte avec augmentation de la dégradation des TG au sein des adipocytes marquant une perte pondérale chez ces rats. À la lumière de ces résultats, nous pouvons conclure que les polyphénols provenant de la parche de café ont des effets bénéfiques sur la fonction adipocytaire en stimulant les lipases tissulaires intra (LHS) et extra (LPL) cellulaires. La parche de café peut donc constituer une stratégie thérapeutique afin de corriger la fonction adipocytaire au cours de l'obésité. Cependant en perspectives, il est crucial d'identifier les mécanismes moléculaires à l'origine de ce phénomène adaptatif pour envisager de nouvelles stratégies thérapeutiques au niveau du tissu adipeux ou bien même d'autres tissus dont l'activité du métabolisme lipidique est bien marquée à savoir le foie et les muscles pour le traitement des maladies liées à l'obésité et au dysfonctionnement métabolique. Ainsi, la composition en biomolécules actives de la parche de café ainsi que sa richesse en polyphénols peut être valorisée en tant qu'une source importante et très intéressante de composés naturels à usage biologique et thérapeutique divers. La parche de café ne doit pas être considérée comme un déchet mais plutôt comme une matière résiduelle très riche pouvant servir dans plusieurs domaines de la santé.

Références bibliographiques

- Ali AT, Hochfeld WE, Myburgh R(2013).** Pepper, adipocyte and adipogenesis. *Eur J Cell Biol.* 92 (6-7):229-236.
- Alligier M, Seysse K, Disse E, Laville M (2013).** Le tissu adipeux : couleur, localisation, fonctions et autres données nouvelles. *Mises au point cliniques d'Endocrinologie.* 29: 185-205. *and Nutrition,* 45(4), 287-306 .
- Arias N, Macarulla MT, Aguirre L, Milton I, Portillo MP (2016).** The combination of resveratrol and quercetin enhances the individual effects of these molecules on triacylglycerol metabolism in white adipose tissue. *European Journal of Nutrition,* 55(1),
- Aubin K (2014).** Caractérisation fonctionnelle des tissus adipeux humains endothélialisés reconstruits par génie tissulaire et influence du microenvironnement. Thèse de doctorat.
- Bahorun T (1997).** Substances naturelles actives : la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and Agricultural Research Council, Reduit, Mauritiasi,* 83-94.
- Baile CA, Yang JY, Rayalam S, Hartzell D L, Lai CY, Andersen C, Della-Fera MA (2011).** Effect of resveratrol on fat mobilization : Effect of resveratrol on fatmobilization. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 1215(1), 40-47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05845.x>
- Balaji M, Ganjaji KY, Hanuma Kumar GE, Parim BN, Mopuri R, Dasari S (2016).** A review on possible therapeutic targets to contain obesity: the role of phytochemicals. *Obes Res Clin Pract.* 10 (4):363-380.
- Balasundram N, Sundram K, Samman S (2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *food chemistry,* 99(1), 191-203.
- Banez MJ, Geluz MI, Chandra A, Hamdan T, Biswas OS, Bryan NS, Von Schwarz ER (20 20).** A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutrition Research,* 78, 11-26. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.002>.
- Banez MJ, Geluz MI, Chandra A, Hamdan T, Biswas OS, Bryan NS, Vonschwarz ER (2020).** A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutrition Research,* 78, 11- 26. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2020.03.002>.
- Barrans A, Collet X, Barbaras R, Jaspard B, Manent J, Vieu C, Chap H, Perret B (1994).** Hepatic lipase induces the formation of pre-beta high density lipoprotein (HDL) from

triacylglycerol-rich HDL- A study comparing liver perfusion to in vitro incubation with lipases. *J Biol Chem.* 269: 11572-11577.

-Barreau C, Labit E, Guissard C, Rouquette J, Boizeau ML, Gani Koumassi S, Carrière A, Jeanson Y., Berger-Müller S, Dromard C (2016). Regionalization of browning revealed by whole subcutaneous adipose tissue imaging. *Obesity* 24, 1081–1089.

-Belščak-Cvitanović A, Durgo K, Huđek A, Bačun-Družina V, Komes D (2018). Overview of polyphenols and their properties. In *Polyphenols: Properties, Recovery, and Applications* (p. 3- 44). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813572-3.00001-4>

-Bennetau-Pelissero H (2014). Polyphenols and cellular pathways, recent data. *Cahiers de de nutrition et de diététique.* 9p.

-Berkani LM, Gharnaout M, Djidjik R (2020). Les cellules de l'immunité innée de type 2 (II C2) : les nouveaux acteurs dans les maladies allergiques. *Revue Algérienne d'Allergologie.* 9- 14.

-Boccellino M, D'Angelo S (2020). Anti-obesity effects of polyphenol intake: Current status and future possibilities. *International Journal of Molecular Sciences.* 21(16): 5642.

-Boccellino M, D'Angelo S (2020). Anti-Obesity Effects of Polyphenol Intake :Current Status and Future Possibilities. *International Journal of Molecular Sciences,* 21(16), 5642. <https://doi.org/10.3390/ijms21165642> .

-Bowtell J, Kelly V (2019).Fruit-Derived Polyphenol Supplementation for Athlete Recovery and Performance. *Sports Medicine,* 49(S1), 3-23. <https://doi.org/10.1007/s40279-018-0998-x>

-Chatterjee C, Sparks DL (2010). Lipase hépatique, lipoprotéines de haute densité et hypertriglycéridémie. *Le Journal Américain de pathologie .* 178 (4) : 1429-1433.

-Chen Li Z, Li W, Shan Z, Zhu W (2011). Resveratrol inhibits cell differentiation in 3T3-L1 adipocytes via activation of AMPK. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology,* 89(11),793-799. <https://doi.org/10.1139/y11-077>.

-Cory H, Passarelli S, Szeto J, Tamez M, Mattei J (2018). The Role of Polyphenols in Human Health and Food Systems : A Mini-Review. *Frontiers in Nutrition,* 5, 87. <https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087>.

-Dahiya DK, Renuka M, Puniya UK, Shandilya A, Dhewa T, Kumar N, Kumar S, Puniya AK, Shukla P (2017). Gut microbiota modulation and its relationship with obesity using prebiotic fibers and probiotics: a review. *Front Microbiol.* 8: 563.

-Denoëud F, Carretero-Paulet L, Dereeper A, Droc G, Guyot R, Pietrella M, Aury JM (2014). The coffee genome provides insight into the convergent evolution of caffeine

biosynthesis. Science.

-Derdemezis CS, Kiortsis DN, Tsimihodimos V, Petraki MP, Vezyraki P, Elisaf MS, Tselepis AD (2011). Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes. *Biochemistry Research International*, 2011, 1 5.

-Desnuelle P (2007). La lipase pancréatique. *Biochimie et Biologie Moléculaire* 53:841-852.

-Despres JP, Lemieux I (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 444(7121): 881-887.

.-Dludla P, Nkambule B, Jack B, Mkandla Z, Mutize T, Silvestri S, Orlando P, Tiano L, Louw J, Mazibuko-Mbeje S (2018). Inflammation and Oxidative Stress in an Obese State and the Protective Effects of Gallic Acid. *Nutrients*, 11(1), 23.

<https://doi.org/10.3390/nu11010023> .

-Dobrocsyova V, Krskova K, Capcarova M, Zorad S (2019). Modulation of Adipogenesis and Oxidative Status by Quercetin and Ochratoxin A : Positive or Negative Impact on Rat Adipocyte Metabolism? *Molecules*, 24(20), 3726. <https://doi.org/10.3390/> .

-Dobrocsyova V, Krskova K, Capcarova M, Zorad S (2019). Modulation of Adipogenesis and Oxidative Status by Quercetin and Ochratoxin A : Positive or Negative Impact on Rat Adipocyte Metabolism? *Molecules*, 24(20), 3726.

<https://doi.org/10.3390/molecules24203726>.

-Dupas C (2005). Influence des protéines laitières sur le pouvoir antioxydant et la biodisponibilité des polyphénols du café. Thèse de Doctorat en Sciences Alimentaires. École Nationale Supérieure des Industries Agricoles et Alimentaires (ENSIA), Paris, France.

-Duwaerts CC, Maher JJ (2019). Macronutrients and the adipose-liver axis in obesity and fatty liver. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*.749-761.

-Ebrahimpour S, Zakeri M, Esmaeili A (2020). Crosstalk between obesity, diabetes, and alzheimer's disease: Introducing quercetin as an effective triple herbal medicine. *Ageing Research Reviews*, 62, 101095. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2020.101095>.

-Eric T (1997). Ontogenese et mécanismes de régulation de la synthèse de la lipase dans l'estomac humain , Département d'anatomie et de biologie cellulaire.canada.

-Falleh H, Ksouri R, Chaieb K, karray-bouraoui N, Trabelsi N, Boulaaba M, Abdelly C (2008). Phenol composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*, 331(5), 372-379.

-Feldman F, Koudoufio M, Desjardins Y, Spahis S, Delvin E, Levy E (2021). Efficacy of

Polyphenols in the Management of Dyslipidemia: A Focus on Clinical Studies *Nutrients*. doi: 10.3390/nu13020672. France.113p

- **Freitas V, Mateus, N** (2012). Protein/Polyphenol Interactions : Past

and Present Contributions. Mechanisms of Astringency Perception. *Current Organic Chemistry*, 16(6), 724-746. 345(6201): 1181-1184 .

-**Geoffroy P, Ressault B, Marchioni E, Miesch M** (2011). Synthesis of Hoodigogenin Aaglycone of natural appetite suppressant glycosteroids extracted from Hoodia gordonii Steroids.702-708.

-**Gökçen BB, Şanlıer N** (2019). Coffee consumption and disease correlations. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(2), 336-348.

<https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1369391>.

-**Goldberg IJ** (1996). Lipoprotein lipase and lipolysis: central roles in lipoprotein metabolism and atherogenesis. *J Lipid Res.* 37 : 693-707.

-**Gomez-Zorita S, Belles C, Briot A, Fernández-Quintela A, Portillo MP, Carpené C**

(2017). Pterostilbene Inhibits Lipogenic Activity similar to Resveratrol or Caffeine but Differently Modulates Lipolysis in Adipocytes : Pterostilbene Direct Effects on Human Adipocytes. *PhytotherapyResearch*,31(8),1273-1282.<https://doi.org/10.1002/ptr.5852>.

-**Hardie DG., Carling D., Sim ATS** (1989). The AMP-activated protein kinase : a multisubstrate regulator of lipid metabolism. *Trends Biochem. Sci.* 14 : 20-23.

-**Hong W, Eckel RH** (2009). Lipoprotein lipase: from gene to obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 297: 271-288 . <https://doi.org/10.1155/2011/285618>

-**Huang DW, Chang WC, Yang HJ, Wu J, Shen SC** (2018). Gallic Acid Alleviates Hypertriglyceridemia and Fat Accumulation via Modulating Glycolysis and Lipolysis Pathways in Perirenal Adipose Tissues of Rats Fed a High-Fructose Diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 254. <https://doi.org/10.3390/ijms19010254>.

-**Huang DW, Chang WC, Yang HJ, Wu J, Shen SC** (2018). Gallic Acid Alleviates Hypertriglyceridemia and Fat Accumulation via Modulating Glycolysis and Lipolysis Pathways in Perirenal Adipose Tissues of Rats Fed a High-Fructose Diet. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(1), 254. <https://doi.org/10.3390/ijms19010254>.

-**Jin Q, Liu G, Tan X, Zhang X, Liu X, Wei C** (2020). Gallic acid as a key substance to inhibit proliferation and adipogenesis in bovine subcutaneous adipocyte. *Animal Biotechnology*, 1-7. <https://doi.org/10.1080/10495398.2020.1822370> .

-**Jin Q, Liu G, Tan X, Zhang X, Liu X, Wei C** (2020). Gallic acid as a key substance to

inhibit proliferation and adipogenesis in bovine subcutaneous

adipocyte. *Animal Biotechnology*, 1- 7. <https://doi.org/10.1080/10495398.2020.1822370>.

-Jossart C (2012). Le rôle et la régulation du pyroglutamylated RF-amide peptide dans le tissu adipeux lors de l'obésité. Thèse de doctorat. Faculté de pharmacie. Montréal CANADA. 5- 265p

-K, Albin H (2012). Adipose Triglyceride Lipase (ATGL) and Hormone-Sensitive Lipase (HSL) Deficiencies Affect Expression of Lipolytic Activities in Mouse Adipose Tissues. 1777– 1789. PMID:22984285

-Kabbaj O, Yoon SR, Holm C, Rose J, Vitale ML, Pelletier MR (2003). Relationship of the hormone-sensitive lipase-mediated modulation of cholesterol metabolism in individual compartments of the testis to serum pituitary hormone and testosterone concentrations in a seasonal breeder, the mink (*Mustela vison*). *Biol Reprod.* 68: 722–734.

-Kang L, Heng W, Yuan A, Baolin L, Fang H (2010). Resveratrol modulates adipokine expression and improves insulin sensitivity in adipocytes : Relative to inhibition of inflammatory responses. *Biochimie*, 92(7), 789- 796. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.024>.

-Kang NE, Ha AW, Kim JY, Kim WK (2012). Resveratrol inhibits the protein expression of transcription factors related adipocyte differentiation and the activity of matrix metalloproteinase in mouse fibroblast 3T3-L1 preadipocytes. *Nutrition Research and*

-Kershaw EE, Hamm JK, Verhagen LAW, Peroni O, Katic M, Flier JS (2010). Adipose triglyceride lipases function, regulation by insulin, and comparison with adiponutrin. *Diabetes*.55(1): 148-157.

-Lasa A, Schweiger M, Kotzbeck P, Churrua I, Simón E, Zechner R, Portillo M (2012). Resveratrol regulates lipolysis via adipose triglyceride lipase. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 23(4), 379- 384. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2010.12.014>.

-Leyvraz C, Verdumo C, Giusti V (2008). Répartition du tissu adipeux: implications cliniques. *Rev Med Suisse*.4p.

-Li X, Hasselwander D (2019). Resveratrol and Vascular Function. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(9), 2155. <https://doi.org/10.3390/ijms20092155>.

-Li D, Zhang T, Lu J, Peng C, Lin L (2020). Natural constituents from food sources as therapeutic agents for obesity and metabolic diseases targeting adipose tissue 55 inflammation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1- 19. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1768044>.

- Lowell BB, Spiegelman BM, Towards A** (2000). A molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature*. 404: 652.
- Manisha S ,Thilini T ,Ravi S ,Benu A** (2020) . Managing obesity , through natural polyphenols: A review, *Future Foods*, Volumes 1–2.
- Maria M, Hannes S, Gernot R, Gerald NR, Manfred K, Guenter H, Rudolf Z, Florian**
- Mead JR, Ramji DP** (2002). The pivotal role of lipoprotein lipase in atherosclerosis. *Cardiovasc Res*. 55: 261-269.
- Mead JR., Irvine SA., Ramji DP** (2002). Lipoprotein lipase: structure, function, regulation, and role in disease. *J Mol Med*. 80, 753-769.
- Mongioi LM, La Vignera S, Cannarella R, Cimino L., Compagnone M, Condorelli RA, Calogero AE** (2021). The Role of Resveratrol Administration in Human Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4362.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094362>.
- Moualek I** (2018). Activités biologiques de l'extrait aqueux de feuilles d'Arbutus unedo de la région de Tizi-Ouzou. Thèse de Doctorat en Sciences Biologiques, option Biochimie Appliquée et Biotechnologie. Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, Algérie
- Nehlig A** (2016). Effets physiologiques du café et santé humaine. *Revue Cah Agric*. 21: 197-207.
- Olsson H, Belfrage P** (1988). Phosphorylation and dephosphorylation of hormon-sensitive lipase. Interactions between the regulatory and basal phosphorylation sites. *FEBS Lett*. 232 : 78-82.
- P Portillo** (2011). Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes. *The Open Nutraceuticals Journal*, 4(1), 189-198. <https://doi.org/10.2174/1876396001104010189>.
- P Portillo M** (2011). Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes. *The Open Nutraceuticals Journal*, 4(1), 189-198. <https://doi.org/10.2174/1876396001104010189>.
- Patrick F , Jacqueline D , Philippe T** (2007). Les lipases sont des hydrolases atypiques : principales caractéristiques et applications, *Biotechnology, Agronomy and Society and Environment*, Belgique. 119-130
- Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans V** (2021). Oxidative Stress, Plant Natural Antioxidants, and Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(4), 1786. <https://doi.org/10.3390/ijms22041786>.
- Pulinilkunnil T , Rodrigues B** (2006). Cardiac lipoprotein lipase: Metabolic basis for

diabetic heart disease , Cardiovascular Research 69(2):329-40 .

Québec, Canada.119p.

-Rebollo-Hernanz M, Zhang Q, Aguilera Y, Martín-Cabrejas M A, Gonzalez Demejia E (2019). Relationship of the Phytochemicals from Coffee and Cocoa By-Products with their Potential to Modulate Biomarkers of Metabolic Syndrome In Vitro. *Antioxidants*,8(8), 279. <https://doi.org/10.3390/antiox8080279>.

-Rebollo-Hernanz M, Zhang Q, Aguilera Y, Martín-Cabrejas M A, Gonzalez de Mejia E (2019). Relationship of the Phytochemicals from Coffee and Cocoa By-Products with their Potential to Modulate Biomarkers of Metabolic Syndrome In Vitro. *Antioxidants*, 8(8), 279. <https://doi.org/10.3390/antiox8080279>.

-Rudolf Z, Zimmermann R, Eichmann TO, Kohlwein SD, Haemmerle G, Lass A, Madeo F (2012). Fat Signals - Lipases and lipolysis in lipid metabolism and signaling. *Cell Metab.* 15: 279-291.

-Sá Coutinho D, Pacheco M , Frozza R, Bernardi A (2018). Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol : Mechanistic Insights. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(6), 1812. <https://doi.org/10.3390/ijms19061812>

-Sá Coutinho D, Pacheco M, Frozza R, Bernardi A (2018). Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol :MechanisticInsights.InternationalJournalofMolecularSciences,19(6),1812. <https://doi.org/10.3390/ijms19061812>.

-Saidi Merzouk AZ (2018). Effets in vitro des antioxydants (vitamines, polyphénols) sur la fonction des cellules (lymphocytes, hépatocytes, adipocytes) soumises à un stress oxydatif expérimental ou induit par l' obésité. Thèse de doctorat. Université de Tlemcen.256p.

-Saidi Merzouk AZ, Moulai K, Mejdoub A, Saker M, Merzouk H (2021). Effets in vitro des polyphénols du café sur la fonction des adipocytes du rat obèse. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Page S64, <https://doi.org/10.1016/j.nupar.2021.12.124>.

-Sandoval V, Sanz-Lamora H, Arias G, Marrero P. F, Haro D, Relat J (2020). Metabolic Impact of Flavonoids Consumption in Obesity : From Central to Peripheral. *Nutrients*, 12(8), 2393. <https://doi.org/10.3390/nu12082393> .

-SatoS,MukaiY (2020).ModulationofChronicInflammationbyQuercetin :TheBeneficial Effects on Obesity. *Journal of Inflammation Research*, Volume 13, 421 431. <https://doi.org/10.2147/JIR.S228361>.

-Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L (2005). Dietary Polyphenols and the Prevention of Diseases. *Critical Reviews in Food Science*

- Serreli G, Deiana M** (2019). In vivo formed metabolites of polyphenols and their biological efficacy. *Food & Function*, 10(11), 6999-7021. <https://doi.org/10.1039/C9FO01733J>.
- Silvester AJ, Aseer K R, Yun JW** (2019). Dietary polyphenols and their roles in fat browning. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 64, 1- 12. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.09.028> .
- Singh M, Thrimawithana T, Shukla R, Adhikari B** (2020). Managing obesity through natural polyphenols: A review *Future Foods*. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2020.100002>.
- Singla RK , Dubey, A K, Garg A, Sharma RK, Fiorino M , Ameen SM ,Haddad MA,Al-Hiary M** (2019). Natural Polyphenols : Chemical Classification,Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *Journal of AOAC International*,
- Srivastava RA, Pinkosky SL, Filippov S, Hanselman JC, Cramer CT, Newton RS** (2012).AMP-activated protein kinase: an emerging drug target to regulate imbalances in lipid and carbohydrate metabolism to treat cardio-metabolic diseases. *J Lipid Res*. 53: 2490-2514.
- Stein Y, Stein O** (2003). Lipoprotein lipase and atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 170: 1-9.
- Stralfors P., Belfrage P** (1983).Phosphorylation of hormone-sensitive lipase by cyclic AMPdependent protein kinase. *J. Biol. Chem*. 258 :15146-15152.
- Taylor F** (1985). Flow-through pH-stat method for lipase activity. *Analytical Biochemistry*. 148: 149-153.
- Tianjiao L, Guo W, Zhou Z** (2021). Adipose triglyceride lipase in hepatic physiology and pathophysiology. *Biomolecules*. 12: 57-68.
- Tietz NW, Astles JR, ShueyDF** (1989). Lipase activity measured in serum by a continuous monitoring pH-Stat technique-an update. *Clin Chem*.35:1688-1693.
- Uthurry CA , Hevia D, Gomez-Cordoves C** (2011) . Role of honey polyphenols in health. *Journal of Api Product and ApiMedical Science* 3(4) : 141-159.
- Varì R, Scazzocchio B , Silenzi A, Giovannini C, Masella R** (2021). Obesity-Associated Inflammation : Does Curcumin Exert a Beneficial Role? *Nutrients*, 13(3), 1021. <https://doi.org/10.3390/nu13031021>.
- Vergoni B** (2017). Implication des dommages à l'ADN et de la voie p53 dans l'adipocyte dans le développement des maladies métaboliques lors de l'obésité. Thèse de doctorat.
- Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, Bapat P, Kwun I, Shen CL** (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *J Nutr Biochem*. 25: 1-18. (5),1397- 1400.<https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0133>.

- Wang S, Moustaid-Moussa N, Chen L, Mo H, Shastri A, Su R, Bapat P, Kwun I, Shen C-L** (2014). Novel insights of dietary polyphenols and obesity. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 25(1), 1-18. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2013.09.001>
- Wang T, Xue C, Zhang T, Wang Y** (2018). The improvements of functional ingredients from marine foods in lipid metabolism. *Trends Food Sci Technol*. 81: 74-89.
- Wong SK, Chin KY, Suhaimi FH, Fairus A, Ima-Nirwana S** (2016). Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab*. 65p.
- Wu LY, Chen CW, Chen LK, Chou HY, Chang CL, Juan CC** (2019). Curcumin Attenuates Adipogenesis by Inducing Preadipocyte Apoptosis and Inhibiting Adipocyte Differentiation. *Nutrients*, 11(10), 2307. <https://doi.org/10.3390/nu11102307>.
- Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Zhu Y, Yi T, Xiao Z** (2017). The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, 1-8. <https://doi.org/10.1155/2017/1459497>.