



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEM
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

*Laboratoire de recherche de Physiologie, Physiopathologie
Et Biochimie de la Nutrition (PPABIONUT)*

MEMOIRE

Présenté par

Cherif Benmoussa Ghizlene

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Biologie, option : Physiologie cellulaire et physiopathologie

Thème

***Etudes in vitro des activités biologiques des polyphénols sur le
tissu adipeux***

Soutenu le 20/06/2021, devant le jury composé de :

Présidente	Saker Meriem	Professeure	Université de Tlemcen
Promotrice	Malti Nassima	Maitre de conférences	Université de Tlemcen
Examinatrice	Medjdoub Amel	Maitre de conférences	Université d'Oran

Année universitaire 2020 - 2021

Dédicaces

Je dédie ce travail, fruit de plusieurs années d'études à

Toute ma famille qui m'a toujours soutenue dans les meilleurs et les pires moments.

Mes chers parents, pour tous leurs sacrifices, amour, tendresse, soutien et prières tout au long
de mes études.

Ma très chère sœur Hind qui a été toujours là pour moi.

Mon enseignante et promotrice pour son aide si précieuse, ses conseils et ses encouragements.

Tous les enseignants qui ont contribué à ma formation, à mes amis et collègues de la
promotion « Physiologie cellulaire et physiopathologie » 2021,

Merci pour tous ces bons moments passés ensemble.

Remerciements

Avant tout, je remercie dieu de m'avoir donné la force, le courage et la patience pour accomplir ce travail.

J'adresse mes sincères remerciements à mon encadreur Mme *MALTI Nassima Amel*, Maître de Conférences à l'Université de Tlemcen, pour sa bienveillance, sa patience, sa disponibilité et surtout tous les conseils et les valeurs qu'elle a su me transmettre.

Je remercie les membres de jury qui ont accepté d'examiner et évaluer ce modeste travail ; veuillez trouver ici ma plus profonde considération.

Je remercie également tous mes enseignants de l'équipe physiologie cellulaire et physiopathologie.

Et enfin merci à tous ceux et celles qui aiment me voir réussir.

Liste des abréviations

TG : triglycéride

AG : acide gras

AGL : acide gras libre

ATGL : adipose triglycéride lipase

PKA : protéine kinase A

AMPc : adénosine monophosphate cyclique

Acétyl CoA : acétyle coenzyme A

AMPK : protéine kinase AMP dépendante

PGC-1 α : coactivateur du récepteur activé par proliférateur de péroxysomes-1 alpha

SIRT1 : sirtuine 1

PPAR γ : récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxysomes

C/EBP β : protéine de liaison à l'activateur β

C/EBP α : protéine de liaison à l'activateur α

FABP4 : protéine porteuse d'acide gras

FOXO1 : forkhead box protein-01

GLUT4 : transporteur de glucose 4

TNF- α : facteur de nécrose tumorale- α

NF κ B : nuclear factor-kappa B

IL : interleukine

FGF21 : facteur de croissance des fibroblastes 21

MCP-1 : protéine-1 du facteur chimiotactique des monocytes

COX-2 : cyclooxygénase

ERO : espèces réactives d'oxygène

INOS : oxyde nitrique synthase inductible

Liste des figures

Figure 1 : Localisation du tissu adipeux blanc, brun et beige	11
Figure 2 : Adipocytes, tissus de souris C57BL/6 : microscopie légère avec coloration	12
Figure 3 : Caractéristiques générales des adipocytes brun, blanc et beige	12
Figure 4 : Métabolisme et mobilisation des lipides contrôlés par le tissu adipeux	16
Figure 5 : Signaux de leptine et lipolyse du tissu adipeux blanc chez le maigre sensible à la leptine et résistance à la leptine chez les individus obèses	20
Figure 6 : Les fonctions physiologiques des adipokines	21
Figure 7 : Risque cardiovasculaire des adipokines	24
Figure 8 : La surnutrition, la sédentarité et la sensibilité génétique sont les principaux facteurs associés au développement de l'obésité	25
Figure 9 : Obésité métaboliquement saine et obésité métaboliquement malsaine	25
Figure 10 : Mécanismes moléculaires de l'action du resvératrol	29
Figure 11 : Effet du resvératrol sur le cycle de vie des adipocytes	30
Figure 12 : Mécanismes proposés pour les effets de la Quercétine sur la réduction des graisses corporelles dans le tissu adipeux	33
Figure 13 : Régulation de l'adipogenèse par la curcumine dans les adipocytes	37
Figure 14 : Mécanismes anti-inflammatoires potentiels de la curcumine dans l'obésité	38
Figure 15 : Le mécanisme postulé de l'acide gallique pour la régulation du métabolisme des glucides et des lipides par la restauration de la signalisation de l'insuline, l'amélioration des voies de glycolyse et de lipolyse chez les adipocytes périrénaux de rats diabétiques induits par un régime riche en fructose	43
Figure 16 : Mécanisme moléculaire sous-jacent des composés phytochimiques des sous-produits du café et du cacao dans l'inflammation, le stress oxydatif, l'adipogenèse et la résistance à l'insuline des macrophages et des adipocytes	44

Liste des figures en annexes

Figure A1 : Structure des stilbènes	62
Figure A2 : Structure des lignanes	62
Figure A3 : Structures des tannins condensés et hydrolysables	62
Figure A4 : Acides phénoliques : acides benzoïques, acides cinnamiques	62
Figure A5 : Structure commune des flavonoïde	62
Figure A6 : Structure du resvératrol.	63
Figure A7 : Structure de la quercétine	63
Figure A8 : Structure de la curcumine	63
Figure A9 : Structure de l'acide gallique	63
Figure A10 : Structure de l'acide chlorogénique	63

Liste des tableaux

Tableau 1	Sources alimentaires des familles et sous-familles des principaux polyphénols	3
Tableau 2	Résumé des effets potentiels examinés des polyphénols sur la santé	9
Tableau 3	Effets biologiques du resvératrol, quercétine, curcumine, acide gallique et chlorogénique sur le tissu adipeux	45

Table des matières

Introduction	1
Partie 1 : Les polyphénols	3
1. Définition et classification des polyphénols	3
2. Propriétés physico-chimiques des polyphénols	5
3. Activités biologiques des polyphénols	6
➤ Polyphénols et cancer	6
➤ Polyphénols et maladies neurodégénératives	6
➤ Polyphénols et diabète	6
➤ Polyphénols et obésité	6
➤ Effets anti inflammatoire des polyphénols	7
➤ Effets antioxydants des polyphénols	7
Partie 2 : Le tissu adipeux.	10
1. Généralités et classification du tissu adipeux	10
➤ Tissu adipeux blanc	13
➤ Tissu adipeux brun	13
➤ Tissu adipeux beige	13
2. Fonctions du tissu adipeux	13
➤ Thermorégulation	13
➤ Stockage d'énergie	14
➤ Le tissu adipeux comme organe endocrinien	17
• L'adiponectine	17
• La leptine	18
• L'omentine	19
• La résistine	19
• La visfatine	22
• Facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21)	22
3. L'obésité	23
Partie 3 : Etudes <i>in vitro</i> des activités biologiques des polyphénols sur le tissu adipeux	26
✚ Le resvératrol	26
✚ La quercétine	31
✚ La curcumine	34

✚ L'acide gallique	36
✚ L'acide chlorogénique et l'acide caféique	40
Conclusion	49
Références bibliographiques	50
Annexes	62

Introduction

Dans les pays avancés, l'espérance de vie s'allonge de plus en plus, mais au prix d'une plus grande prévalence d'un certain nombre de maladies liées au mode de vie et à l'âge. Ces dernières comprennent des pathologies répandues telles que le cancer, les maladies métaboliques (le diabète sucré de type 2, obésité, le syndrome métabolique ...), l'hépatite, les maladies cardiovasculaires et les maladies amyloïdes, tant systémiques que neurodégénératives (en particulier la maladie d'Alzheimer et les maladies de Parkinson) (Leri et al., 2020).

Au cours de ces dernières années, la recherche a avancé et plusieurs études ont été lancées pour comprendre la pathogénie de ces maladies et trouver des remèdes beaucoup plus naturels que chimiques ainsi que des compléments alimentaires pour prévenir et booster l'immunité contre diverses pathologies (Dludla et al., 2018), d'où l'intérêt de notre étude sur les effets physiologiques et thérapeutiques des polyphénols en tant que composés phytochimiques très répandus dans la nature.

En effet, les polyphénols sont un large groupe de composés bioactifs naturellement présents dans les végétaux sous forme de métabolites secondaires. Ils font naturellement partie de l'alimentation humaine et les données indiquent que leur consommation est associée à la modulation bénéfique d'un certain nombre de variables liées à la santé. Il est généralement admis que la consommation de polyphénols alimentaires dérivés de fruits, de légumes et d'autres aliments d'origine végétale peut conférer un certain nombre d'avantages pour la santé (Boccellino & D'Angelo, 2020). Les polyphénols agissent sur les maladies métaboliques, inflammatoires, cancéreuses et neurodégénératives ; ils sont principalement connus pour leurs rôles antioxydants et anti-inflammatoires.

L'obésité, mais aussi le surpoids, représentent de principaux problèmes de santé publique dans le monde, notamment pour leur prévalence qui augmente constamment et de façon inquiétante, non seulement dans les pays occidentaux, mais aussi dans les pays à revenu faible et moyen (Boccellino & D'Angelo, 2020).

En 2016, plus de 1,9 milliard d'adultes dans le monde étaient considérés comme en surpoids et plus de 34 % de cette population était obèse (Singh et al., 2020). L'obésité est une maladie métabolique chronique causée par un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques à long terme, conduisant au stockage du surplus d'énergie sous forme de graisse (Li et al., 2019). L'obésité est tout simplement définie comme une accumulation anormale ou excessive de graisse dans les adipocytes en raison de l'hypertrophie et de l'hyperplasie des adipocytes (Rodríguez-Pérez et al., 2019).

Plusieurs composés polyphénoliques sont considérés comme cibles thérapeutiques, qui ont pour rôle de prévenir l'installation et l'évolution de l'obésité, mais aussi sur les conséquences métaboliques, oxydatives et inflammatoires, et ce en agissant sur le tissu adipeux (adipocytes) et ses mécanismes (Boccellino & D'Angelo, 2020).

Il existe plusieurs études *in vivo* et *in vitro* prouvant les effets des polyphénols sur le tissu adipeux. Notre travail a donc pour but de rapporter les résultats des différentes études *in vitro* des activités biologiques de différents polyphénols sur le tissu adipeux, notamment celles du resvératrol, la curcumine, la quercétine, l'acide gallique et l'acide chlorogénique

Partie 1 : Les polyphénols

1. Définition et classification 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 (Sandoval et al., 2020) avec des caractéristiques chimiques liées aux substances phénoliques et de fortes propriétés antioxydantes (Singla et al., 2019). 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 (Bowtell & Kelly, 2019), selon le nombre d'unités phénoliques dans leur structure moléculaire, les groupes substituants et/ou le type de liaison entre les unités phénoliques (Singla et al., 2019).

Le tableau 1 résume des exemples de composés et des principales sources alimentaires des familles de polyphénols (Bowtell & Kelly, 2019).

Tableau 1 : Sources alimentaires des familles et sous-familles des principaux polyphénols (Bowtell & Kelly, 2019).

Famille des polyphénols	Principaux composés	Sources alimentaires
Stilbènes	Resvératrol	Raisins
Lignanes	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 Gallotanin	Grenade Mangue

La structure chimique de base des stilbènes consiste en deux cycles de benzène lié par une double liaison. Ils sont présents dans les raisins, les amandes, les haricots, les bleuets, les myrtilles, les arachides, les vignes, les canneberges, les mûres, les prunes et le vin. La prise de stilbènes a été associée à une réduction de la mortalité toutes causes confondues ainsi qu'à une réduction du risque d'apparition de l'hypertension artérielle, du diabète et de l'obésité (Durazzo et al., 2019).

Les lignanes sont des métabolites vasculaires secondaires des plantes, très répandus dans le règne végétal et auxquels on attribue un large éventail de propriétés physiologiques qui influent positivement sur la santé humaine (Durazzo et al., 2019).

Les tanins sont des métabolites secondaires polyphénoliques végétaux utilisés pendant l'antiquité classique dans le traitement des peaux d'animaux pour éviter leur putréfaction. Les tanins hydrolysables, les tanins condensés et les phlorotannines sont les principaux groupes de tanins que l'on trouve dans diverses parties des plantes supérieures. En tant que produits naturels dans les plantes, ils agissent comme une barrière naturelle contre les insectes, les pathogènes et les animaux, en raison de leur capacité à réagir avec les protéines et leurs propriétés antioxydantes. Par ailleurs, les tanins contribuent à la réduction des maladies cardiovasculaires et de certains risques de cancer (Watrelet & Norton, 2020).

Les acides phénoliques constituent la classe la plus importante de produits chimiques bioactifs, présents dans diverses sources végétales, comme les fruits, les légumes, les épices, les céréales et les boissons. Ils sont classés en acides hydroxybenzoïques et acides hydroxycinnamiques. Les acides hydroxybenzoïques sont des dérivés de l'acide benzoïque avec sept atomes de carbone. L'acide gallique, l'acide p-hydroxybenzoïque, l'acide salicylique, l'acide ellagique, l'acide gentisique, l'acide protocatéchique, l'acide syringique et l'acide vanillique sont les principaux acides hydroxybenzoïques. Les acides hydroxycinnamiques sont les dérivés des acides cinnamiques : l'acide hydroxycinnamique et ses dérivés, l'acide p-coumarique, l'acide cinnamique, l'acide caféique, l'acide férulique, les acides sinapique, l'acide isoférulique et l'acide p-hydroxycinnamique en sont les plus courants (Rashmi & Negi, 2020)

Les flavonoïdes sont une classe importante de substances naturelles. On trouve les flavonoïdes dans les fruits, les légumes, les noix, les graines, le café, le vin ou le thé, avec des effets antioxydants importants associés à diverses pathologies comme le cancer, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer.... Etc. Les flavonoïdes sont classés en six sous-

groupes principaux, à savoir les flavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les flavanols, les anthocyanidines et les isoflavones (Ciumărnean et al., 2020).

2. Propriétés physico-chimiques des polyphénols

✓ Solubilité : À moins qu'ils ne soient complètement estérifiés, étherifiés ou glycosylés, les phénols végétaux sont normalement solubles dans les solvants organiques polaires. La plupart des glycosides phénoliques sont solubles dans l'eau, mais les aglycones correspondants le sont généralement moins. À quelques exceptions près, la solubilité dans l'eau augmente avec le nombre de groupes hydroxyles présents (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

✓ Absorption de la lumière ultraviolette : Tous 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 250 à 290nm (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

✓ Propriétés de protection des plantes : Les composés phénoliques végétaux jouent également un rôle clé en tant qu'agents de signalisation, tant au-dessus du sol que sous le sol, entre les végétaux et d'autres organismes, mais aussi en tant que filtres à rayons UV. Certaines études ont montré que le métabolisme phénolique est non seulement un mécanisme de protection contre les stress biotiques et abiotiques, mais aussi une 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, mais les principales saveurs associées aux polyphénols sont l'amertume et l'astringence (Belščak-Cvitanović et al., 2018).

Outre les propriétés physicochimiques citées ci-dessus, les polyphénols ont en commun deux propriétés physicochimiques fondamentales qui caractérisent leurs activités biologiques :

- L'activité réductrice : responsable de leurs propriétés antioxydantes et leur sensibilité à l'oxydation,

- 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).

3. Activités biologiques des polyphénols

➤ Polyphénols et cancer

Des études cliniques et épidémiologiques ont révélé que les polyphénols ont une efficacité chimio-préventive et anticancéreuse. Ils ont la capacité d'inhiber la prolifération de différents types de cancer comme les cancers de la prostate, de la vessie, des poumons, des intestins, du sein et des ovaires. La quercétine, le resvératrol, les polyphénols de thé vert, l'épigallocatechine-3-gallate et la curcumine ont démontré leur efficacité en tant que composés anticancéreux (Yahfoufi et al., 2018).

➤ Polyphénols et maladies neurodégénératives

Certains polyphénols peuvent également protéger contre les maladies neurodégénératives (les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington). Le curcuma, qui se trouve dans le curry et contient la curcumine, a été supposé pour contribuer à la faible incidence de la maladie d'Alzheimer en Inde en raison de son taux élevé de consommation. Une amélioration de la fonction cognitive a été constatée dans une étude portant sur des participants sud-asiatiques âgés qui consommaient fréquemment du curry par rapport à ceux qui en consommaient rarement (Cory et al., 2018).

➤ Polyphénols et diabète

Des données probantes indiquent qu'un apport élevé en polyphénols peut réduire le risque de diabète. Des chercheurs ont examiné prospectivement les associations entre la prise de polyphénols et le risque de diabète dans une analyse de cohorte observationnelle, comprenant 18 900 personnes âgées non diabétiques à risque élevé de maladies cardiovasculaires. Il a été observé une réduction de 28% du nombre de nouveaux cas de diabète dans le tertile le plus élevé par rapport au tertile le plus bas de l'apport total en polyphénols. Parmi les sous-classes de polyphénols, les stilbènes et les flavanones ont été associés à une réduction importante du risque (Durazzo et al., 2019).

➤ Polyphénols et obésité

De nombreuses études animales et humaines, ont mesuré l'impact des polyphénols sur le poids. Dans le cas des études de population, le risque réduit d'obésité associé à l'apport de polyphénols à partir d'aliments peut être confondu par le fait que les aliments riches en polyphénols ont un intérêt plutôt nutritionnel qu'énergétique, ce qui entraîne un apport calorique inférieur dans l'ensemble. Par ailleurs, les résultats d'essais randomisés contrôlés *in*

in vitro suggèrent que certains composés polyphénoliques favorisent une réduction de la genèse, de la différenciation et de la prolifération des adipocytes, mais aussi une prévention de l'inflammation et de la lipolyse (Cory et al., 2018).

➤ Effets anti inflammatoire des polyphénols

L'inflammation est une réaction protectrice naturelle de l'organisme à une infection ou à une blessure, cette réaction aide à maintenir l'homéostasie tissulaire dans des conditions stressantes. Ce processus complexe et étroitement réglementé sert de mécanisme de défense rapide pour contenir les agents pathogènes potentiels, limiter d'autres dommages aux tissus et stimuler les mécanismes de réparation. Bien que les processus de réponse inflammatoire dépendent de la nature précise du stimulus initial et de son emplacement dans le corps, ils partagent tous un mécanisme commun, qui suit des étapes suivantes :

- ❖ Les cellules-surface modèle récepteurs reconnaissent les stimuli préjudiciables.
- ❖ Les voies inflammatoires sont activées.
- ❖ Les marqueurs inflammatoires sont libérés.
- ❖ Les cellules inflammatoires sont recrutées.
- ❖ Les tissus cibles sont touchés.

Cet ensemble complexe d'événements entraîne les signes cardinaux de l'inflammation : douleur, chaleur, rougeur, enflure et perte éventuelle de fonction (de Sá Coutinho et al., 2018).

Les polyphénols sont bien connus pour leur activité anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*. Leurs cibles moléculaires sont principalement des médiateurs inflammatoires comprenant plusieurs cytokines telles que le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α), les interleukines (IL-1 β , 6 et 8), l'oxyde nitrique inductible synthase (iNOS), les cyclooxygénases (COX), leucotriènes, mais ils peuvent également réguler les facteurs de transcription nucléaire tels que le facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) (Serreli & Deiana, 2019).

➤ Effets antioxydants des polyphénols

En situation de stress oxydatif intense, les radicaux libres sont produits en quantités excessives et ne peuvent être efficacement neutralisés par l'organisme. Les espèces réactives d'oxygène (ERO) endommagent l'ADN et les chromosomes entiers, modifient les acides aminés, contribuent à la fragmentation des protéines, intensifient la peroxydation lipidique dans les membranes cellulaires, l'apoptose cellulaire et la nécrose qui augmentent le risque d'inflammations et de cancer. En homéostasie, les ERO et l'azote réactif sont désactivées par la triade d'antioxydants enzymatiques (superoxyde dismutase, catalase et glutathion

peroxydase) et d'antioxydants de faible poids moléculaire (tocophérols, acide ascorbique...). Les antioxydants exogènes forment la première ligne de défense contre la génération excessive d'ERO.

Parmi ces antioxydants, les polyphénols contribuent à protéger les composants cellulaires contre les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres, réduisant ainsi le risque de maladies associées au stress oxydatif. Parmi tous les composés polyphénoliques, les flavonoïdes sont les plus efficaces pour éliminer les radicaux libres générés (Lipiński et al., 2017). Le tableau suivant résume les effets des polyphénols sur la santé (**Tableau 2**).

Tableau 2 : Résumé des effets potentiels examinés des polyphénols sur la santé
(Cory et al., 2018).

Pathologies	Effets des polyphénols
Cancer : Côlon, prostate, épithélium, endomètre et sein.	Les flavonoïdes (<i>anthocyanes, catéchines, flavanols, flavones, flavanones et isoflavones</i>) : neutralisent les radicaux libres et diminuent le risque de cancer en arrêtant la croissance cellulaire des tumeurs.
Maladies neurodégénératives	<ul style="list-style-type: none"> - <i>La curcumine, le resvératrol et les catéchines (EGCG)</i> : protection par leurs propriétés antioxydantes et immunomodulatrices et de récupération qui protègent les neurones et inhibent les effets neurotoxiques du bêta-protéine amyloïde, dont l'accumulation est liée à la maladie d'Alzheimer. - Les effets chélateurs du fer par <i>l'EGCG, la curcumine, la myricétine, les ginsénosides et le ginkgetine</i> sont considérés comme un mécanisme sous-jacent par lequel les polyphénols préviennent la neurotoxicité, ce qui entraîne un effet neuroprotecteur.
Diabète	Les <i>anthocyanes</i> sont associés à la prévention et à la prise en charge du diabète de type 2 par la protection des cellules β contre la toxicité du glucose, les effets anti-inflammatoires et antioxydants, le ralentissement de la digestion de l'amidon, et la régulation et le transport modifié du glucose, conduisant à un meilleur contrôle glycémique.
Obésité	<ul style="list-style-type: none"> - Les <i>catéchines, le resvératrol</i> et la curcumine sont associés à des effets anti-obésogènes, par l'oxydation des adipocytes, l'inhibition de la lipogenèse, la réduction de l'inflammation et l'augmentation de la dépense énergétique, conduisant à une meilleure perte de poids et d'entretien. - Plusieurs polyphénols ont des propriétés de liaison protéique qui inhibent la digestion de l'amidon, des lipides et des protéines dans le tractus gastro-intestinal en interagissant avec les enzymes digestives et en les inhibant.
Inflammation	Les composés phénoliques préviennent l'inflammation systémique et/ou localisée en rétablissant l'équilibre redox pour réduire le stress oxydatif et en modulant les réponses inflammatoires grâce à l'atténuation des voies cytokines.

EGCG : gallate d'épigallocatechine.

Partie 2 : Le tissu adipeux

1. Généralités et classification du tissu adipeux

Le tissu adipeux est un tissu conjonctif lâche composé principalement d'adipocytes : ce sont des cellules distendues avec des lipides stockés. Par conséquent, les dépôts adipeux sont les sites de stockage fondamentaux pour l'excès d'énergie, comme la graisse, dans le corps. Ces cellules jouent un rôle dans l'équilibre des réponses à l'homéostasie interne et aux indices externes nécessaires pour réguler la fonction biologique de nombreuses façons différentes, notamment la reproduction, l'inflammation et l'équilibre énergétique (Thyagarajan & Foster, 2017).

Le tissu adipeux représente 20 à 28% de la masse corporelle des individus en bonne santé, un pourcentage qui varie selon le sexe et le statut énergétique, de sorte que la masse grasse peut représenter jusqu'à 80% de la masse corporelle chez les personnes obèses. La répartition et la localisation de ladite masse grasse déterminent sa fonction. Le tissu adipeux sous-cutané (localisé sous la peau représente la plus forte proportion de tissu adipeux. Le tissu adipeux viscéral entoure les organes, en particulier le rein (tissu adipeux périrénal), les intestins (tissu adipeux mésentérique et épiploïque), les gonades (tissu adipeux épидидymaire et paramétrial), le système vasculaire (tissu adipeux périvasculaire ou périadventiciel) et le cœur (tissu adipeux épіcardique et péricardique) (Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020) (**Figure 1**). Il existe trois types de tissus adipeux selon leurs fonctions, leur coloration, leur vascularisation et leur structure (**Figure 2 et 3**).

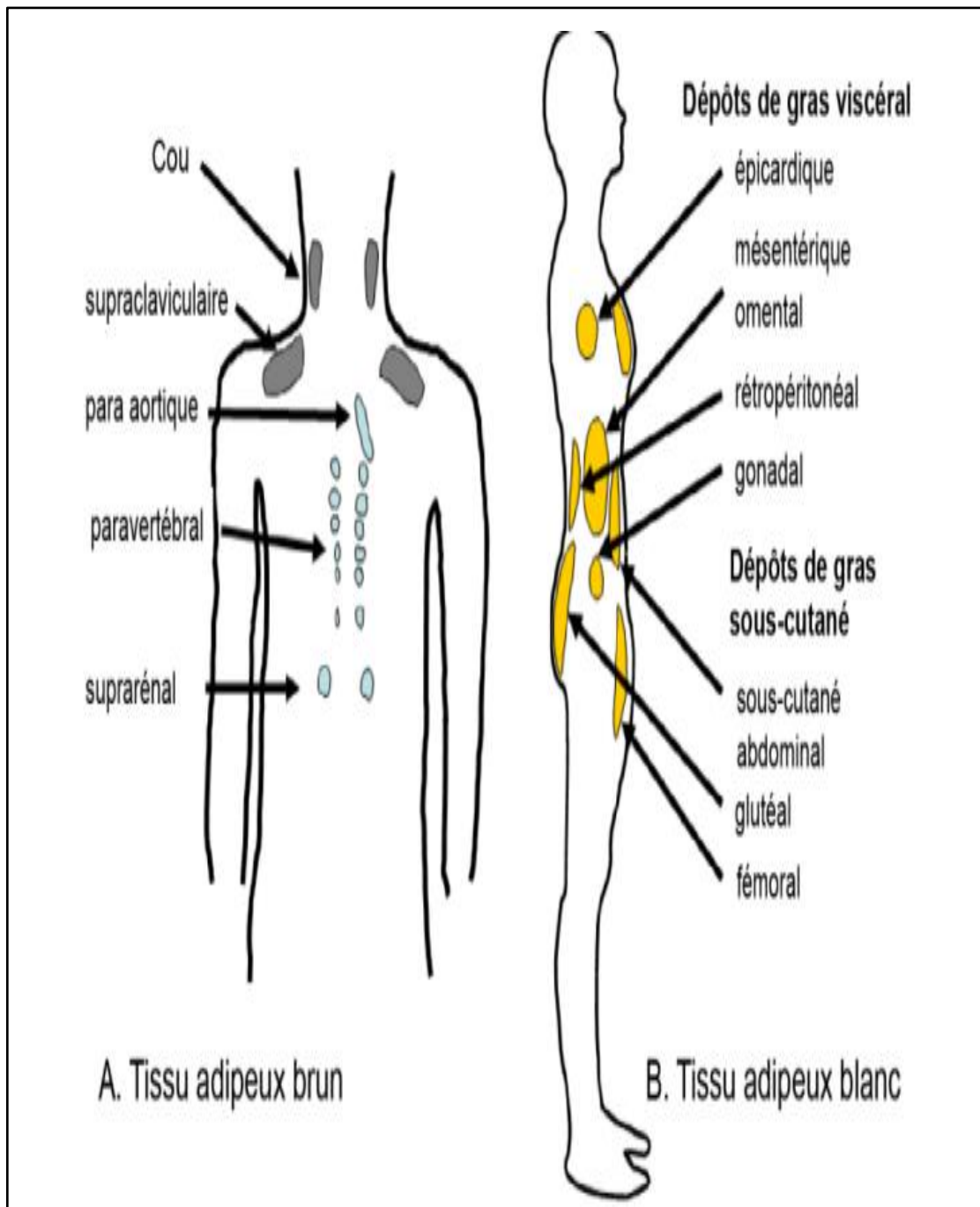


Figure 1 : Localisation du tissu adipeux blanc, brun et beige

(Frigolet & Gutiérrez-Aguilar, 2020).

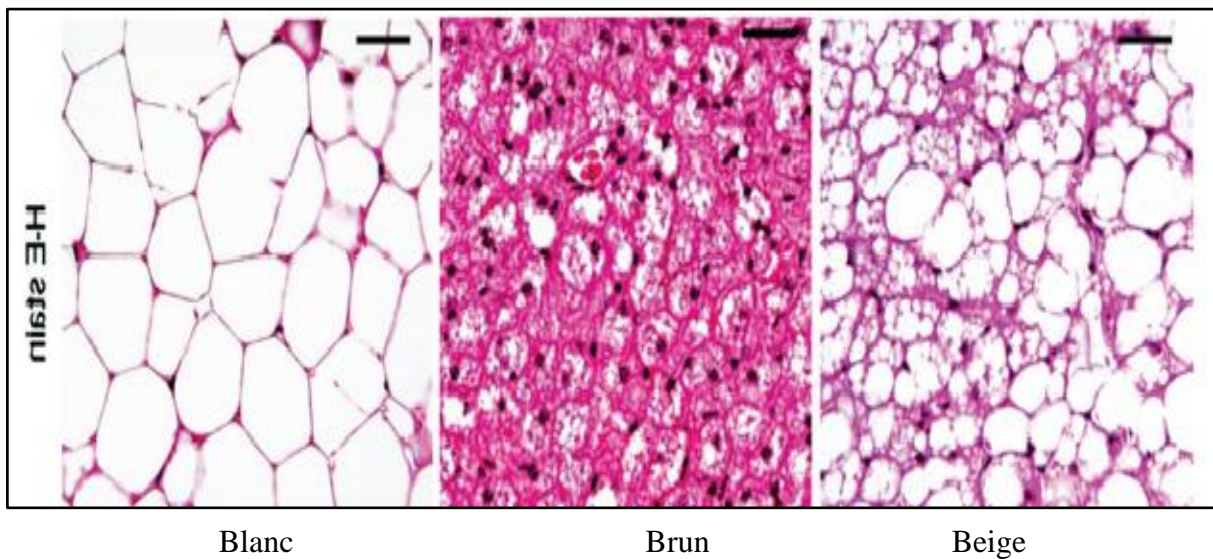


Figure 2 : Adipocytes, tissus de souris C57BL/6 : microscopie légère avec coloration ou immunofluorescence à l'hématoxyline et à l'éosine (Bargut et al., 2017).

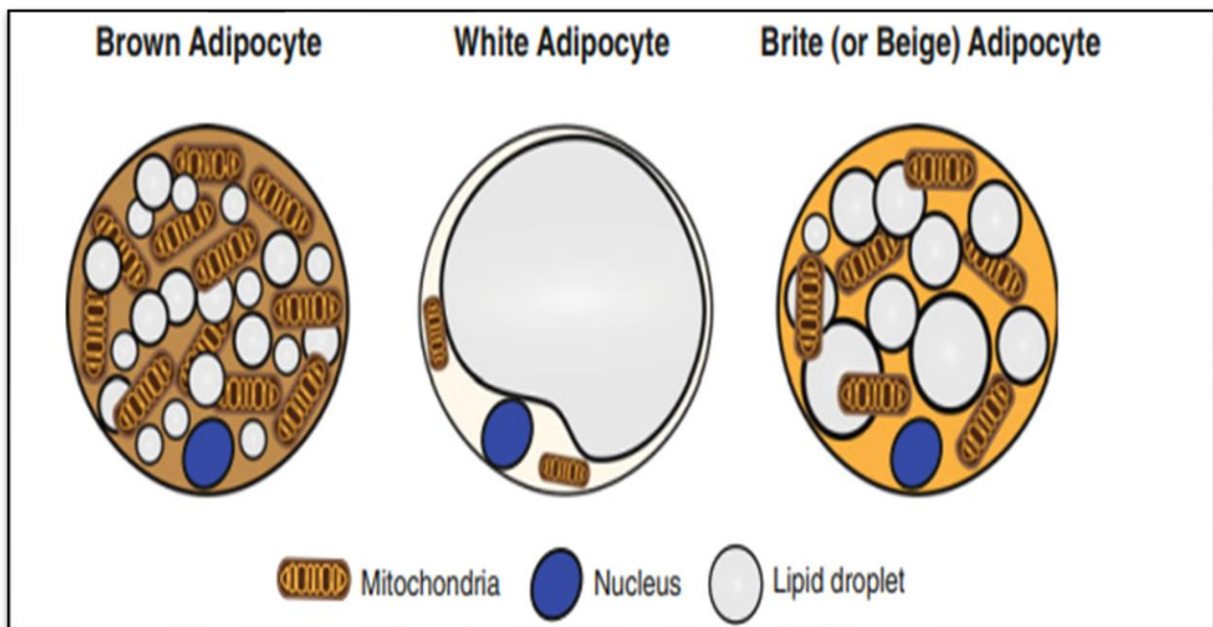


Figure 3 : Caractéristiques générales des adipocytes brun, blanc et beige (Jung et al., 2018).

➤ **Tissu adipeux blanc**

Le tissu adipeux blanc est l'un des plus grands organes du corps. Environ 10% à 20% du poids total chez les adultes maigres est le tissu adipeux blanc, mais chez les personnes obèses, la quantité peut augmenter jusqu'à 40% à 70%. En retirant les excès de lipides et de glucose de la circulation, il protège les autres tissus de l'accumulation pathologique de triglycérides (Heinonen et al., 2020). La fonction du tissu adipeux blanc a d'abord été considérée comme un stockage d'énergie. Ses cellules individuelles comprennent des gouttelettes de lipides solitaires, formées à partir de triglycérides. Mais ce sont ces adipocytes qui agissent aussi comme des cellules sécrétrices endocrines; produisant les cytokines pro- et anti-inflammatoires appelées « adipokines » (Mathew et al., 2018).

➤ **Tissu adipeux brun**

Le tissu adipeux brun est un organe thermogénique qui joue un rôle important dans l'homéostasie de l'énergie humaine. Dès leur activation, les adipocytes du tissu adipeux brun peuvent fonctionner comme un puits d'énergie efficace, brûlant et éliminant les excès de lipides et de glucose (Song et al., 2019). Bien que les adipocytes bruns constituent une petite partie seulement du tissu adipeux, elles se trouvent dans l'ensemble du corps humain dans de nombreuses régions distinctes : la poitrine, la cavité viscérale et la région sous-cutanée. Dans la cavité thoracique, le tissu adipeux brun est localisé au niveau péri-vasculaire (autour de l'aorte, de l'artère carotide commune, des veines cardiaques et de l'artère brachiocéphalique) et le long des tissus évidés (cœur, trachée, poumons et l'œsophage) (Thyagarajan & Foster, 2017). Les adipocytes bruns, plus petits que les adipocytes blancs, contiennent de nombreuses mitochondries ainsi que de multiples petites gouttelettes lipidiques (van Dam et al., 2017).

➤ **Tissu adipeux beige**

Les adipocytes beiges présentent de nombreuses caractéristiques morphologiques et métaboliques communes, y compris des gouttelettes lipidiques multiloculaires, des mitochondries denses (Rui, 2017). Ces adipocytes ont des propriétés thermogéniques et des similitudes avec les adipocytes bruns (Corina-Sosa et al., 2020).

2. Fonctions du tissu adipeux

➤ Thermorégulation

La thermogénèse est un mécanisme de survie essentiel pour la thermorégulation. La thermogénèse obligatoire est suffisante pour maintenir la température corporelle et le

fonctionnement normal du corps lorsque la température ambiante est à la thermoneutralité, qui est d'environ 23 °C pour un homme adulte (Yau & Yen, 2020). Contrairement aux adipocytes blancs, les cellules adipeuses thermogéniques (adipocytes bruns et beiges) abritent des mitochondries ayant la capacité distincte d'oxyder rapidement les acides gras à des taux extraordinaires (Chouchani & Kajimura, 2019).

➤ Stockage d'énergie

En tant qu'organe de stockage d'énergie, les tissus adipeux stockent les triglycérides (TG) et libèrent des acides gras par lipogénèse et lipolyse, respectivement. De façon systématique, l'alimentation stimule la voie lipogénique et le stockage des TG dans le tissu adipeux, tandis que le jeûne induit l'activation de la voie lipolytique et favorise la dégradation des TG et la libération d'acides gras à partir du tissu adipeux (Luo & Liu, 2016).

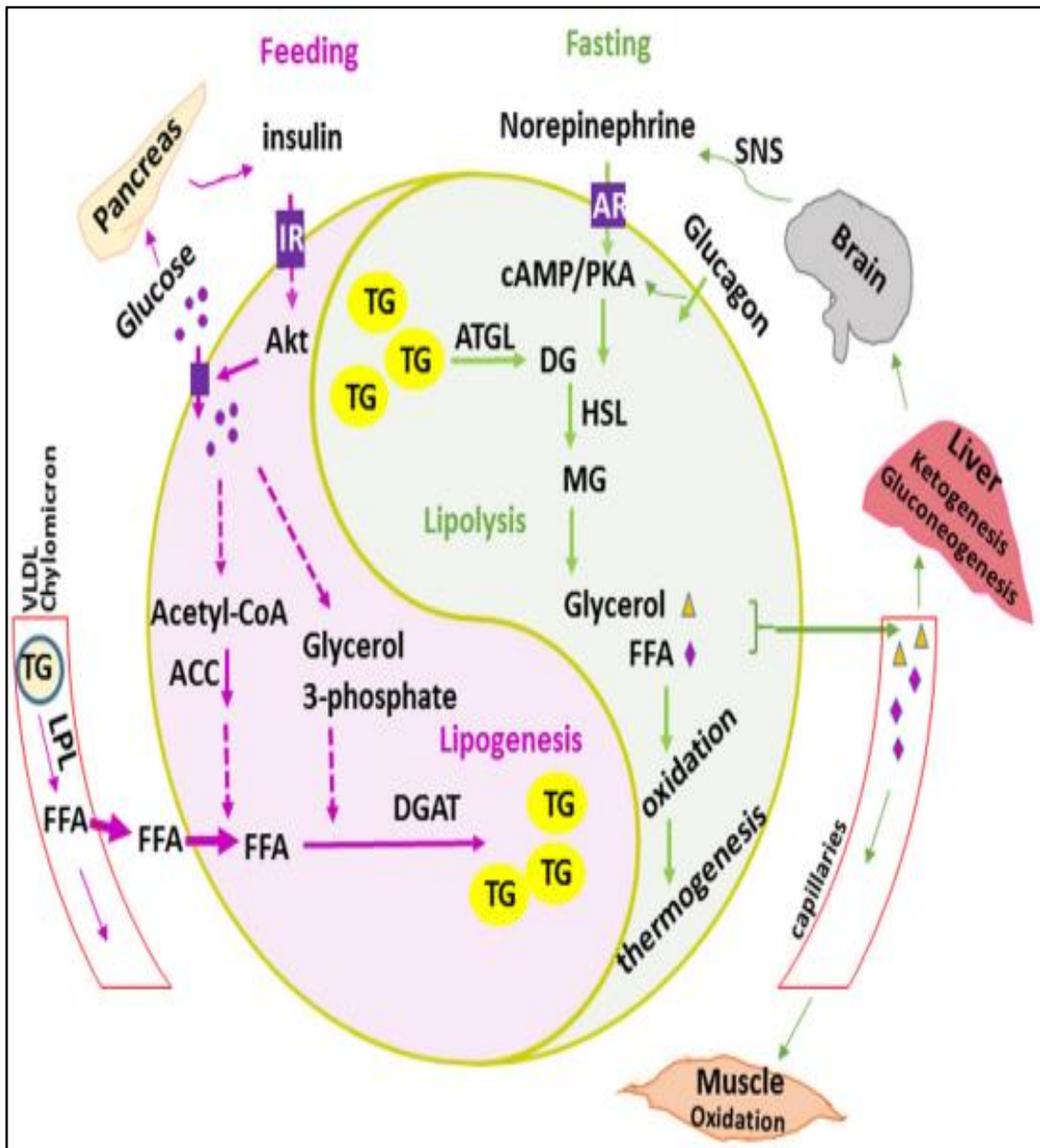
La lipogénèse est le processus qui englobe la synthèse d'acides gras (AG) à partir de l'acétylcoenzyme A (acétyl-CoA) et de la biosynthèse des TG. Le glucose fournit son propre métabolite acétyl-CoA comme substrat pour la synthèse de novo des AG, induit l'expression de l'acétyl-CoA carboxylase, l'enzyme limitant le taux de lipogénèse et stimule la libération de l'insuline pancréatique qui favorise la lipogénèse. Les AG utilisés pour la biosynthèse des TG dans les adipocytes proviennent en fait principalement de la circulation, tandis que le glucose fournit du glycérol pour l'estérification des acides gras absorbés par les TG circulants dans les chylomicrons et les lipoprotéines de très faible densité. La lipoprotéine lipase est sécrétée à partir des adipocytes, passe dans la lumière des capillaires du tissu adipeux et libère les AG des TG circulants. Au cours des processus d'estérification séquentielle des AG, le diacylglycérol acyltransférase catalyse l'étape finale et critique de la voie de synthèse des TG et joue un rôle important dans le dépôt lipidique dans les adipocytes (Luo & Liu, 2016).

Du côté opposé de la lipogénèse se trouve la machinerie cellulaire pour la libération et l'oxydation des AG. Le mode dominant de libération d'acides gras libres (AGL) dans les adipocytes est la lipolyse protéine kinase A (PKA) dépendante qui est déclenchée par le jeûne ou l'exposition au froid par libération accrue de norépinephrine à partir du système nerveux central. Le stimulus froid engage les thermorécepteurs sensibles au froid qui transmettent les signaux afférant à l'hypothalamus et au tronc cérébral, conduisant à la libération de la norépinephrine des nerfs sympathique post-ganglionnaires qui innervent les adipocytes, la norépinephrine agit sur les adrénorécepteurs de la membrane plasmique des adipocytes, ce qui entraîne finalement la libération d'acides gras libres à partir des triglycérides stockés. Les effets

les mieux caractérisés de cette cascade sont les récepteurs β -adrénergique qui augmentent l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) intra cellulaire pour entraîner la phosphorylation des lipases dans l'adipocyte PKA dépendante. L'hydrolyse séquentielle de tryaglycerol par les lipases critiques y compris l'adipose triglycérade lipase (ATGL), la lipase hormonosensible et au monoacylglycérol lipase, facilite la conversion des triglycérides en diacylglycérols, monoacylglycérol et finalement libéré le glycérol et les AG libres (Chouchani & Kajimura, 2019).

Après la libération, le devenir des AGL dépend des types de cellules graisseuses. A partir d'adipocytes blancs, les AG libérés pénètrent dans la circulation sanguine et fournissent aux tissus périphériques des équivalents réducteurs pour la respiration mitochondriale. En revanche, les adipocytes bruns et beiges thermogéniques peuvent utiliser des acides gras libérés proximaux pour favoriser la respiration (Chouchani & Kajimura, 2019).

La lipogenèse est un processus par lequel les glucides sont convertis en AG, elle favorise la biosynthèse de TG et l'expansion des gouttelettes lipidiques dans les adipocytes. La lipolyse, de manière opposée, représente la décomposition des TG en AGL et en glycérol qui peuvent être oxydés ou libérés. L'absorption des AGL circulants par le foie, les muscles et d'autres tissus est une voie principale de mobilisation des lipides. Les voies lipogéniques et lipolytiques sont sensibles à la nutrition ainsi qu'aux hormones telles que l'insuline, la norépinéphrine et le glucagon. Ainsi, une régulation subtile de la lipogenèse et de la lipolyse est nécessaire pour l'homéostasie d'énergie systémique et la sensibilité à l'insuline (Luo & Liu, 2016) (**Figure 4**).



AR : récepteur adrénergique ; AMPc : l'adénosine monophosphate cyclique ; IR : récepteur d'insuline ; PK : protéine kinase A ; FFA : Free fatty acids, acides gras libres ; TG : Triglycérides ; LP : lipoprotéine lipase ; DGAT : diacylglycérol acyltransférase ; ATGL : adipose triglycéride lipase.

Figure 4 : Métabolisme et mobilisation des lipides contrôlés par le tissu adipeux

(Luo & Liu, 2016).

➤ Le tissu adipeux comme organe endocrinien

Le tissu adipeux s'est depuis révélé être un organe endocrinien actif, excrétant des hormones et des cytokines, avec des rôles physiologiques importants (Lundbom, 2018). Les adipocytes blancs produisent de nombreux signaux endocriniens, paracrines et neuroendocriniens par la production d'adipokines. Les nombres et les fonctions des adipokines continuent d'évoluer et comprennent la leptine, l'adiponectine, la résistine, la chémérine et la protéine de liaison du rétinol 4 (Mathew et al., 2018). Les adipokines sont définies comme les cytokines sécrétées par le tissu adipeux. La leptine a été la première adipokine découverte en 1994, suivie du clonage de l'adiponectine en 1995.

La leptine et l'adiponectine sont les principales adipokines sécrétées à partir des adipocytes, connues sous le nom d'hormones adipocyte, et jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique (Kahn et al., 2019).

• L'adiponectine :

C'est un membre de la famille du complément 1q, est une adipokine de 30 kDa qui exerce de multiples effets bénéfiques, notamment un effet sensibilisant à l'insuline, une protection cardiovasculaire et un anti-inflammatoire (Luo & Liu, 2016). Elle existe dans les complexes monomériques et multimériques de poids moléculaire faible et élevé, régulés par la quantité de tissu adipeux et des facteurs environnementaux, en particulier l'alimentation (Mathew et al., 2018).

Les taux d'adiponectine sont plus faibles chez les personnes obèses et plus élevés chez les femmes que chez les hommes. Ses récepteurs primaires sont l'AdipoR1 et l'AdipoR2, qui sont tous deux exprimés de façon différentielle en fonction des tissus (Mathew et al., 2018).

Le foie est un tissu cible primaire de l'adiponectine, et l'action de l'adiponectine dans le foie contribue principalement à son effet de sensibilisation à l'insuline. Il a été démontré que l'adiponectine active la protéine kinase activée par l'AMP (AMPK) et réduit l'expression des enzymes de la néoglucogenèse comme la phosphoénolpyruvate carboxylase et le glucose-6-phosphatase, conduisant à la suppression de la néoglucogenèse. En outre, l'adiponectine exerce également ses effets de sensibilisation à l'insuline en modulant les actions biologiques des facteurs de croissance tels que le facteur de croissance dérivé des plaquettes, le facteur de croissance fibroblastique et le facteur de croissance épidermique liant l'héparine (Luo & Liu, 2016).

- La leptine :

La leptine est une hormone de satiété de 16 kDa codé par le gène obésité, elle régule l'équilibre énergétique en inhibant la faim. L'effet satiété de la leptine est obtenu en passant la barrière hémato-encéphalique et en ciblant l'hypothalamus, un centre primaire de la faim qui régule l'apport alimentaire et le poids corporel pour réguler la masse des tissus adipeux en diminuant l'apport alimentaire et en modulant le métabolisme du glucose et des graisses (Luo & Liu, 2016). Identifiée en 1994, la leptine est une protéine principalement produite par les adipocytes matures. Elle signale à travers l'isoforme long du récepteur de la leptine et exerce la majorité de ses effets agissant sur le cerveau. Ses niveaux de circulation reflètent l'état de remplissage des dépôts de tissus adipeux et sont donc directement liés aux réserves d'énergie à long terme de l'organisme (Funcke & Scherer, 2019). Le taux de production de la leptine d'une personne est lié à l'adiposité, mais une grande partie de la variabilité de la concentration plasmatique de leptine est indépendante au pourcentage de graisse corporelle. Les individus obèses font une hyperleptinémie; cependant leur cerveau ne peut généralement pas détecter leur leptine, ce qui entraîne un état appelé « leptino-résistance » (Shimabukuro, 2017).

La leptine régule la dépense énergétique et l'apport alimentaire en communiquant avec le système nerveux central. Les niveaux de leptine circulants reflètent avec précision la quantité de lipides dans un large éventail de tissus adipeux. Malgré l'augmentation des taux de leptine dans l'obésité, une forte teneur en graisses alimentaires modifie le point de consigne de l'action de leptine. La leptine et l'insuline préviennent l'obésité en maintenant un équilibre énergétique. Des taux élevés d'insuline et de leptine dans le liquide céphalorachidien des personnes obèses indiquent un état chronique d'insuline centrale et de résistance à la leptine, on parle alors de leptino-insulino-résistance (Engin, 2017).

Chez les individus maigres sensibles à la leptine, cette dernière limite la biosynthèse et la sécrétion de l'insuline dans les cellules β pancréatiques et une insuline plus faible minimise la sécrétion de leptine et régule la lipolyse du tissu adipeux via la lipase hormonosensible. La leptine maintient la sensibilité hépatique à l'insuline via la branche hépatique du nerf vague et augmente l'absorption du glucose dans le muscle squelettique, le cœur et le tissu adipeux brun via le système nerveux sympathique.

Chez les personnes obèses résistantes à la leptine, les effets de la leptine, bien que ses taux plasmatiques soient augmentés, est diminué dans l'hypothalamus. L'insuffisance de la signalisation de la leptine provoque un hyperinsulinisme dans les cellules β pancréatiques, ce

qui conduit à une altération de la sécrétion d'insuline induisant le diabète sucré. La résistance à la leptine augmente la production de celle-ci dans le tissu adipeux blanc, mais peut-ne pas abolir les graisses via la lipase hormonosensible. Combinée aux mécanismes ci-dessus, la résistance à la leptine stimule la disposition des graisses ectopiques dans le foie et le muscle squelettique provoquant une résistance à l'insuline et une inflammation (Shimabukuro, 2017) (**Figure 5**).

En plus de la leptine et de l'adiponectine, le tissu adipeux produit un certain nombre d'autres hormones adipocytes peptidiques liées à la résistance à l'insuline et au syndrome métabolique (Luo & Liu, 2016). Les adipokines, les cytokines dérivées du tissu adipeux, agissent pour réguler la sensibilité à l'insuline, l'inflammation, la fonction cardiovasculaire, le comportement et la croissance cellulaire, entraînant le développement de maladies métaboliques induites par l'obésité (Luo & Liu, 2016) (**Figure 6**).

- L'omentine :

Décrite initialement comme une adipokine sécrétée par le tissu adipeux blanc omentale, il est maintenant généralement admis que l'omentine est également exprimée dans d'autres dépôts du tissu adipeux blanc tels que la graisse épicaudique, et qu'elle dérive spécifiquement de la fraction vasculaire stromale du tissu adipeux blanc. L'omentine est une hormone endocrinienne qui circule dans le sang. Les taux d'omentine sont réduits chez les sujets obèses et diabétiques. Les chercheurs sont amenés à spéculer que l'omentine pourrait être impliquée dans l'homéostasie du glucose. En effet, des études utilisant des modèles *in vitro* ont montré que l'omentine améliore l'absorption du glucose stimulé par l'insuline dans les adipocytes humains en activant les voies de signalisation de la protéine kinase B.

Il a été démontré que les taux d'omentine augmentent graduellement en réponse à la perte de poids. D'autres études suggèrent que l'omentine a des propriétés anti-inflammatoires. L'omentine émousse l'expression des cytokines dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses vasculaires, les macrophages, les cardiomyocytes et le tissu adipeux lui-même et est associé négativement à des marqueurs inflammatoires systémiques comme le facteur de nécrose tumorale et l'interleukine 6. Ainsi, l'omentine est considérée comme un biomarqueur de la santé métabolique qui peut avoir pour fonction d'atténuer les effets des cytokines liées à l'obésité (Chait & den Hartigh, 2020).

- La résistine :

La résistine est un polypeptide qui est sécrété par le tissu adipeux obèse. Elle a été décrite

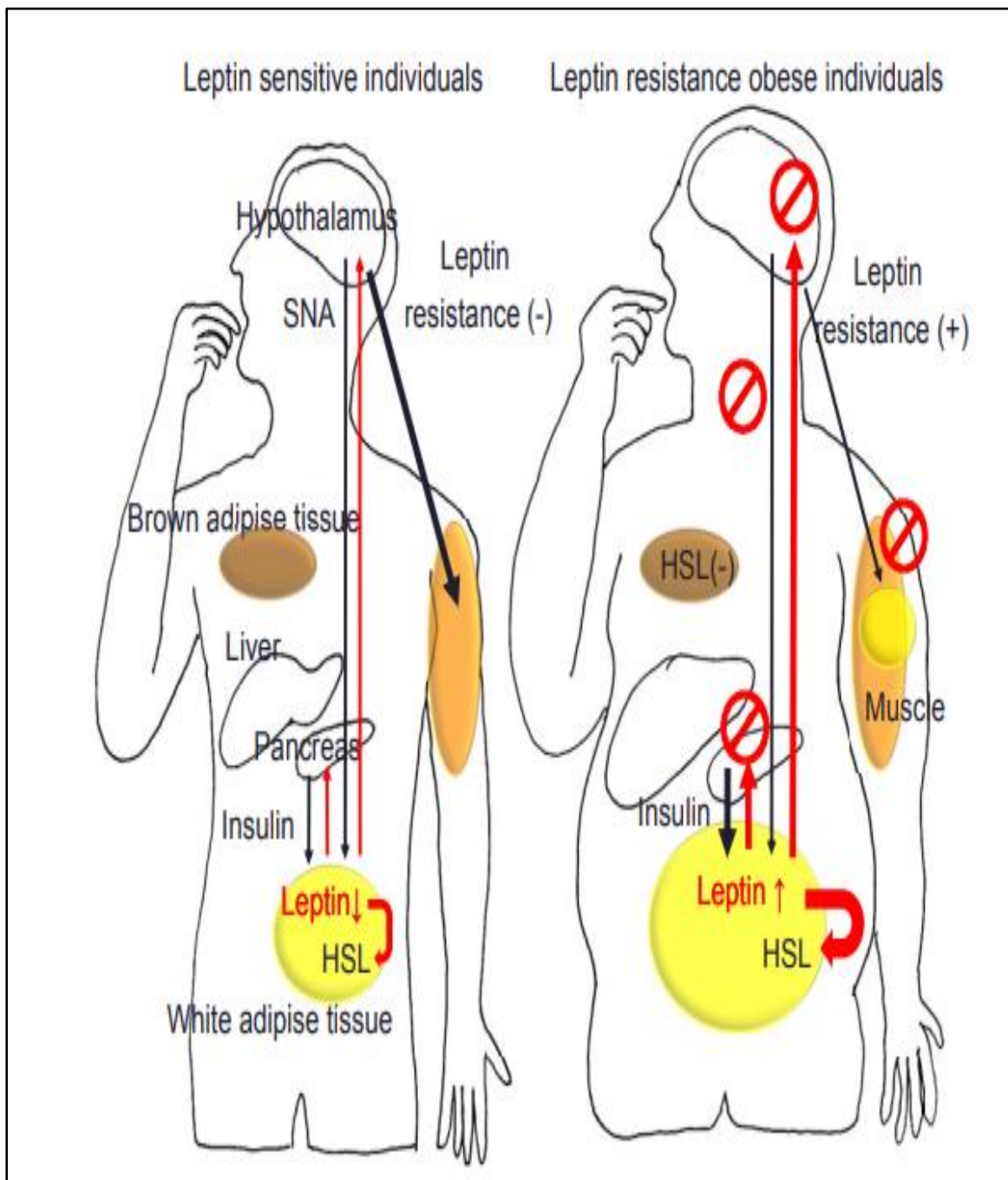
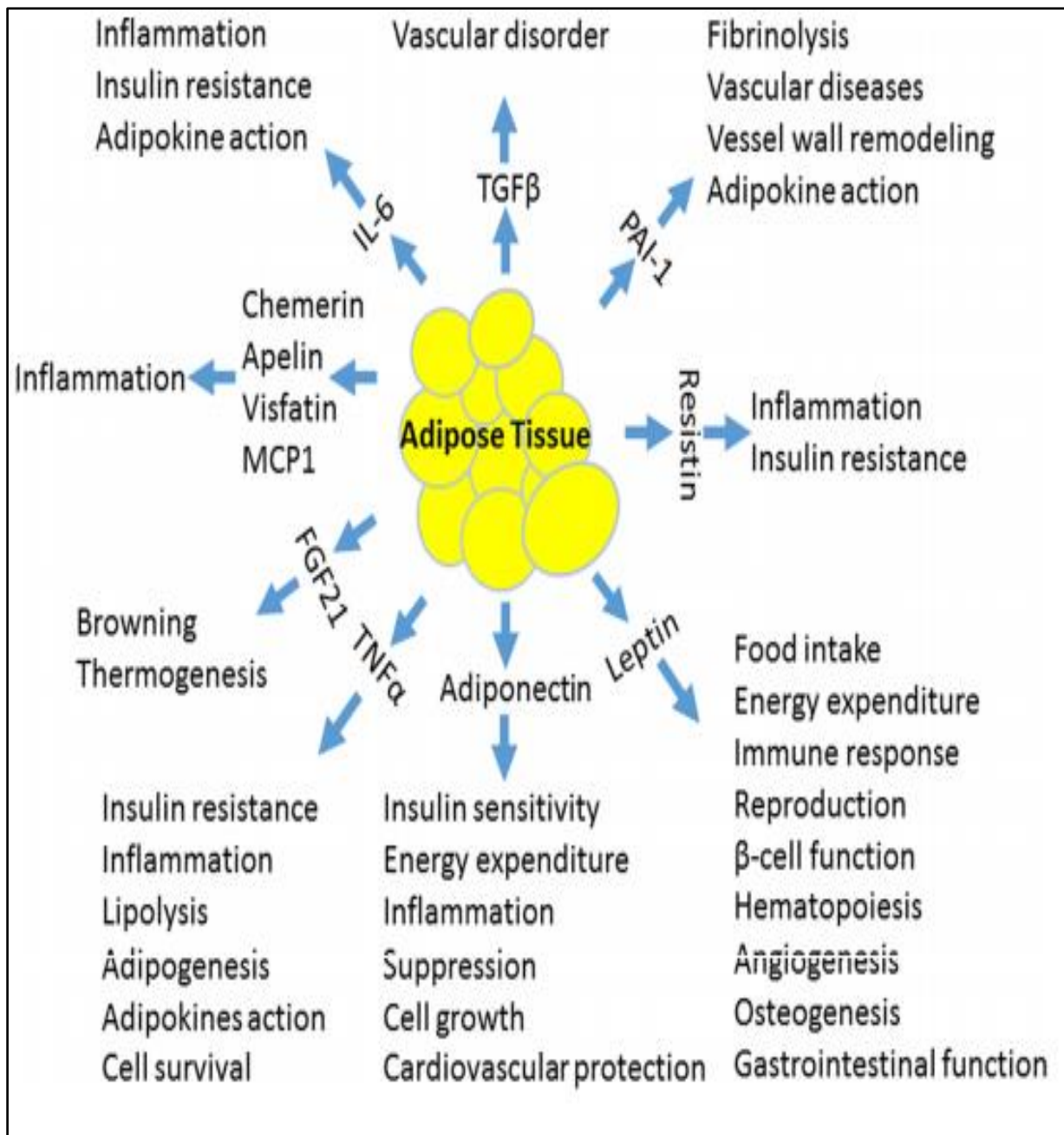


Figure 5 : Signaux de leptine et lipolyse du tissu adipeux blanc chez le maigre sensible à la leptine, et résistance à la leptine chez les individus obèses (Shimabukuro, 2017).



ASP : protéine de simulation de l'acylating ; FGF21 : facteur de croissance de fibroblaste 21 ; IL6 : interleukine 6 ; MCP1 : protéine chimiothérapeutique monocyte 1 ; PAI1 : inhibiteur de l'activateur de plasminogène 1 ; TNFα : facteur de nécrose tumorale alpha.

Figure 6 : Les fonctions physiologiques des adipokines (Luo & Liu, 2016).

à l'origine comme une hormone spécifique des adipocytes, mais on pense désormais qu'elle provient des macrophages résidant dans le tissu adipeux enflammé des souris et à partir de monocytes circulants et de macrophages tissulaires chez l'homme. La résistine est ainsi nommée en raison de sa capacité de "résister", ou d'interférer avec l'action de l'insuline, basé sur des études initiales dans des modèles de souris. La preuve en est fournie par une première étude dans laquelle il a été observé que les taux plasmatiques de résistine sont élevés dans un modèle de souris obèse induit par le régime alimentaire, que le blocage de l'action de la résistine à l'aide d'un anticorps neutralisant améliore la sensibilité à l'insuline, et que l'administration de résistine recombinante à des souris saines favorise la résistance à l'insuline. Il a été démontré que les taux plasmatiques de résistine augmentent chez les modèles animaux et les humains obèses. De plus, la résistine est considérée comme un participant actif dans la propagation des réponses inflammatoires. La résistine peut réguler à la hausse les cytokines inflammatoires telles que TNF- α et Il-6 dans les monocytes et les macrophages d'une manière dépendante du NF- κ B et est positivement associée aux marqueurs inflammatoires circulants tels que la protéine C-réactive et le facteur de nécrose tumoral (Chait & den Hartigh, 2020).

- La visfatine :

La visfatine, initialement identifiée comme un facteur de renforcement des colonies de cellules pré-B, elle est l'une des principales adipocytokines et molécules pro-inflammatoires (Ezzati-Mobaser et al., 2020) sécrétée par le tissu adipeux viscéral, d'où son nom, et par le tissu adipeux périvasculaire, bien que chez l'homme, on pense que c'est le macrophage qui est la plus grande source de visfatine, contrairement aux adipocytes chez les rongeurs. La visfatine plasmatique est très élevée dans l'obésité (Saxton et al., 2019).

- Facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) :

FGF21 est une hormone endocrinienne qui intervient dans la régulation des lipides, du glucose et l'homéostasie énergétique. Le FGF21 a reçu beaucoup d'attention pour ses effets de sensibilisation à l'insuline et de perte de poids lorsqu'il est administré pharmacologiquement. Le foie est la principale source de FGF21 circulant, induit par des conditions de stress métabolique telles que le jeûne, le régime cétogène, la restriction protéique et la chirurgie bariatrique, tandis que le cerveau et le tissu adipeux sont les principales cibles du FGF21. D'autres tissus sécrètent également du FGF21, y compris le pancréas et le muscle squelettique. Cependant, dans certaines conditions métaboliques telles que l'obésité, le tissu adipeux blanc et

brun peuvent également produire du FGF21. Plusieurs études démontrent que l'indice de masse corporelle et l'adiposité sont en corrélation positive avec les concentrations de FGF21 circulantes chez les souris et les humains. Il est clair que les niveaux de FGF21 deviennent élevés lorsque l'obésité se développe chez les souris et les humains, et qu'ils sont positivement corrélés avec l'indice de masse corporelle, l'adiposité et les niveaux d'expression du FGF21 dans le tissu adipeux (Chait & den Hartigh, 2020).

3. L'obésité

L'obésité viscérale est associée au développement de maladies métaboliques chroniques, notamment la résistance à l'insuline, le diabète de type 2 et les maladies cardiovasculaires. Le mécanisme reliant l'obésité à ces comorbidités n'a pas été entièrement élucidé. Cependant, un corpus croissant de connaissances suggère une convergence possible d'un état inflammatoire, qui se traduit par une inflammation chronique et un stress oxydatif localisé dans un tissu adipeux. L'inflammation des tissus adipeux joue un rôle crucial dans la promulgation de complications métaboliques liées à l'obésité, y compris le développement d'une résistance à l'insuline (Dludla et al., 2018) (**Figure 8**).

Par rapport aux sujets maigres métaboliquement sains, les personnes atteintes de l'obésité métaboliquement saine présentent une adiposité et un indice de masse corporelle accrus, mais une inflammation systémique réduite et une sensibilité à l'insuline conservée, ce qui les définit comme ne présentant pas de syndrome métabolique. Les sujets atteints d'obésité métaboliquement saine présentent des niveaux élevés de tissu adipeux blanc sous-cutané, sans accumulation excessive de graisse viscérale. Leur profil d'adipokines est similaire à celui des sujets maigres, mais avec une augmentation de la leptine, de la résistine et du FGF21, et une diminution de l'adiponectine, ce qui limite leur risque de développer un diabète de type 2 et des maladies cardiovasculaires à court terme (Chait & den Hartigh, 2020) (**Figure 9**).

En revanche, les personnes atteintes d'obésité métaboliquement malsaine présentent une résistance élevée à l'insuline et une inflammation systémique en plus d'une augmentation de l'adiposité et de l'indice de masse corporelle par rapport aux témoins maigres, ce qui contribue à un syndrome métabolique. Les individus atteints d'obésité métaboliquement malsaine ont un excès de tissu adipeux sous-cutané et intra-abdominal, avec une augmentation de la graisse hépatique et de la graisse distribuée dans d'autres organes viscéraux. Il en résulte un profil d'adipokines dysfonctionnel, caractérisé par une réduction de l'adiponectine et de l'omentine,

avec une augmentation de la leptine, de la résistine, du FGF21 et des cytokines par rapport aux témoins maigres. Ainsi, les sujets atteints d'obésité métaboliquement malsaine sont à risque pour le développement du diabète de type 2 et de maladies cardiovasculaires (Chait & den Hartigh, 2020).

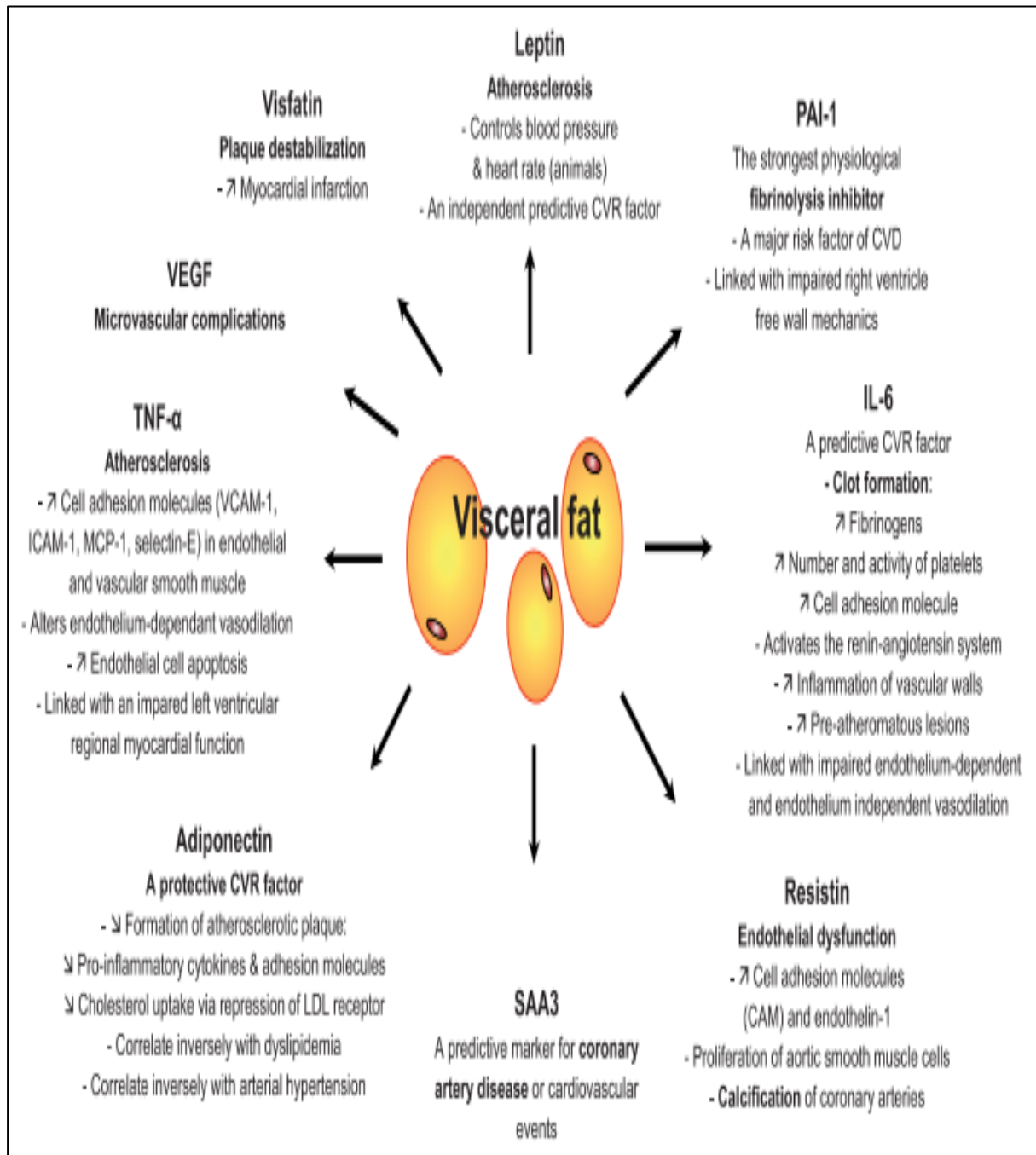


Figure 7 : Risque cardiovasculaire des adipokines (Dutheil et al., 2018)

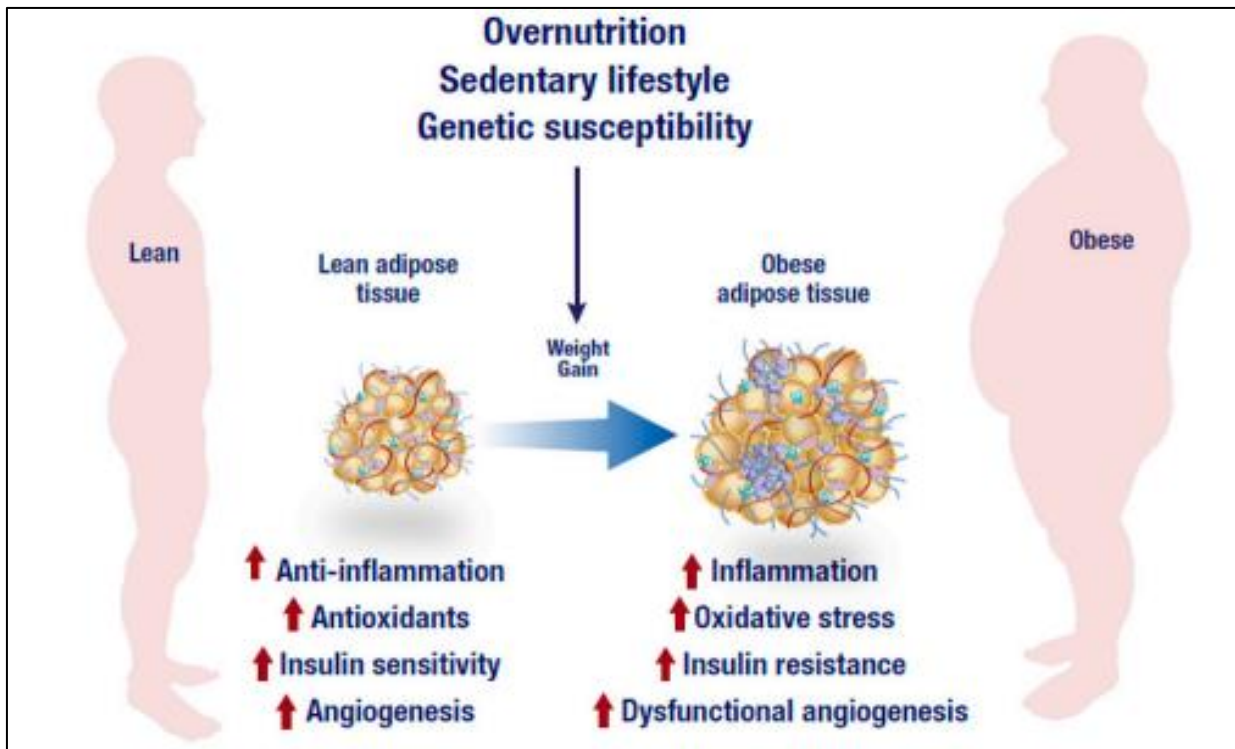


Figure 8 : La surnutrition, la sédentarité et la sensibilité génétique sont les principaux facteurs associés au développement de l'obésité (Dludla et al., 2018).

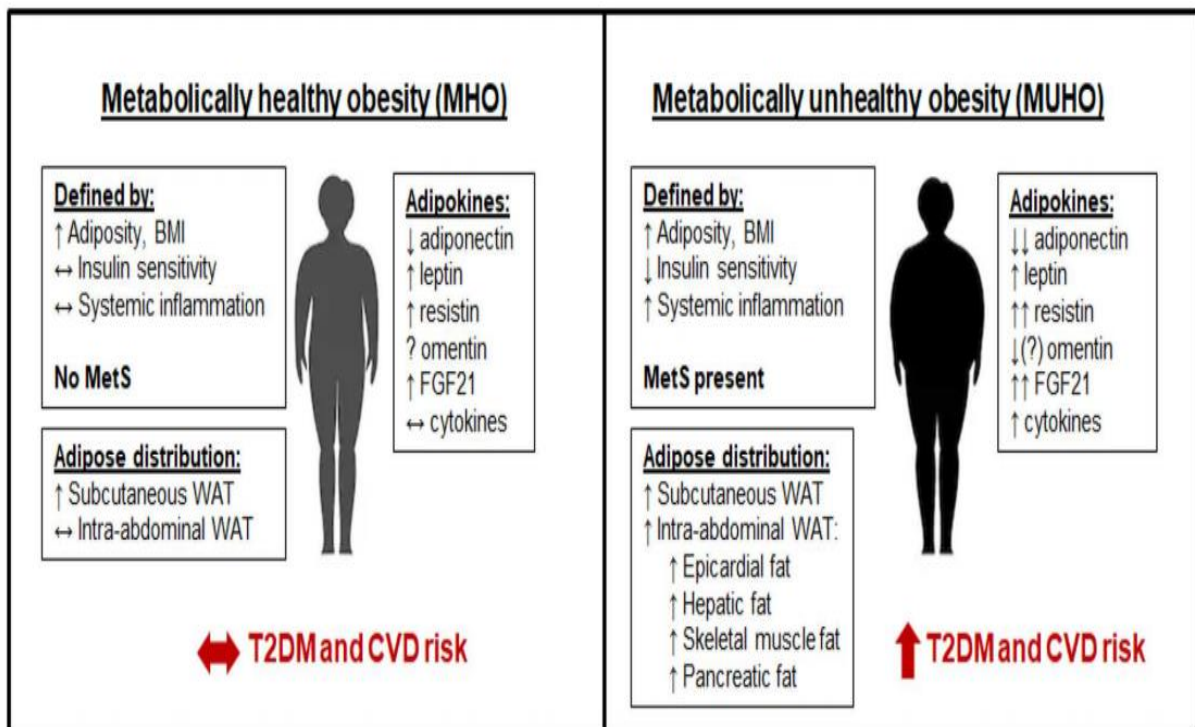


Figure 9 : Obésité métaboliquement saine et obésité métaboliquement malsaine (Chait & den Hartigh, 2020).

**Partie 3 : Etudes *in vitro* des
activités biologiques des polyphénols
sur le tissu adipeux**

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, nous allons citer les effets biologiques des polyphénols sur le tissu adipeux (Serreli & Deiana, 2019).

✚ **Le resvératrol** : La phytoalexine polyphénolique 3,5,4'-trihydroxy-trans-stilbène, mieux connue sous son nom trivial de resvératrol, peut être trouvée dans de nombreuses plantes, telles que l'hellébore blanc (*Veratrum grandiflorum*), le mûrier (*Morus rubra*), l'arachide (*Arachis hypogaea*), et le raisin (*Vitis vinifera*) (Li, Xia, et al., 2019).

Le resvératrol a plusieurs effets biologiques positifs sur l'organisme en particulier sur le tissu adipeux. Plusieurs études montrent qu'il existe une relation importante entre le resvératrol et l'AMPK, Le coactivateur du récepteur activé par prolifération des peroxyosomes-1 alpha (PGC-1 α) et la sirtuine1 (SIRT1) qui jouent un rôle dans la physiologie du tissu adipeux. Le resvératrol augmente la concentration de l'AMPc en inhibant la phosphodiesterase qui dégrade l'AMPc. Une fois sa concentration augmentée, l'AMPc active à son tour l'AMPK une enzyme qui intervient dans la régulation de l'homéostasie de l'énergie cellulaire, l'AMPK se lie alors au promoteur de PGC-1 α , un coactivateur transcriptionnel et un régulateur de biogénèse mitochondriale et de fonction. Le resvératrol active indirectement la SIRT1 qui est une désacétylase (Silvester et al., 2019), (Price et al., 2012), (Wang et al., 2014), (Pacholec et al., 2010).

Par ailleurs, Plusieurs chercheurs ont découvert la propriété anti-adipogénique du resvératrol, il inhibe l'adipogénèse en modulant les gènes de transcription du récepteur γ activé par les proliférateurs de peroxyosomes (PPAR γ), protéine de liaison à l'activateur β (C/EBP β), protéine de liaison à l'activateur α (C/EBP α) et protéine liant les acides gras 4 (FABP4) et prévient l'accumulation de TG en améliorant l'expression de la SIRT1, qui est une cible moléculaire importante régulant le métabolisme de l'énergie cellulaire et l'homéostasie mitochondriale dans les adipocytes 3T3-L1. Une autre étude a suggéré qu'à des concentrations précises, le resvératrol inhibe également la différenciation pré-adipocytaire de manière dose dépendante avec une suppression concomitante de l'expression du PPAR γ , C/EBP α , de la FABP4 et d'autres protéines de biomarqueur (comme AMPK, SIRT1, forkhead box protein O1 (FOXO1)) pour les adipocytes. La régulation de l'expression PPAR γ et C/EBP α est attribuée à l'activation de l'AMPK par le resvératrol et de la SIRT1, cette dernière désactive et active FOXO1, une protéine qui se lie aux sites promoteurs du PPAR γ et empêche en outre sa

transcription (Mongioi et al., 2021), (Zhao et al., 2017), (Wang et al., 2014), (Kang et al., 2012). Le resvératrol stimule la déacétylase SIRT1, qui à son tour inhibe l'adipogenèse et la différenciation des adipocytes. SIRT1 active PGC-1 α , déclenchant ainsi l'activité mitochondriale et la glucogénèse, et inhibant la glycolyse dans le foie. Le Resvératrol augmente également l'activité de AMPK, qui entrave l'adipogenèse (Mongioi et al., 2021) (**Figure 10**).

De plus, le resvératrol inhibe la lipogenèse par un mécanisme d'activation d'AMPK, qui a son tour inactive l'acétyl coA carboxylase, le resvératrol diminue également l'accumulation des TG par l'intermédiaire de l'activation d'AMPK (Izdebska et al., 2018), (Baile et al., 2011), (Chen et al., 2011). Les chercheurs ont décelé un autre effet du resvératrol sur la lipolyse ; celui-ci stimule la lipolyse dans les adipocytes, en dégradant les TG en AGL par l'enzyme ATGL. et donc le resvératrol régule la lipogenèse et la lipolyse. Pour conclure le resvératrol peut être un candidat thérapeutique potentiel pour la prévention et le traitement contre l'obésité et les maladies métaboliques (Gomez-Zorita et al., 2017), (Lasa et al., 2012), (Baile et al., 2011).

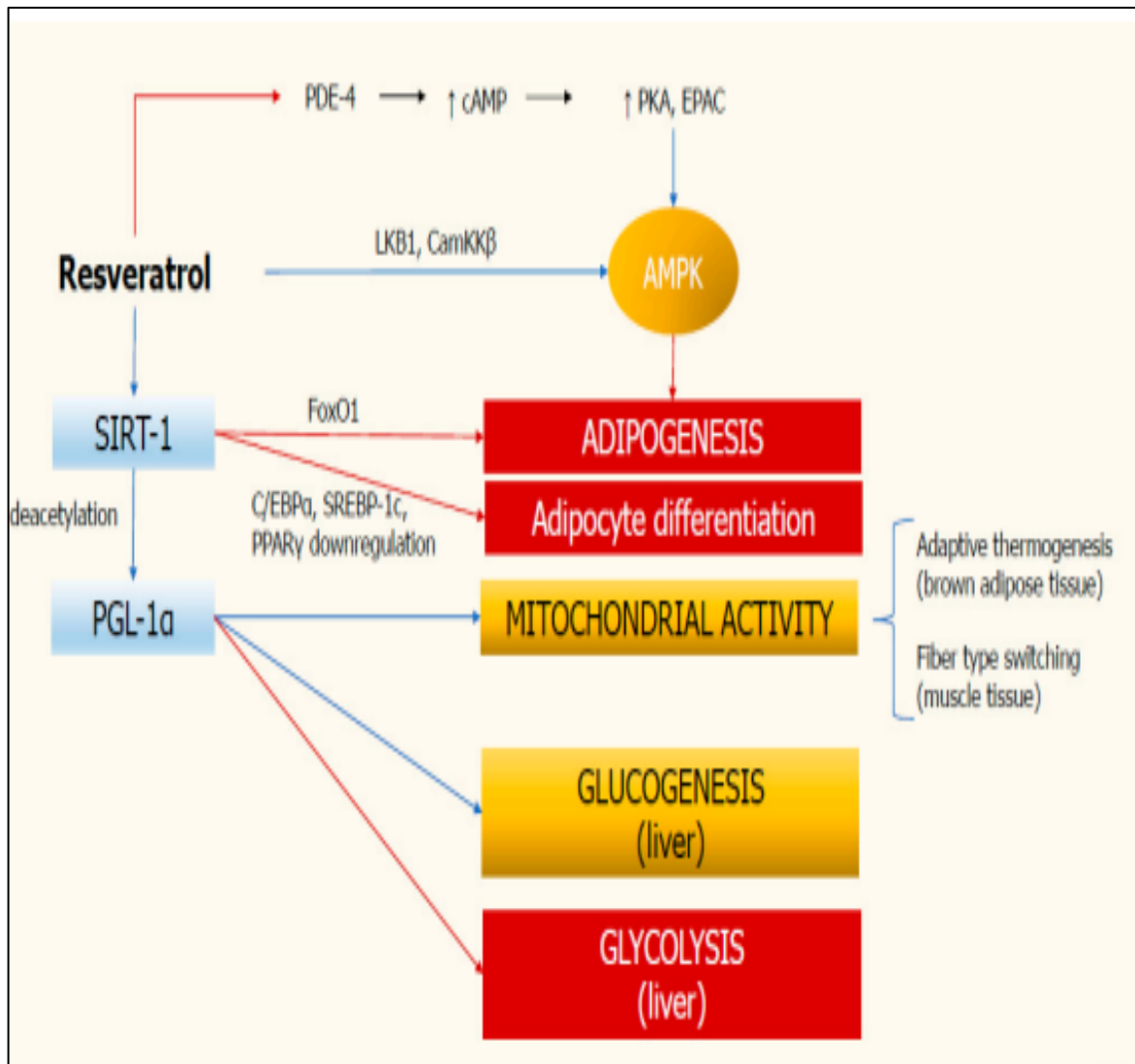
Une autre étude a démontré que le resvératrol réduit la synthèse des lipides dans le foie du rat et les adipocytes 3T3-L1. Il augmente la lipolyse et réduit la lipogenèse, contribuant à réduire l'accumulation de lipides *in vitro*. En outre, le resvératrol peut diminuer la dose de viabilité cellulaire dépendante et induire l'apoptose (Baile et al., 2011) (**Figure 11**).

Le resvératrol est aussi connu pour son pouvoir anti-inflammatoire sur l'obésité qui est considérée actuellement comme un état inflammatoire chronique de bas grade se caractérisant par une infiltration intensifiée de macrophages dans les tissus adipeux des obèses. L'adipocyte lui-même fait partie intégrante du développement de l'inflammation induite par l'obésité car il peut produire des cytokines pro-inflammatoires (Kang et al., 2010).

Plusieurs études ont révélé que le resvératrol inhibe la production des TNF- α , IL-6 et l'expression des gènes dans les macrophages. Le resvératrol réduit l'activation du NF- κ B et la libération d'IL-6 et TNF- α dans les macrophages RAW264.7 et les cellules 3T3-L1. Il est capable d'atténuer l'expression et la sécrétion des gènes de la protéine-1 du facteur chimiotactique des monocytes (MCP-1) induits par le TNF- α dans l'adipocyte 3T3-L1. Les effets ont été médiés en réprimant directement l'activité de liaison NF- κ B, ainsi qu'en inhibant indirectement l'activité de transcription dépendante de NF- κ B par activation de SIRT1. Le resvératrol inhibe l'expression de l'IL-8, de l'IL-6 et de la leptine dans les adipocytes humains hypoxiques. D'autres données suggèrent que le resvératrol protège les cellules contre les augmentations induites par le TNF- α des adipokines inflammatoires. Par ailleurs, le resvératrol

jouerait un rôle dans la sécrétion des adipokines comme la visfatine, initialement identifiée comme facteur de croissance des cellules B précoces, qui est produite par la graisse viscérale. Elle exerce des effets insulino-mimétiques *in vivo* et *in vitro* et est régulée en cas d'obésité, de syndrome métabolique et de diabète. Elle est également impliquée dans la dyslipidémie, l'hypertension, et les maladies généralement liées à l'athérosclérose. Des études ont montré que le resvératrol diminue la sécrétion de visfatine par les adipocytes SGBS humains (Li et al., 2020), (de Sá Coutinho et al., 2018), (Derdemezis et al., 2011).

En plus de son effet anti inflammatoire, le resvératrol possède aussi une puissante activité anti oxydante. Plusieurs études *in vitro* montrent que le resvératrol inhibe la formation des radicaux libres d'oxygène en inhibant la NADP oxydase et les ERO. D'autres études ont montré que le resvératrol diminue le stress oxydant dans le tissu adipeux épидидymaire (testicule) en diminuant les niveaux de la SIRT1 et la superoxyde dismutase (Pérez-Torres et al., 2021), (Banez et al., 2020).



AMPK : protéine kinase monophosphate-activée; CamKKβ : calcium/calmoduline-dépendante kinase β; AMPc : adénosine monophosphate cyclique; C/EBPα : protéine de liaison CCAAT; EPAC : protéine d'échange activée par AMPc; FoxO1 : protéine de la boîte de Forkhead O1; PDE-4 : phosphodiesterase de type 4; PKA : protéine kinase A; PGC-1α : récepteur activé par proliférateur de peroxysomes γ coactivateur-1α; PPARγ : récepteur-gamma activé par proliférateur; SIRT-1 : enzyme de désacétylation sirtuine-1; SREBP-1c : protéine de liaison des éléments régulateurs du stérol 1c.

Figure 10: Mécanismes moléculaires de l'action du resvératrol (Mongioi et al., 2021).

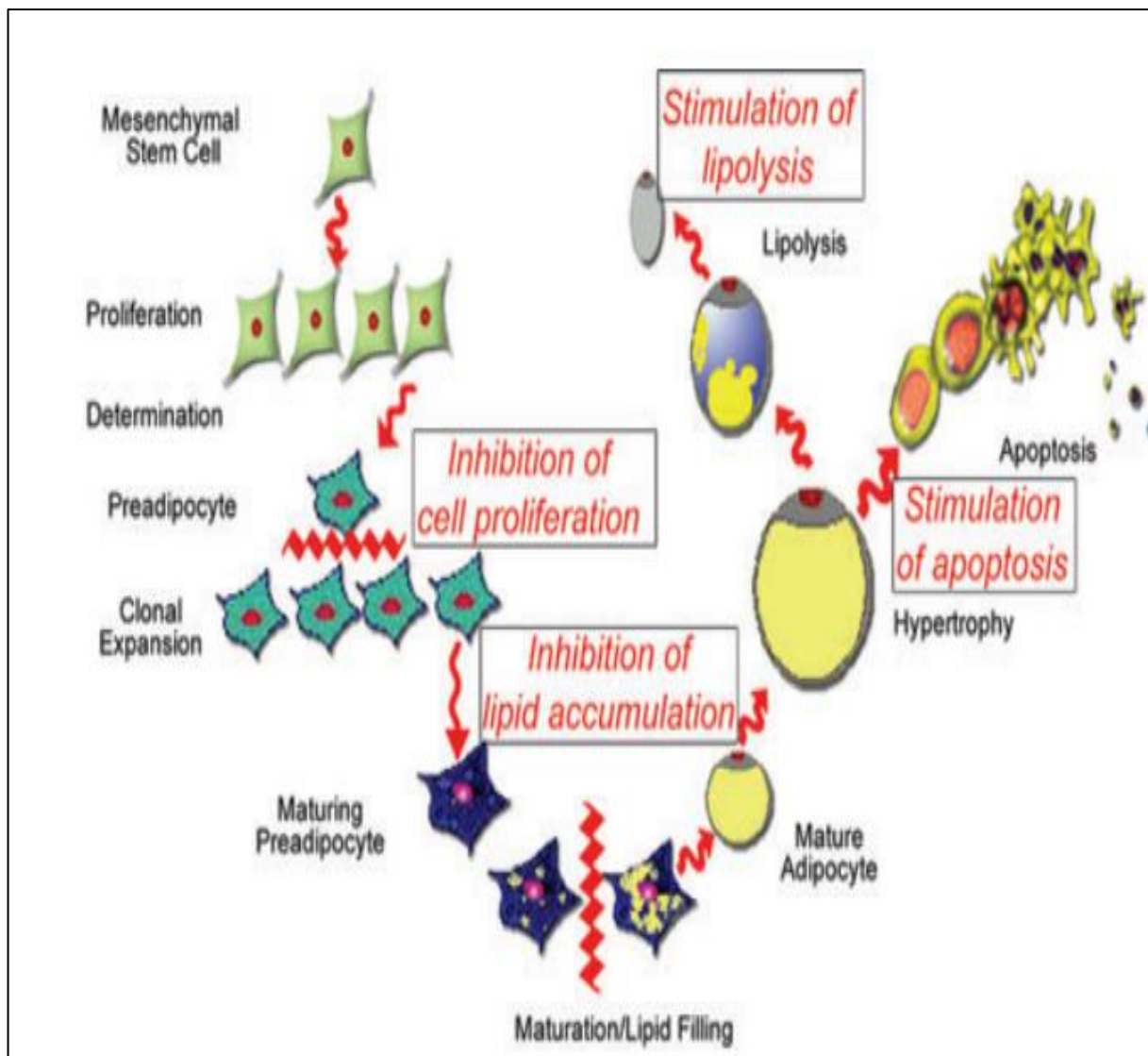


Figure 11 : Effet du resvératrol sur le cycle de vie des adipocytes (Baile et al., 2011).

✚ **La quercétine** : La quercétine classée dans la catégorie des flavonoïdes, que l'on retrouve, principalement sous forme de glycoside, dans divers aliments, notamment les baies, les oignons et les échalotes, les pommes, le thé et le chocolat (Eseberri et al., 2019) a été l'objet d'études approfondies. Ce flavonoïde possède plusieurs effets bénéfiques sur la santé en général et sur le tissu adipeux en particulier.

La quercétine a un effet sur l'adipogenèse, une étude a confirmé que la quercétine inhibe l'adipogenèse par la régulation positive de la phosphorylation de l'AMPK et l'acétyl coA carboxylase dans le pré-adipocytes 3T3-L1. Une autre étude a révélé que la quercétine supprime l'activation des facteurs adipogènes, elle inhibe la signalisation de la protéine kinase activée par mitogène, qui est le médiateur de l'adipogenèse. Le traitement des pré-adipocytes 3T3-L1 avec de la quercétine a atténué leurs différenciations, cette inhibition est régulée par un réseau de facteurs de transcription et d'enzymes liées à l'adipogenèse C/EBP α et PPAR γ . La quercétine supprime donc la différenciation des pré-adipocytes en adipocytes (Sato & Mukai, 2020), (Dobrocsyova et al., 2019), (Arias et al., 2016). La quercétine induit aussi l'apoptose des adipocytes matures par la régulation descendante du PARP des protéines Bcl-2 (protéines régulatrices de l'apoptose), des protéines Bax et des protéines Bak (Zhao et al., 2017), (Chen et al., 2016). L'activation du caspase-3 et du caspase-9, ainsi que l'inhibition de la voie de la protéine kinase activée par l'adénosine monophosphate, jouent également un rôle dans l'induction de l'apoptose (Portillo, 2011) (**Figure 12**).

La quercétine diminue aussi la lipogenèse en agissant directement sur l'expression des gènes contrôlant cette voie métabolique. Des chercheurs ont démontré que la quercétine diminuait l'expression des protéines de liaison aux éléments régulatrices du stérol et de la synthèse d'AG, et qu'elle augmentait la phosphorylation de l'acétyl CoA carboxylase. La quercétine agit comme un puissant inhibiteur de l'effet stimulant du vanadate (un composé comportant l'oxoanion du vanadium) sur la lipoprotéine lipase. Le vanadate présente des effets insulino-mimétiques, comme une augmentation de la lipoprotéine lipase et la suppression de la lipolyse hormonale, chez les adipocytes isolés du rat. Par conséquent, l'inhibition de l'action du vanadate conduit à l'inhibition de la lipoprotéine lipase et donc à l'incorporation d'acides gras qui circulent sous forme de triacylglycérols dans les lipoprotéines aux triacylglycérols adipocytes (Ebrahimpour et al., 2020), (Chen et al., 2016), (Seo et al., 2015). Outre les effets sur la voie métabolique impliqués dans l'accumulation de triacylglycérol, la quercétine peut également stimuler la mobilisation lipidique. Des chercheurs ont décrit que la quercétine provoquait une augmentation de la lipolyse dépendante de la dose et du temps, qui était en

synergie avec la lipolyse induite par l'épinéphrine. Ce flavonoïde produit une inhibition compétitive de la phosphodiesterase (Portillo, 2011) (**figure 12**). La quercétine stimule la lipolyse en augmentant les niveaux d'adénosine monophosphate cyclique et l'activité de la lipase hormonosensible. Et donc elle agit positivement contre l'obésité (Zhao et al., 2017).

En plus, les chercheurs ont découvert que la quercétine augmente l'expression de la protéine de découplage 1 (qui joue un rôle important dans l'augmentation de la dépense énergétique), accompagnée par une activation de l'AMPK, ces résultats peuvent mener à la prévention contre l'obésité (Sato & Mukai, 2020). La quercétine est aussi connue pour ses effets anti-inflammatoires sur la production de cytokine pro-inflammatoire chez les macrophages et les adipocytes en diminuant les niveaux d'expression des gènes inflammatoires TNF- α , IL-6, IL-1 β , et COX-2, supprimant l'activation du NF- κ B et c-jun N-terminal kinase. La quercétine améliore aussi la résistance à l'insuline (qui est étroitement liée à une inflammation de faible grade) en inhibant la production et l'expression de cytokines pro-inflammatoires et de enzymes. Par ailleurs la quercétine supprime l'inflammation en réduisant l'infiltration des macrophages des tissus adipeux, abaissant les niveaux de médiateurs pro-inflammatoires et en augmentant la phosphorylation de l'AMPK et l'expression de SIRT1 dans les tissus adipeux des souris nourries à un régime riche en graisses. L'activation des voies du récepteur de type Toll encourage la production de cytokines pro-inflammatoires par la régulation des facteurs de transcription tels que NF- κ B et la protéine activée 1. Les AG libérés par les tissus adipeux augmentent les réactions pro-inflammatoires et la polarisation des macrophages (macrophages activés de manière classique) par la régulation ascendante de la voie du récepteur de type Toll 4. Il existe des preuves que la quercétine contribue à la suppression des médiateurs pro-inflammatoires par l'inhibition de la voie de signalisation du récepteur de type Toll 4 /NF- κ B. La quercétine inhibe également les facteurs de signalisation adipogénique de la protéine cible de la rapamycine chez les mammifères, protéine kinase activée par mitogène et la sécrétion de cytokines inflammatoires, mais active les cytokines et adipokines anti-inflammatoires. Une étude a montré que la catéchine, la quercétine ou la combinaison entre eux favorise la sécrétion d'adiponectine et diminue l'expression cytokine pro-inflammatoire (MCP-1 et résistine) chez les adipocytes 3T3-L1 induits par le TNF- α (Li et al., 2020), (Sato & Mukai, 2020), (Zhao et al., 2017).

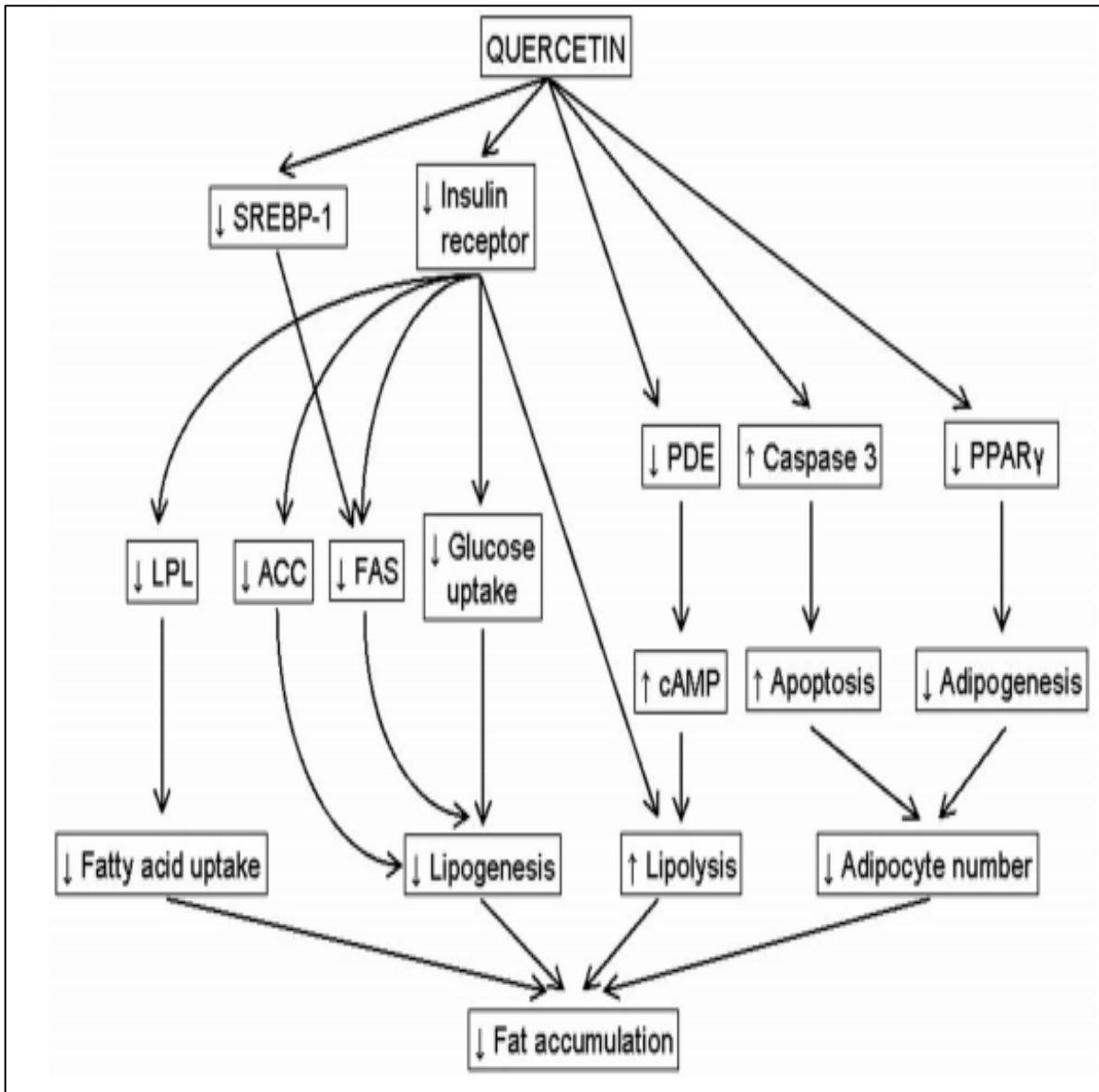


Figure 12 : Mécanismes proposés pour les effets de la Quercétine sur la réduction des graisses corporelles dans le tissu adipeux (Portillo, 2011).

✚ **La curcumine** : c'est le polyphénol le plus bioactif du *Curcuma longa*, une plante habituellement consommée comme épice en Inde et dans d'autres états asiatiques (Boccellino & D'Angelo, 2020).

La curcumine exerce plusieurs fonctions biologiques dans différents organes, notamment sur le tissu adipeux. En effet, elle possède un effet anti-adipogénique, par inhibition de la différenciation des pré-adipocytes. Une étude a montré que la curcumine a un double effet sur la régulation de l'adipogenèse ; à forte dose elle induit l'apoptose pré-adipocytaire d'une manière dépendante du temps et de la dose par les voies caspase 3,8 et 9 dépendantes, et à faible dose elle inhibe la différenciation des adipocytes en modifiant l'expression des régulateurs du cycle cellulaire, en abaissant l'expression du PPAR γ et du C/EBP α (Wu et al., 2019), (Tian et al., 2018), (Sakuma et al., 2017), (Ferguson et al., 2016), (Ahn et al., 2010) (**figure 13**). En plus des effets anti-adipogéniques, la curcumine supprime également la différenciation des pré-adipocytes aux adipocytes matures. Des recherches ont démontré que la curcumine inhibait la différenciation des adipocytes 3T3-L1 en inhibant les activités des protéines kinases activées par les mitogènes (Zhao et al., 2017). Par ailleurs, la curcumine agit sur l'obésité en diminuant l'adiposité, le stockage des lipides et en améliorant l'oxydation des lipides. Comme d'autres polyphénols, une autre étude suggère que la curcumine activait l'AMPK et l'activité de l'acétyl CoA carboxylase à bas taux par phosphorylation de cette enzyme, qui à son tour régulait le flux d'acétyl CoA vers le malonyl CoA menant à une augmentation de régulation de la carnitine palmitoyltransférase-1, qui transfère du cytosolique acyle à longue chaîne gras CoA dans les mitochondries pour l'oxydation. De plus, grâce à l'activation de l'AMPK, la curcumine régule la synthèse des lipides du glycérol en inhibant l'activité de la glycérine-3-phosphate acyle transférase-1, qui estérifie les AG dans le glycérol pour former des TG destinés au stockage. Ces effets de la curcumine sur le métabolisme énergétique ont été observés dans les cultures d'adipocytes et dans les tissus adipeux de souris nourries d'un régime riche en graisses. D'autres études utilisant les cellules 3T3-L1 ont également indiqué que la curcumine peut diminuer l'expression des acides gras synthase, la curcumine améliore aussi la β -oxydation des AG dans les adipocytes avec une augmentation concomitante de l'expression de carnitine palmitoyltransférase I, une enzyme clé dans le transfert de l'acyl-CoA dans les mitochondries pour la β -oxydation. De plus, des recherches ont démontré que la curcumine augmente l'efflux de cholestérol en activant et en améliorant l'expression récepteur X du foie et de l'adenosine-triphosphate-binding cassette A1 (une protéine appartenant à la famille des transporteurs ABC) dans les adipocytes sous-cutanés isolés chez les lapins (Boccellino & D'Angelo, 2020), (Wang et al., 2014), (Meydani & Hasan, 2010).

La curcumine agit sur l'inflammation et le stress oxydant, la curcumine diminue l'expression et la libération de facteurs inflammatoires des adipocytes en inhibant l'activité de NF- κ B et sa translocation nucléaire, la curcumine réduit l'expression et la libération de l'IL-6, du TNF- α et du MCP-1 à partir des cellules 3T3-L1. Une étude a montré que la curcumine est capable d'inhiber la signalisation NF- κ B activée par TNF- α dans les adipocytes et par conséquent réduire considérablement l'expression cytokine. Plusieurs preuves ont indiqué que la curcumine inhibe un certain nombre de molécules impliquées dans l'inflammation, y compris la phospholipase, la lipooxygénase, la COX-2, le MCP-1, le TNF- α et l'IL-12. Il a été signalé aussi que la curcumine réduisait l'expression des iNOS, MCP-1 et IL-6 dans les macrophages RAW264.7 et diminuait l'expression MCP-1, IL-6, TNF- α et IL-1 β dans les adipocytes dérivés du rat. La curcumine diminue l'infiltration des macrophages, la leptine et le niveau du récepteur de la leptine dans le tissu adipeux blanc et elle augmente l'expression de l'adiponectine dans l'obésité liée à l'inflammation. Il est souligné que la production d'adiponectine, qui augmente en raison de l'effet de la curcumine, peut avoir un effet positif contre l'obésité en diminuant l'activité NF- κ B (Kocaadam & Şanlıer, 2017). Des études réalisées dans différents systèmes cellulaires suggèrent fortement que l'activité anti-inflammatoire de la curcumine se produit en modulant l'inflammasome, la curcumine a réduit le niveau de l'inflammasome NLRP3, l'activation de la caspase-1 et la sécrétion d'IL-1 β , la voie de transduction du signal du récepteur membranaire membre de la famille du type toll/NF- κ B la plus probablement en descente qui est impliquée dans l'activation d'inflammasome (Varì et al., 2021), (D. Li et al., 2020), (Priyanka et al., 2017), (Meydani & Hasan, 2010) (**Figure 14**). Ces résultats prouvent que la curcumine peut fournir une approche nouvelle et sûre pour réduire ou inhiber les propriétés inflammatoires chroniques des tissus adipeux (Varì et al., 2021).

Par ailleurs, la curcumine agit comme un antioxydant, en réduisant la production des ERO et en augmentant les enzymes anti oxydantes tels que catalase et superoxyde dismutase. La curcumine présente un fort effet antioxydant grâce à l'activité de récupération des radicaux libres (Fleenor et al., 2019), (Kocaadam & Şanlıer, 2017). La curcumine exerce son action antioxydante puissante en stimulant l'activité des enzymes antioxydantes, y compris la glutathion peroxydase, la superoxyde dismutase et la catalase. Un autre mécanisme antioxydant de la curcumine implique sa capacité à récupérer les radicaux libres, y compris le peroxyde d'hydrogène, les espèces d'azote réactif et ERO. La curcumine agit de façon similaire à la vitamine E en récupérant les radicaux peroxydes et est donc considérée comme un antioxydant briseur de chaîne. De plus, la curcumine a considérablement inhibé l'activité génératrice de ERO

des enzymes telles que l'hydrogénase de xanthine et la lipoxigénase/COX, qui sont essentielles pour la suppression du stress oxydatif (Park et al., 2021).

✚ **L'acide gallique** : une classe de composés phénoliques, aussi connu sous le nom d'acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque, est un métabolite secondaire naturel présent dans divers végétaux, légumes, noix et fruits. Parmi de nombreux polyphénols, l'acide gallique est un composé tri-phénolique de faible poids moléculaire ayant d'excellentes activités anti-inflammatoires et antioxydantes. Il a également plusieurs effets pharmacologiques évidents : effets anti-tumorale, antidiabétique, anti-obésité, anti-microbien et contre l'ischémie myocardique (Bai et al., 2021).

L'augmentation des niveaux d'adiponectine et la régulation des gènes impliqués dans l'adipogénèse et la prolifération pourraient être un mécanisme par lequel l'acide gallique atténue les complications liées à l'obésité. Par régulation ascendante de l'expression du récepteur activé par PPAR γ et l'activation de la désacétylase NAD-dépendante SIRT1/ PGC1 α du récepteur gamma activé par le proliférateur du peroxyosome cet acide phénolique peut induire le brunissement du tissu adipeux. Il peut aussi influencer l'adipogénèse en régulant la hausse l'expression protéique de l'acide gras synthase, du ligand de l'acide gras synthase, ainsi que la protéine tumorale 53 et de la caspase 3/9 activée (Dludla et al., 2018).

L'acide gallique a un effet inhibiteur sur la prolifération des pré-adipocytes, les traitements par l'acide gallique à des doses de 50 à 250 μ M pourraient entraîner une apoptose des pré-adipocytes 3T3-L1. Des résultats ont démontré que l'acide gallique augmentait l'expression des gènes et des protéines de Bax (pro-apoptotique) et diminuait celle de la Bcl-2 (anti-apoptotique), ce qui suggère que les effets de l'acide gallique sur la prolifération cellulaire étaient étroitement liés à sa fonction apoptotique (Jin et al., 2020).

Une autre étude a montré que les extraits fermentés de kaki riche en acide gallique ont effectivement bloqué la différenciation des adipocytes 3T3-L1 et que le traitement des adipocytes par l'acide gallique active significativement l'AMPK, qui joue un rôle central dans la régulation de l'homéostasie du glucose et des lipides (Song et al., 2020). Une autre étude confirme que l'acide gallique montre une activité anti-adipogénique chez les adipocytes 3T3-L1 en inhibant l'expression PPAR γ , la stéaroyl-CoA désaturase 1 et AG synthase (Rebollo-Hernanz et al., 2019).

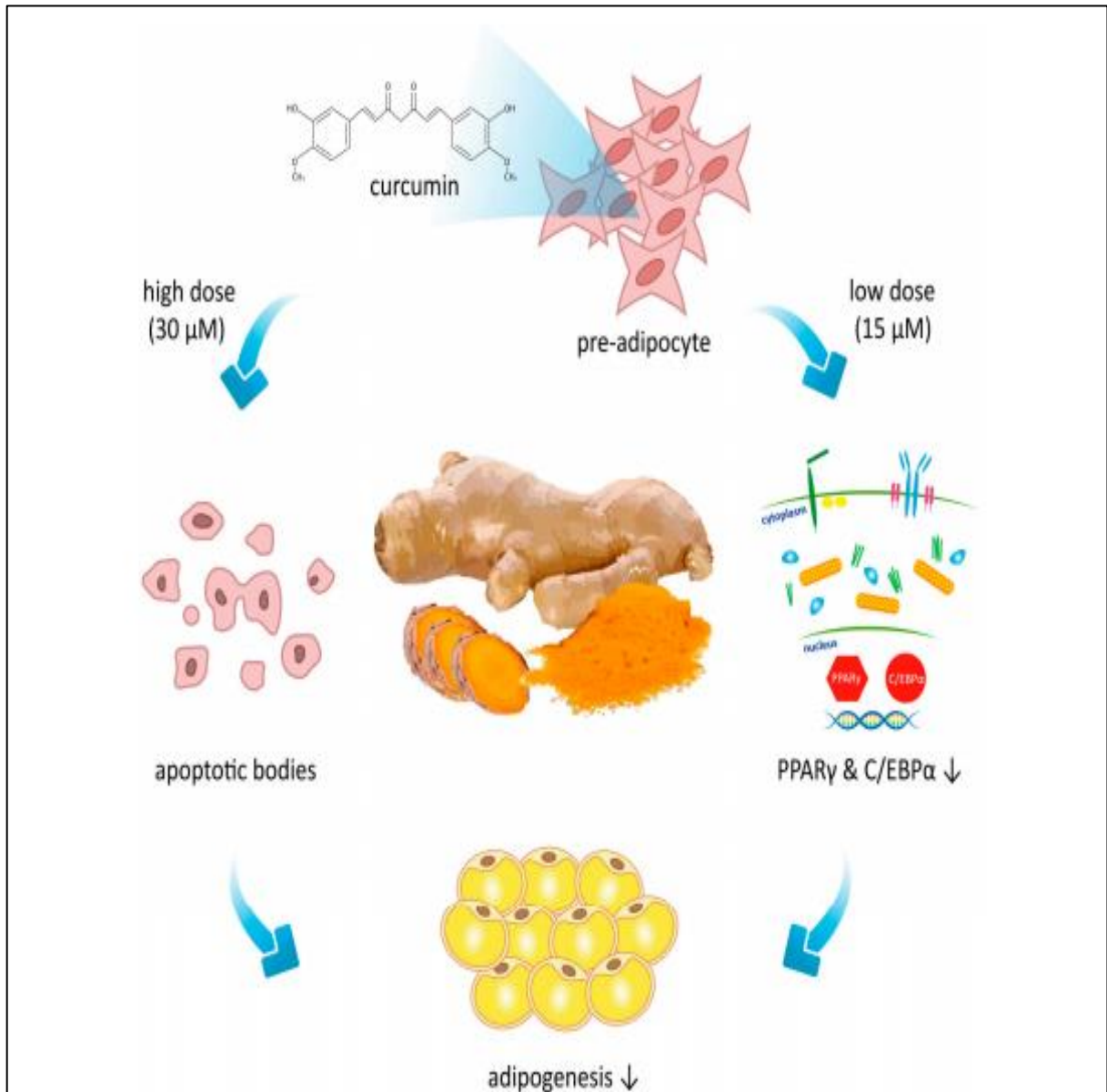
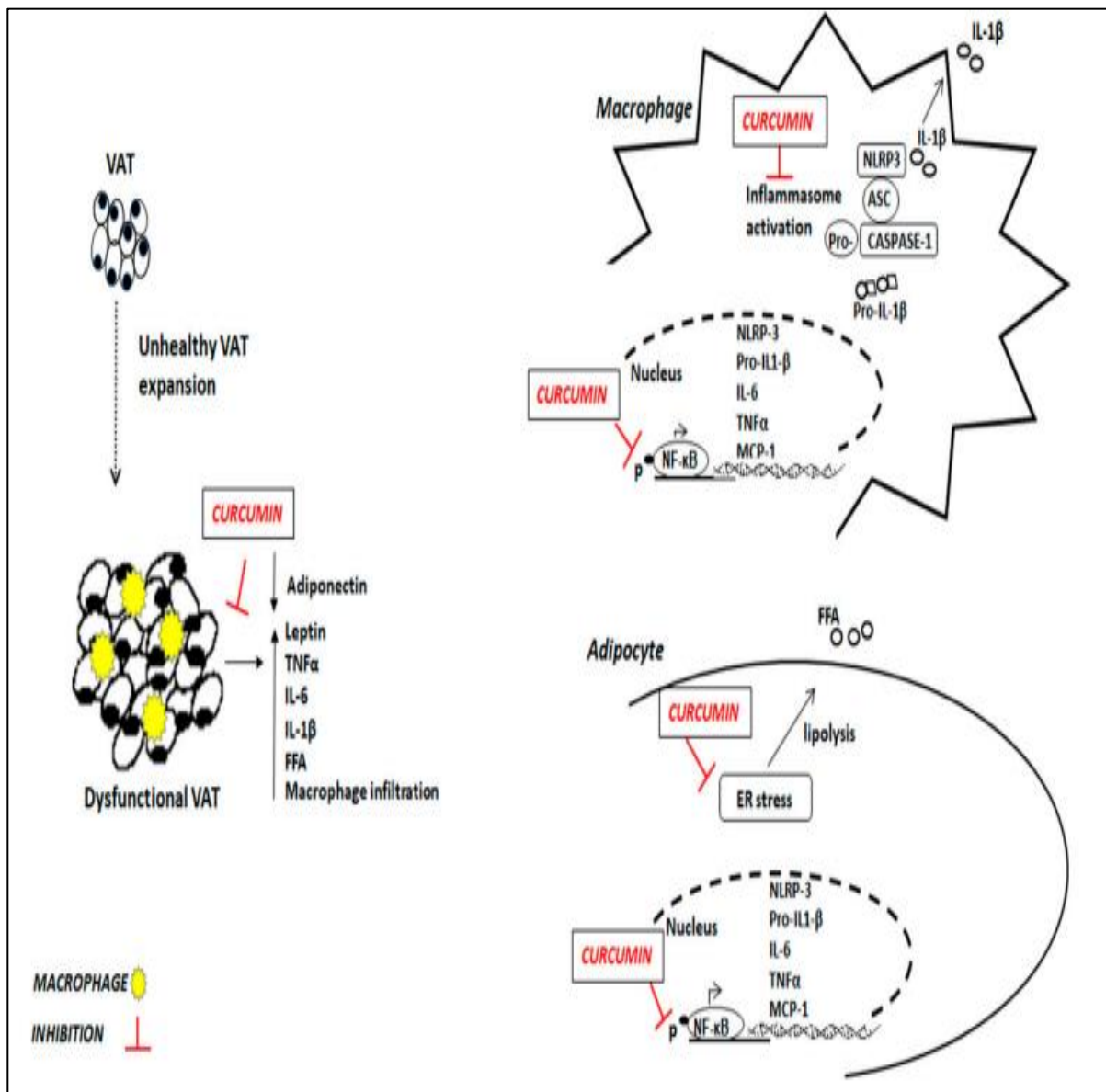


Figure 13 : Régulation de l'adipogenèse par la curcumine dans les adipocytes

(Wu et al., 2019).



VAT : visceral adipose tissue, tissu adipeux viscéral ; FFA: free fatty acids, acides gras libres ; TNF α : tumor necrosis factor α , facteur de nécrose tumorale ; IL-6: interleukine 6; IL-1 β : interleukine β ; ER: endoplasmic reticulum, réticulum endoplasmique; NF- κ B: Nuclear transcription factor kappa B, facteur de transcription nucléaire kappa B; MCP-1: Monocyte chemoattractant protein-1, protéine chimioattractante monocytaire-1; NLRP-3: nod-like receptor pyrin domain-containing 3, récepteur de type nodule contenant un domaine pyrine 3.

Figure 14 : Mécanismes anti-inflammatoires potentiels de la curcumine dans l'obésité (Varì et al., 2021).

Généralement, la réduction de la masse du tissu adipeux est suivie d'une diminution du nombre d'adipocytes et/ou du volume d'adipocytes, des résultats révèlent que l'acide gallique pouvait réduire l'accumulation de gouttelettes lipidiques des adipocytes (Jin et al., 2020). De plus un régime alimentaire riche en fructose peut favoriser la lipogenèse de novo et causer l'accumulation de TG endogènes, entraînant une hyperlipidémie. Les résultats d'une présente étude indiquent que la supplémentation en acide gallique peut entraîner une réduction significative des concentrations sériques de TG chez les rats (Huang et al., 2018).

La protéine kinase activée par l'AMP est connue comme un régulateur central de l'homéostasie énergétique pour réguler l'homéostasie du glucose et des lipides dans les adipocytes. Des études ont démontré l'augmentation des expressions de l'AMPK alpha induite par l'ajout d'acide gallique au niveau de la transcription et de la traduction indique que le métabolisme lipidique des adipocytes sous-cutanés bovins pouvait être régulé par l'acide gallique en activant la voie AMPK (Jin et al., 2020). Par ailleurs l'acide gallique améliore les profils lipidiques en inhibant la lipogenèse dans le tissu adipeux des rats diabétiques (Huang et al., 2018).

Il a été signalé que l'acide gallique provoquait la translocation et l'activation du transporteur de glucose 4 (GLUT4) en stimulant l'activité de la phosphatidylinositol-3-kinase et la phosphorylation de la protéine kinase B dans les tissus adipeux de rats nourris à forte teneur en matières grasses induits par la streptozotocine. De plus, l'isotype de la protéine kinase C fait partie de la sous-famille atypique des protéines kinases C, qui a été largement reconnue comme un régulateur clé des voies de signalisation intracellulaires critiques et qui a stimulé l'action du GLUT4. L'acide gallique améliore également l'expression de GLUT4 en activant la voie phosphatidylinositol-3-kinase et protéine kinase C dans les adipocytes 3T3-L1, ce qui entraîne une augmentation de l'absorption de glucose. L'acide gallique peut augmenter les expressions de la phosphofructokinase et pyruvate kinase (enzyme de la glycolyse) en améliorant la sensibilité à l'insuline, ce qui entraîne une amélioration de la glycolyse et par la suite une amélioration du métabolisme du glucose dans les tissus adipeux périrénaux des rats diabétiques (Huang et al., 2018) (**Figure 15**).

La lipase hormonosensible et ATGL sont deux enzymes clés pour le processus de lipolyse dans le tissu adipeux, l'ATGL exécute sélectivement la première étape de l'hydrolyse TG pour produire des AGL et diacylglycérols, qui sont des substrats pour la lipase hormonosensible (Jin et al., 2020). La lipolyse dysfonctionnelle peut influencer l'homéostasie énergétique et la pathogenèse de l'obésité et la résistance à l'insuline. Des travaux antérieurs ont montré que l'ARNm et l'expression protéique de l'ATGL sont réduits à l'état insulino-résistant. L'acide

gallique semblait améliorer l'altération de l'expression de l'ATGL dans la graisse périréale des rats diabétiques. Une étude suggère que l'acide gallique pourrait améliorer la transduction du signal insulinique altéré et améliorer l'utilisation du glucose en améliorant la sensibilité à l'insuline, et moduler le métabolisme lipidique par l'amélioration de l'expression de l'ATGL, entraînant une diminution de l'hyperglycémie et de l'accumulation de graisse dans les tissus adipeux périréaux des rats (Huang et al., 2018) (**Figure 15**).

Une autre étude a trouvé des expressions régulées de ATGL et de lipase hormono-sensible dans les adipocytes traités avec l'acide gallique, indiquant que ce dernier pourrait stimuler la lipolyse pour réduire l'accumulation de lipides en améliorant les expressions des gènes et des protéines liées à la lipolyse en activant la voie AMPK (Jin et al., 2020).

L'acide gallique agit aussi comme anti-inflammatoire, l'inflammation des tissus adipeux est causée par l'hypertrophie des adipocytes et l'interaction paracrine entre les adipocytes et les macrophages infiltrants. L'acide gallique est capable de limiter l'activation des macrophages induits par l'hypertrophie des adipocytes et régule vers le bas l'expression des médiateurs inflammatoires, jouant ainsi un rôle clé dans l'amélioration de l'obésité du corps. Une étude a montré que l'acide gallique pourrait supprimer l'expression des produits de glycation avancée (qui causent l'inflammation) en abaissant les niveaux de cytokines inflammatoires IL-1 β /16, ICAM-1, TIMP-1 et C5a et de chimiokines BLC, SDF-1 et CCL-2 (Bai et al., 2021)

Bien qu'il y ait peu d'information sur son effet sur l'inflammation, des études résumées soutiennent de forts effets d'amélioration de l'acide gallique contre le stress oxydatif. L'amélioration des antioxydants intracellulaires tels que le glutathion et les produits de peroxydation des lipides est liée à une réduction du stress oxydatif. Dans les adipocytes en culture, l'extrait de mangue (*Mangifera indica*), riche en acide gallique, a montré un effet inhibiteur contre la production de peroxyde d'hydrogène induite par ERO (Dludla et al., 2018).

✚ **L'acide chlorogénique et l'acide caféique** : Les acides chlorogéniques sont une famille de molécules formées d'acides quinique et cinnamique et métabolisées en plusieurs molécules dans l'organisme. L'acide chlorogénique le plus courant est l'acide 5-O-caféoylquinique (Yamagata, 2018). C'est un polyphénol alimentaire biologiquement actif, il est produit par certaines espèces végétales et constitue une composante majeure du café. La réduction du risque de diverses maladies à la suite de la consommation de l'acide chlorogénique a été mentionnée dans de récentes études de recherche fondamentale et clinique (Tajik et al., 2017).

La réduction de l'accumulation de lipides et la promotion de la lipolyse dans les premiers stades de l'expansion des tissus adipeux peuvent être considérées comme des stratégies anti-adipogénèse. Plusieurs études ont montré que l'acide chlorogénique inhibe l'accumulation de lipides dans les adipocytes 3T3-L1 (Pimpley et al., 2020). Cet effet réducteur de lipides peut être dû soit à la prolifération cellulaire, soit à l'inhibition de la différenciation pré-adipocytaire (adipogénèse) (Rebollo-Hernanz et al., 2019). L'acide chlorogénique peut aussi réduire l'accumulation de lipides par le biais de la régulation baissière de la périlipine 1 et les protéines de liaison à l'élément de régulation des stérols. De plus, l'acide chlorogénique augmente la lipolyse et régule l'expression des lipases hormonosensibles et le diacylglycerol acyltransferase (Rebollo-Hernanz et al., 2019).

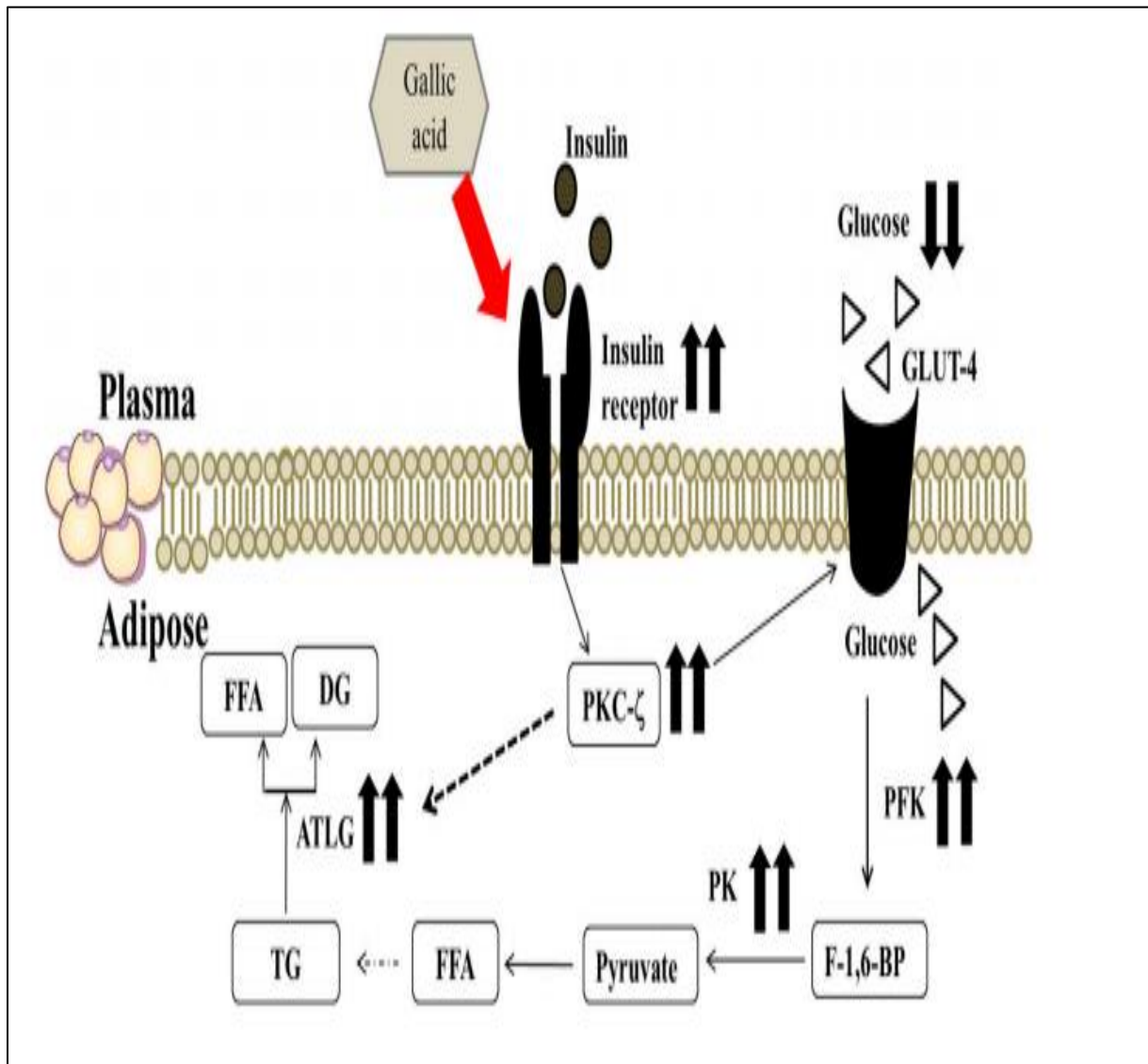
D'autres études ont prouvé que l'acide caféique et chlorogénique réduisent la lipogénèse en régulant l'activation de l'AMPK qui inhibe l'acétyl CoA carboxylase et les AG synthase. L'acide chlorogénique réduit la graisse corporelle en fonction de la translocation nucléaire accrue de FOXO (impliqué dans la voie de signalisation de l'insuline connue pour réguler la lipogénèse) conduisant à une diminution de la lipogénèse (Farias-Pereira et al., 2019). Il a été suggéré que le café et ses composés bioactifs tels que l'acide chlorogénique régule la β oxydation des AG en activant le PPAR γ dans le foie et les tissus adipeux. Des études ont démontré que l'acide chlorogénique et l'acide caféique ont des effets anti-obésité en diminuant la biosynthèse du cholestérol et des acides gras et en modifiant les niveaux d'adipokine plasmatique tout en augmentant l'expression PPAR α et l'oxydation des AG (Gökçen & Şanlıer, 2019).

Des mécanismes évolutifs ont été proposés pour les effets de l'acide chlorogénique sur le métabolisme et l'absorption du glucose par stimulation de la translocation du GLUT4, l'augmentation de l'absorption de glucose par les tissus périphériques, l'inhibition du glucose-6-phosphatase, enzyme responsable de l'hydrolyse du phosphate à partir du glucose-6-phosphate libérant du glucose libre dans la circulation systémique. En conséquence, il y aura une réduction des niveaux de glucose dans le sang (Santos & Lima, 2016).

Par ailleurs, des études ont découvert que l'acide chlorogénique inhibaient l'expression des gènes des récepteurs de type toll 2 et 4, la réponse primaire de différenciation myéloïde 88 et NF- κ B dans les adipocytes traités par les lipopolysaccharides (Li et al., 2020). De plus l'acide chlorogénique et caféique ont démontré un potentiel anti-inflammatoire en diminuant iNOS, monoxyde d'azote, COX-2, la prostaglandine E₂ et les cytokines inflammatoires (IL-6, TNF- α et MCP-1). L'acide chlorogénique contribue également à la libération d'adiponectine (Rebollo-Hernanz et al., 2019).

L'obésité est fortement associée à des changements dans la fonction physiologique des tissus adipeux, ce qui entraîne une résistance à l'insuline, une inflammation chronique et une modification de la sécrétion des adipokines, les ERO contribuent à l'apparition et à la progression de la résistance à l'insuline. Plusieurs études ont montré que dans les adipocytes, l'acide caféique et l'acide chlorogénique réduisent les ERO, en particulier l'oxygène mitochondrial. L'acide chlorogénique a un effet de balayage sur trois types d'espèces d'oxygène réactives (O_2 , OH et H_2O_2) (Rodríguez-Pérez et al., 2019). Une étude a révélé que l'acide chlorogénique peut produire un effet antioxydant par transfert d'atomes d'hydrogène ou par adduction de radicaux libres dans des milieux acides et neutres (Miao & Xiang, 2020).

Un diagramme illustrant le mécanisme et les principaux acteurs des effets sur les macrophages et les adipocytes décrit les produits phytochimiques exerçant la plupart des effets biologiques associés à l'inflammation, au stress oxydatif, à l'adipogenèse, et la résistance à l'insuline (la caféine, les acides chlorogéniques et l'acide protocatéchique) (Rebollo-Hernanz et al., 2019) (**Figure 16**).



GA : acide gallique ; FFA : acide gras libre ; DG : diglycérine ; ATGL : adipose triglycérine lipase ; TG : triglycérine ; PKC-ζ : protéine kinase C-zeta ; PK : pyruvate kinase ; GLUT-4 : transporteur de glucose 4 ; PFK : phosphofruktokinase ; F-1,6-BP : fructose 1,6 biphosphate.

Figure 15 : Le mécanisme postulé de l'acide gallique pour la régulation du métabolisme des glucides et des lipides par la restauration de la signalisation de l'insuline, l'amélioration des voies de glycolyse et de lipolyse chez les adipocytes périrénaux de rats diabétiques induits par un régime riche en fructose (Huang et al., 2018).

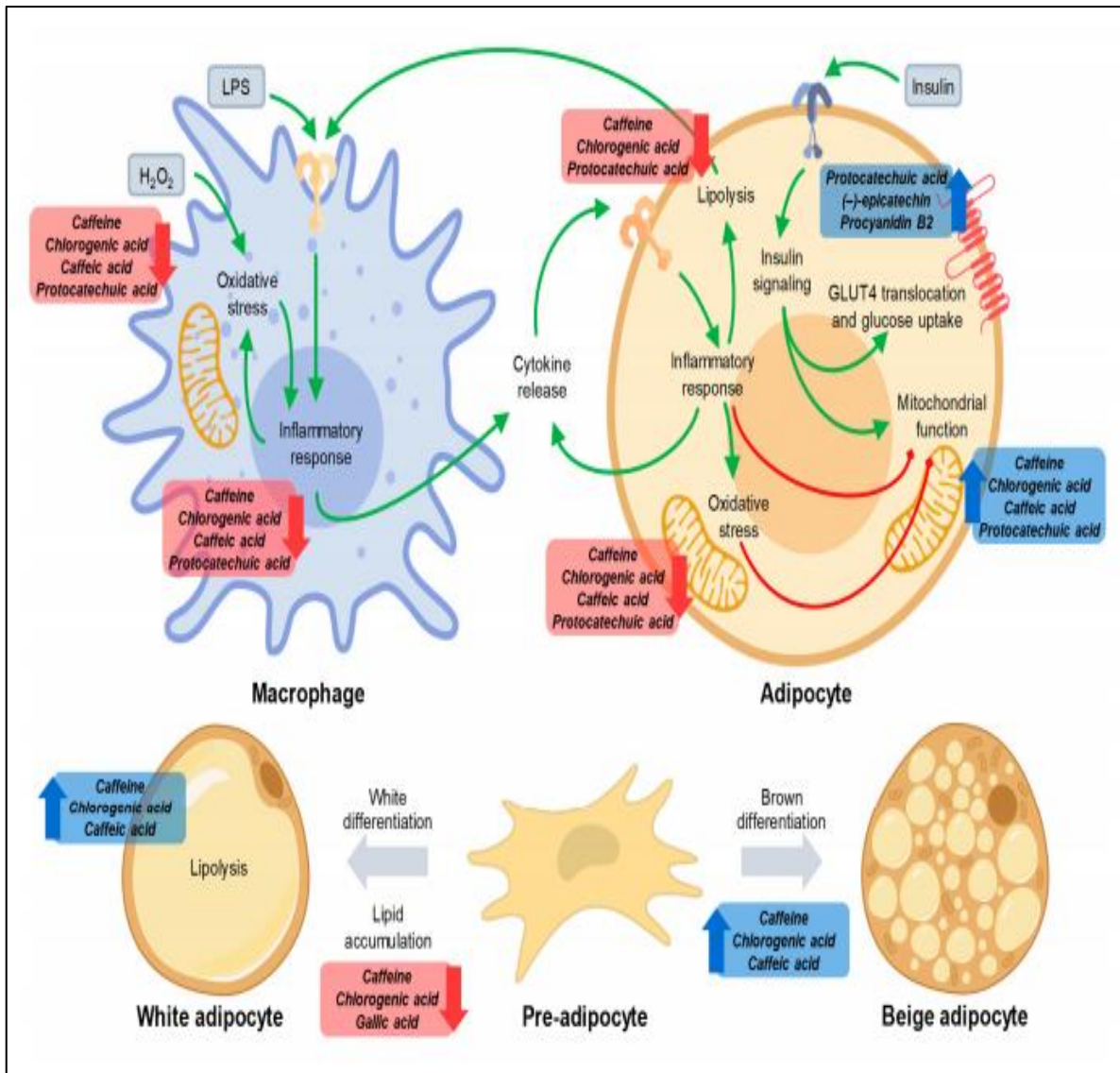


Figure 16 : Mécanisme moléculaire sous-jacent des composés phytochimiques des sous-produits du café et du cacao dans l'inflammation, le stress oxydatif, l'adipogenèse et la résistance à l'insuline des macrophages et des adipocytes (Rebollo-Hernanz et al., 2019).

Le tableau ci-dessous résume tous les effets biologiques des polyphénols sur les adipocytes cités auparavant.

Tableau 3 : effets biologiques du resvératrol, quercétine, curcumine, acide gallique et chlorogénique sur le tissu adipeux.

Polyphénols	Effets sur le tissu adipeux	Références
Resvératrol	<ul style="list-style-type: none"> • Régule la voie de l'AMPK, SIRT1 et PGC-1α. • Active l'AMPc et inhibe la phosphodiesterase. 	(Silvester et al., 2019),(Wang et al., 2014), (Price et al., 2012),(Pacholec et al., 2010).
	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-adipogénique en modulant PPARγ, C/EBP β, C/EBPα et FABP4. • Inhibe la différenciation des pré-adipocytes. • Diminue les TG par l'activation de la SIRT1. 	(Mongioi et al., 2021), (Zhao et al., 2017), (Wang et al., 2014), (Kang et al., 2012).
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la lipogenèse par activation d'AMPK, inhibition ACC. • Diminution de l'accumulation des TG par activation d'AMPK. 	(Izdebska et al., 2018), (Baile et al., 2011), (Chen et al., 2011b)
	<ul style="list-style-type: none"> • Stimule la lipolyse : dégrade les TG en AG par ATGL. • Diminue la synthèse des lipides. 	(Gomez-Zorita et al., 2017),(Lasa et al., 2012), (Baile et al., 2011).
	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoire : diminue TNF-α, IL-6 et l'expression des gènes dans les macrophages. • Diminution du facteur NF-κB. Inhibe IL-6, IL-8 et leptine • Atténue l'expression et la sécrétion de MCP-1. • Diminue adipokine et la visfatine. 	(Li et al., 2020), (de Sá Coutinho et al., 2018), (Derdemezis et al., 2011).
	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxydant : inhibe les radicaux libres d'O₂, Diminue NADP oxydase et ERO, diminue la superoxyde dismutase 	(Pérez-Torres et al., 2021) (Banez et al., 2020).
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe l'adipogénèse : phosphorylation AMPK et ACC, Inhibe MAPK. • Inhibe la différenciation des pré-adipocytes par PPARγ et C/EBPα. 	(Sato & Mukai, 2020), (Dobrocsyova et al., 2019), (Arias et al., 2016).
	<ul style="list-style-type: none"> • Induit l'apoptose : en augmentant les caspases 3 et 9. 	(Zhao et al., 2017),(Chen et al., 2016)
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la lipogenèse, Diminue la synthèse des AG. • Diminue l'acétyl CoA carboxylase, Diminue la lipoprotéine lipase. 	(Ebrahimpour et al., 2020),(Chen et al., 2016),(Seo et al., 2015),(Portillo, 2011).
	<ul style="list-style-type: none"> • Stimule la lipolyse, Diminue la phosphodiesterase, Augmente AMPc. 	(Zhao et al., 2017)

Quercétine	<ul style="list-style-type: none"> • Augmente la protéine de découplage 1 par l'activation de l'AMPK. 	(Sato & Mukai, 2020)
	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoire : diminue TNF-α, IL-6, IL-1β, et COX-2, supprimant NF-κB et c-jun N-terminal kinase • Améliore l'insulino-résistance. • Diminue l'infiltration des macrophages : activation AMPK et SIRT1. • Supprime les pro-inflammatoires : inhibition du récepteur de type Toll4/ NF-κB. • Augmente les adipokines et les anti-inflammatoires. • Diminue MCP-1 et résistine. 	(Li et al., 2020) (Sato & Mukai, 2020) (Zhao et al., 2017)
Curcumine	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe l'adipogénèse • Diminue PPARγ, C/EBPα. • Induit l'apoptose • Augmente caspases 3,8,9. 	(Tian et al., 2018),(Sakuma et al., 2017), (Ferguson et al., 2016),(Ahn et al., 2010). (Wu et al., 2019)
	<ul style="list-style-type: none"> • Agit sur le métabolisme énergétique • Active AMPK. • Diminue l'acétyl CoA carboxylase • Diminue AG synthase, Augmente la β oxydation. • Augmente l'efflux du cholestérol en activant récepteur X et adénosine triphosphate binding cassette A1. 	(Boccellino & D'Angelo, 2020), (Wang et al., 2014) (Meydani & Hasan, 2010).
	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoire : diminue NF-κB. • Diminue IL-6, TNF-α, MCP-1. • Diminue LOX, COX-2 et IL-12. • Diminue la leptine et augmente l'adiponectine. • Diminue l'inflammasome. 	(Varì et al., 2021), (Li et al., 2020), (Priyanka et al., 2017), (Meydani & Hasan, 2010).

	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxydant : diminue les ERO • Augmente la catalase et la superoxyde dismutase. 	(Fleenor et al., 2019), (Kocaadam & Şanlier, 2017).
Acide gallique	<ul style="list-style-type: none"> • Brunissement du tissu adipeux : augmentant PPARγ, SIRT1 et PGC-1α. • Inhibe l'adipogénèse : en régulant AG synthase, protéine tumorale et les caspases 3 et 9. • Inhibe la prolifération des pré-adipocytes. • Induit l'apoptose : en augmentant BAX et en diminuant Bcl2 • Active l'AMPK. • Anti-adipogénique : en inhibant PPAR γ, la stéaroyl-CoA désaturase 1 et AG synthase. 	(Song et al., 2020), (Jin et al., 2020) , (Rebollo-Hernanz et al., 2019), (Dludla et al., 2018),
	<ul style="list-style-type: none"> • Réduit l'accumulation des gouttelettes lipidiques, diminue TG. • Régule le métabolisme lipidique en activant AMPKα. • Inhibe la lipogenèse. 	(Jin et al., 2020), (Huang et al., 2018).
	<ul style="list-style-type: none"> • Active les GLUT4. • Active phosphatidyl inositol 3 kinase et la protéine kinase c zéta. • Augmente l'absorption du glucose, Augmente la glycolyse. • Régule ATGL et la lipase hormonosensible. • Stimule la lipolyse par l'activation de l'AMPK. 	(Huang et al., 2018), (Jin et al., 2020)
	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoire : diminue les protéines de glycation avancée. • Diminue les cytokines IL-1β, ICAM, TIMP-1, C5a. • Diminue les chimiokines BLC, SDF-1, CCL-2. 	(Rebollo-Hernanz et al., 2019)
	<ul style="list-style-type: none"> • Antioxydant: diminue le stress oxydatif, Inhibe le peroxyde d'hydrogène. 	(Dludla et al., 2018).

Acide chlorogénique	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe l'accumulation des lipides. • Inhibe la différenciation des pré-adipocytes : en régulant la perilipine1 et protéine de liaison à l'élément de régulation des stérols. • Stimule la lipolyse et régule la lipase hormonosensible et diacylglycérol acyltransférase. 	<p>(Pimpley et al., 2020) (Rebollo-Hernanz et al., 2019)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibe la lipogénèse, en activant AMPK, inhibe l'acetyl CoA carboxylase et AG synthase. • Réduit la graisse en fonction de la translocation FOXO. • Régule la β oxydation : active la PPARγ. • Diminue la biosynthèse du cholestérol et AG: en augmentant PPARα et l'oxydation des AG. 	<p>(Farias-Pereira et al., 2019) (Gökçen & Şanlıer, 2019)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Régule le métabolisme de glucose. • Stimule la translocation des GLUT4. • Augmente l'absorption du glucose. • Inhibe le glucose 6 phosphate, diminue le glucose. 	<p>(Santos & Lima, 2016)</p>
	<ul style="list-style-type: none"> • Anti-inflammatoire : inhibe l'expression des gènes des récepteurs type TOLL2 et 4, myéloïde 88 et NF-κB. • Diminue iNOS, monoxyde d'azote, COX-2, prostaglandine E₂. • Diminue cytokines : IL-6, TNF-α, protéine 1 chimiotactique de monocyte. • Libération des adiponectines. • Antioxydant : diminue les ERO et l'oxygène mitochondrial. • Transfert d'hydrogène ou adduction des radicaux libres. 	<p>(Li et al., 2020) (Rebollo-Hernanz et al., 2019) (Miao & Xiang, 2020)</p>

Conclusion

L'obésité, considérée autrefois comme un signe de prospérité, est actuellement vu comme une maladie à part entière, dont la prévalence augmente à un rythme alarmant. L'obésité est devenue le problème nutritionnel majeur dans la plupart des pays, Il s'agit d'une maladie inflammatoire évolutive et multifactorielle, caractérisée par l'accumulation d'un excès des graisses au niveau du tissu adipeux, due à des modifications anormales du métabolisme. De plus, l'obésité a été associée à d'autres maladies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires et le cancer. Ces dernières années les chercheurs se sont penchés sur cette problématique qui constitue un fléau de santé publique, mettant en avant l'importance de l'alimentation ; un déséquilibre alimentaire marqué par un apport calorique excessif et de multiples carences en fibres, et en micronutriments, notamment en antioxydants constitue un facteur de risque majeur dans l'installation de l'obésité et la survenus de conséquences métaboliques.

Au cours des dernières décennies, les plantes médicinales ont largement été utilisées dans la gestion de l'obésité à cause de leur contenu en une grande variété de composants photochimiques avec différents effets anti-obésité et antioxydants sur le métabolisme et de l'oxydation des graisses, un bon exemple est les polyphénols. Les propriétés anti-obésités des polyphénols peuvent s'exercer suivant différents modes d'action : par effet direct sur la prise alimentaire en supprimant l'appétit et induisant la sensation de satiété, sur la dépense énergétique par l'augmentation du taux du métabolisme en activant la thermogénèse, sur l'inhibition de l'activité de la lipase pancréatique qui prévient l'absorption des lipides intestinales, par l'augmentation de la lipolyse par induction de la β -oxydation.

Notre travail a regroupé différentes études *in vitro* des effets biologiques des composés polyphénoliques (tel que le resvératrol, la quercétine, la curcumine, l'acide gallique et l'acide chlorogénique) sur les adipocytes. Les polyphénols possèdent des effets anti-obésogènes notoires et ce en diminuant la différenciation des adipocytes, la lipogénèse, l'accumulation des acides gras, en stimulant la lipolyse mais aussi en diminuant le stress oxydatif et l'inflammation. Une alimentation riche en polyphénols pourrait représenter une alternative thérapeutique dans la prise en charge de l'obésité et des conséquences métaboliques qui lui sont associées.

Les aliments polyphénoliques deviennent alors un soutien précieux pour les médicaments de synthèse, comme en témoigne un nombre croissant d'études concernant l'utilisation de composés phénoliques et d'extraits riches en polyphénols dans le traitement de multiples pathologies inflammatoires et liées au stress oxydatif.

Références bibliographiques

A

Ahn, J., Lee, H., Kim, S., & Ha, T. (2010). Curcumin-induced suppression of adipogenic differentiation is accompanied by activation of Wnt/ β -catenin signaling. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 298(6), C1510-C1516.

<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00369.2009>

Arias, N., Macarulla, M. T., Aguirre, L., Milton, I., & Portillo, M. P. (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), 341-348. <https://doi.org/10.1007/s00394-015-0854-9>

B

Bai, J., Zhang, Y., Tang, C., Hou, Y., Ai, X., Chen, X., Zhang, Y., Wang, X., & Meng, X. (2021). Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 133, 110985. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110985>

Baile, C. A., Yang, J.-Y., Rayalam, S., Hartzell, D. L., Lai, C.-Y., Andersen, C., & Della-Fera, M. A. (2011). Effect of resveratrol on fat mobilization: Effect of resveratrol on fat mobilization. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 40-47. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05845.x>

Banez, M. J., Geluz, M. I., Chandra, A., Hamdan, T., Biswas, O. S., Bryan, N. S., & Von Schwarz, E. R. (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>

Bargut, T. C. L., Souza-Mello, V., Aguila, M. B., & Mandarim-de-Lacerda, C. A. (2017). Browning of white adipose tissue: Lessons from experimental models. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 31(1). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0051>

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>

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>

C

Chait, A., & den Hartigh, L. J. (2020). Adipose Tissue Distribution, Inflammation and Its Metabolic Consequences, Including Diabetes and Cardiovascular Disease. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 7, 22. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022>

Chen, Jiang, H., Wu, X., & Fang, J. (2016). Therapeutic Effects of Quercetin on Inflammation, Obesity, and Type 2 Diabetes. *Mediators of Inflammation*, 2016, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2016/9340637>

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>

Chouchani, & Kajimura, S. (2019). Metabolic adaptation and maladaptation in adipose tissue. *Nature Metabolism*, 1(2), 189-200. <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0021-8>

Ciumărnean, L., Milaciu, M. V., Runcan, O., Vesa, Ștefan C., Răchișan, A. L., Negrean, V., Perné, M.-G., Donca, V. I., Alexescu, T.-G., Para, I., & Dogaru, G. (2020). The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(18). <https://doi.org/10.3390/molecules25184320>

Corina-Sosa, B., Basurto, L., Luqueño, E., Robledo, A., Mendieta-Zerón, H., & Oros-Pantoja, R. (2020). The colors of adipose tissue and the relationship with irisin. *Cirugia Y Cirujanos*, 88(5), 664-671. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000057>

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>

D

Derdemezis, C. S., Kiortsis, D. N., Tsimihodimos, V., Petraki, M. P., Vezyraki, P., Elisaf, M. S., & Tselepis, A. D. (2011). Effect of Plant Polyphenols on Adipokine Secretion from Human SGBS Adipocytes. *Biochemistry Research International*, 2011, 1-5. <https://doi.org/10.1155/2011/285618>

de 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>

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/molecules24203726>

Durazzo, A., Lucarini, M., Souto, E. B., Cicala, C., Caiazza, E., Izzo, A. A., Novellino, E., & Santini, A. (2019). Polyphenols : A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2221-2243. <https://doi.org/10.1002/ptr.6419>

Dutheil, F., Gordon, B. A., Naughton, G., Crendal, E., Courteix, D., Chaplais, E., Thivel, D., Lac, G., & Benson, A. C. (2018). Cardiovascular risk of adipokines : A review. *Journal of International Medical Research*, 46(6), 2082-2095. <https://doi.org/10.1177/0300060517706578>

E

Ebrahimipour, 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>

Engin, A. (2017). Diet-Induced Obesity and the Mechanism of Leptin Resistance. In A. B. Engin & A. Engin (Éds.), *Obesity and Lipotoxicity* (Vol. 960, p. 381-397). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-48382-5_16

Eseberri, I., Miranda, J., Lasa, A., Mosqueda-Solís, A., González-Manzano, S., Santos-Buelga, C., & Portillo, M. (2019). Effects of Quercetin Metabolites on Triglyceride Metabolism of 3T3-L1 Preadipocytes and Mature Adipocytes. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(2), 264. <https://doi.org/10.3390/ijms20020264>

Ezzati-Mobaser, S., Malekpour-Dehkordi, Z., Nourbakhsh, M., Tavakoli-Yaraki, M., Ahmadvour, F., Golpour, P., & Nourbakhsh, M. (2020). The up-regulation of markers of adipose tissue fibrosis by visfatin in pre-adipocytes as well as obese children and adolescents. *Cytokine*, 134, 155193. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2020.155193>

F

Farias-Pereira, R., Park, C.-S., & Park, Y. (2019). Mechanisms of action of coffee bioactive components on lipid metabolism. *Food Science and Biotechnology*, 28(5), 1287-1296. <https://doi.org/10.1007/s10068-019-00662-0>

Ferguson, B. S., Nam, H., & Morrison, R. F. (2016). Curcumin inhibits 3T3-L1 preadipocyte proliferation by mechanisms involving post-transcriptional p27 regulation. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 5, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2015.11.014>

Fleenor, B. S., Carlini, N. A., & Campbell, M. S. (2019). Curcumin and arterial function in health and disease : Impact on oxidative stress and inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 22(6), 459-464. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000598>

Fraga, C. G., Croft, K. D., Kennedy, D. O., & Tomás-Barberán, F. A. (2019). The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food & Function*, 10(2), 514-528. <https://doi.org/10.1039/C8FO01997E>

Frigolet, M. E., & Gutiérrez-Aguilar, R. (2020). The colors of adipose tissue. *Gaceta Medica De Mexico*, 156(2), 142-149. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000356>

Funcke, J.-B., & Scherer, P. E. (2019). Beyond adiponectin and leptin : Adipose tissue-derived mediators of inter-organ communication. *Journal of Lipid Research*, 60(10), 1648-1697. <https://doi.org/10.1194/jlr.R094060>

G

Gökçen, B. B., & 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>

Gomez-Zorita, S., Belles, C., Briot, A., Fernández-Quintela, A., Portillo, M. P., & Carpéné, C. (2017). Pterostilbene Inhibits Lipogenic Activity similar to Resveratrol or Caffeine but Differently Modulates Lipolysis in Adipocytes : Pterostilbene Direct Effects on Human Adipocytes. *Phytotherapy Research*, 31(8), 1273-1282. <https://doi.org/10.1002/ptr.5852>

H

Heinonen, S., Jokinen, R., Rissanen, A., & Pietiläinen, K. H. (2020). White adipose tissue mitochondrial metabolism in health and in obesity. *Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity*, 21(2), e12958. <https://doi.org/10.1111/obr.12958>

Huang, D.-W., Chang, W.-C., Yang, H.-J., Wu, J., & Shen, S.-C. (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>

I

Izdebska, M., Herbet, M., Gawrońska-Grzywacz, M., Piątkowska-Chmiel, I., Korga, A., Sysa, M., Iwan, M., Natarska-Chomicka, D., Poleszak, E., Wróbel, A., Mandziuk, S., & Dudka, J. (2018). Resveratrol Limits Lipogenesis and Enhance Mitochondrial Activity in HepG2 Cells. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*, 21, 504-515. <https://doi.org/10.18433/jpps29994>

J

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>

Jung, S. M., Sanchez-Gurmaches, J., & Guertin, D. A. (2018). Brown Adipose Tissue Development and Metabolism. In A. Pfeifer, M. Klingenspor, & S. Herzig (Éds.), *Brown Adipose Tissue* (Vol. 251, p. 3-36). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/164_2018_168

K

Kahn, C. R., Wang, G., & Lee, K. Y. (2019). Altered adipose tissue and adipocyte function in the pathogenesis of metabolic syndrome. *Journal of Clinical Investigation*, 129(10), 3990-4000. <https://doi.org/10.1172/JCI129187>

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, N. E., Ha, A. W., Kim, J. Y., & Kim, W. K. (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 Practice*, 6(6), 499. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.6.499>

Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2889-2895. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>

L

Lasa, A., Schweiger, M., Kotzbeck, P., Churruca, I., Simón, E., Zechner, R., & Portillo, M. del P. (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>

Leri, M., Scuto, M., Ontario, M. L., Calabrese, V., Calabrese, E. J., Bucciantini, M., & Stefani, M. (2020). Healthy Effects of Plant Polyphenols : Molecular Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(4), 1250. <https://doi.org/10.3390/ijms21041250>

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

inflammation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 1-19.
<https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1768044>

Li, H., Qi, J., & Li, L. (2019). Phytochemicals as potential candidates to combat obesity via adipose non-shivering thermogenesis. *Pharmacological Research*, 147, 104393.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.104393>

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

Lipiński, K., Mazur, M., Antoszkiewicz, Z., & Purwin, C. (2017). Polyphenols in Monogastric Nutrition – A Review. *Annals of Animal Science*, 17(1), 41-58.
<https://doi.org/10.1515/aoas-2016-0042>

Lundbom, J. (2018). Adipose tissue and liver. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 124(1), 162-167. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00399.2017>

Luo, L., & Liu, M. (2016). Adipose tissue in control of metabolism. *Journal of Endocrinology*, 231(3), R77-R99. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0211>

M

Mathew, H., Castracane, V. D., & Mantzoros, C. (2018). Adipose tissue and reproductive health. *Metabolism: Clinical and Experimental*, 86, 18-32.
<https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.006>

Meydani, M., & Hasan, S. T. (2010). Dietary Polyphenols and Obesity. *Nutrients*, 2(7), 737-751. <https://doi.org/10.3390/nu2070737>

Miao, M., & Xiang, L. (2020). Pharmacological action and potential targets of chlorogenic acid. In *Advances in Pharmacology* (Vol. 87, p. 71-88). Elsevier.
<https://doi.org/10.1016/bs.apha.2019.12.002>

Mongioi, L. M., La Vignera, S., Cannarella, R., Cimino, L., Compagnone, M., Condorelli, R. A., & Calogero, A. E. (2021). The Role of Resveratrol Administration in Human Obesity. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(9), 4362.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094362>

P

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>

Pacholec, M., Bleasdale, J. E., Chrnyk, B., Cunningham, D., Flynn, D., Garofalo, R. S., Griffith, D., Griffor, M., Loulakis, P., Pabst, B., Qiu, X., Stockman, B., Thanabal, V., Varghese, A., Ward, J., Withka, J., & Ahn, K. (2010). SRT1720, SRT2183, SRT1460, and Resveratrol Are Not Direct Activators of SIRT1. *Journal of Biological Chemistry*, 285(11), 8340-8351. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.088682>

Park, J. H., Lee, B. M., & Kim, H. S. (2021). Potential protective roles of curcumin against cadmium-induced toxicity and oxidative stress. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 24(3), 95-118. <https://doi.org/10.1080/10937404.2020.1860842>

Pérez-Torres, I., Castrejón-Téllez, V., Soto, M. E., Rubio-Ruiz, M. E., 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>

Pimpley, V., Patil, S., Srinivasan, K., Desai, N., & Murthy, P. S. (2020). The chemistry of chlorogenic acid from green coffee and its role in attenuation of obesity and diabetes. *Preparative Biochemistry & Biotechnology*, 50(10), 969-978. <https://doi.org/10.1080/10826068.2020.1786699>

Price, N. L., Gomes, A. P., Ling, A. J. Y., Duarte, F. V., Martin-Montalvo, A., North, B. J., Agarwal, B., Ye, L., Ramadori, G., Teodoro, J. S., Hubbard, B. P., Varela, A. T., Davis, J. G., Varamini, B., Hafner, A., Moaddel, R., Rolo, A. P., Coppari, R., Palmeira, C. M., ... Sinclair, D. A. (2012). SIRT1 Is Required for AMPK Activation and the Beneficial Effects of Resveratrol on Mitochondrial Function. *Cell Metabolism*, 15(5), 675-690. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.04.003>

Priyanka, A., Shyni, G. L., Anupama, N., Raj, P. S., Anusree, S. S., & Raghu, K. G. (2017). Development of insulin resistance through sprouting of inflammatory markers during hypoxia in 3T3-L1 adipocytes and amelioration with curcumin. *European Journal of Pharmacology*, 812, 73-81. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.07.005>

R

Rashmi, H. B., & Negi, P. S. (2020). Phenolic acids from vegetables : A review on processing stability and health benefits. *Food Research International (Ottawa, Ont.)*, 136, 109298. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109298>

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>

Rodríguez-Pérez, C., Segura-Carretero, A., & del Mar Contreras, M. (2019). Phenolic compounds as natural and multifunctional anti-obesity agents : A review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 59(8), 1212-1229. <https://doi.org/10.1080/10408398.2017.1399859>

Rui, L. (2017). Brown and Beige Adipose Tissues in Health and Disease. *Comprehensive Physiology*, 7(4), 1281-1306. <https://doi.org/10.1002/cphy.c170001>

S

Sakuma, S., Sumida, M., Endoh, Y., Kurita, A., Yamaguchi, A., Watanabe, T., Kohda, T., Tsukiyama, Y., & Fujimoto, Y. (2017). Curcumin inhibits adipogenesis induced by benzyl butyl phthalate in 3T3-L1 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 329, 158-164. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.036>

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>

Santos, R. M. M., & Lima, D. R. A. (2016). Coffee consumption, obesity and type 2 diabetes : A mini-review. *European Journal of Nutrition*, 55(4), 1345-1358. <https://doi.org/10.1007/s00394-016-1206-0>

Sato, S., & Mukai, Y. (2020). Modulation of Chronic Inflammation by Quercetin : The Beneficial Effects on Obesity. *Journal of Inflammation Research, Volume 13*, 421-431. <https://doi.org/10.2147/JIR.S228361>

Saxton, S. N., Clark, B. J., Withers, S. B., Eringa, E. C., & Heagerty, A. M. (2019). Mechanistic Links Between Obesity, Diabetes, and Blood Pressure : Role of Perivascular Adipose Tissue. *Physiological Reviews*, 99(4), 1701-1763. <https://doi.org/10.1152/physrev.00034.2018>

Seo, M.-J., Lee, Y.-J., Hwang, J.-H., Kim, K.-J., & Lee, B.-Y. (2015). The inhibitory effects of quercetin on obesity and obesity-induced inflammation by regulation of MAPK signaling. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(11), 1308-1316. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.06.005>

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>

Shimabukuro, M. (2017). Leptin Resistance and Lipolysis of White Adipose Tissue : An Implication to Ectopic Fat Disposition and Its Consequences. *Journal of Atherosclerosis and Thrombosis*, 24(11), 1088-1089. <https://doi.org/10.5551/jat.ED083>

Silvester, A. J., Aseer, K. R., & Yun, J. W. (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*, 1-2, 100002. <https://doi.org/10.1016/j.fufo.2020.100002>

Singla, R. K., Dubey, A. K., Garg, A., Sharma, R. K., Fiorino, M., Ameen, S. M., Haddad, M. A., & Al-Hiary, M. (2019). Natural Polyphenols : Chemical Classification, Definition of Classes, Subcategories, and Structures. *Journal of AOAC International*, 102(5), 1397-1400. <https://doi.org/10.5740/jaoacint.19-0133>

Song, A., Dai, W., Jang, M. J., Medrano, L., Li, Z., Zhao, H., Shao, M., Tan, J., Li, A., Ning, T., Miller, M. M., Armstrong, B., Huss, J. M., Zhu, Y., Liu, Y., Gradinaru, V., Wu, X., Jiang, L., Scherer, P. E., & Wang, Q. A. (2019). Low- and high-thermogenic brown adipocyte subpopulations coexist in murine adipose tissue. *Journal of Clinical Investigation*, 130(1), 247-257. <https://doi.org/10.1172/JCI129167>

Song, M., Yang, G., Hoa, T. Q., Hieu, H. D., Amin, A. S. M., Choe, W., Kang, I., Kim, S. S., & Ha, J. (2020). Anti-obesity Effect of Fermented Persimmon Extracts *via* Activation of AMP-Activated Protein Kinase. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 43(3), 440-449. <https://doi.org/10.1248/bpb.b19-00777>

T

Tajik, N., Tajik, M., Mack, I., & Enck, P. (2017). The potential effects of chlorogenic acid, the main phenolic components in coffee, on health : A comprehensive review of the literature. *European Journal of Nutrition*, 56(7), 2215-2244. <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1379-1>

Thyagarajan, B., & Foster, M. T. (2017). Beiging of white adipose tissue as a therapeutic strategy for weight loss in humans. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 31(2). <https://doi.org/10.1515/hmbci-2017-0016>

Tian, L., Song, Z., Shao, W., Du, W. W., Zhao, L. R., Zeng, K., Yang, B. B., & Jin, T. (2018). Curcumin represses mouse 3T3-L1 cell adipogenic differentiation via inhibiting miR-17-5p and stimulating the Wnt signalling pathway effector Tcf712. *Cell Death & Disease*, 8(1), e2559-e2559. <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.455>

Tsao, R. (2010). Chemistry and Biochemistry of Dietary Polyphenols. *Nutrients*, 2(12), 1231-1246. <https://doi.org/10.3390/nu2121231>

V

van Dam, A. D., Boon, M. R., Berbée, J. F. P., Rensen, P. C. N., & van Harmelen, V. (2017). Targeting white, brown and perivascular adipose tissue in atherosclerosis development. *European Journal of Pharmacology*, 816, 82-92. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2017.03.051>

Vari, 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>

W

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>

WatreLOT, A. A., & Norton, E. L. (2020). Chemistry and Reactivity of Tannins in *Vitis* spp.: A Review. *Molecules* (Basel, Switzerland), 25(9). <https://doi.org/10.3390/molecules25092110>

Wu, L.-Y., Chen, C.-W., Chen, L.-K., Chou, H.-Y., Chang, C.-L., & Juan, C.-C. (2019). Curcumin Attenuates Adipogenesis by Inducing Preadipocyte Apoptosis and Inhibiting Adipocyte Differentiation. *Nutrients*, 11(10), 2307. <https://doi.org/10.3390/nu11102307>

Y

Yahfoufi, N., Alsadi, N., Jambi, M., & Matar, C. (2018). The Immunomodulatory and Anti-Inflammatory Role of Polyphenols. *Nutrients*, 10(11), 1618. <https://doi.org/10.3390/nu10111618>

Yamagata, K. (2018). Do Coffee Polyphenols Have a Preventive Action on Metabolic Syndrome Associated Endothelial Dysfunctions? An Assessment of the Current Evidence. *Antioxidants*, 7(2), 26. <https://doi.org/10.3390/antiox7020026>

Yau, W. W., & Yen, P. M. (2020). Thermogenesis in Adipose Tissue Activated by Thyroid Hormone. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8), 3020. <https://doi.org/10.3390/ijms21083020>

Z

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>

Annexes

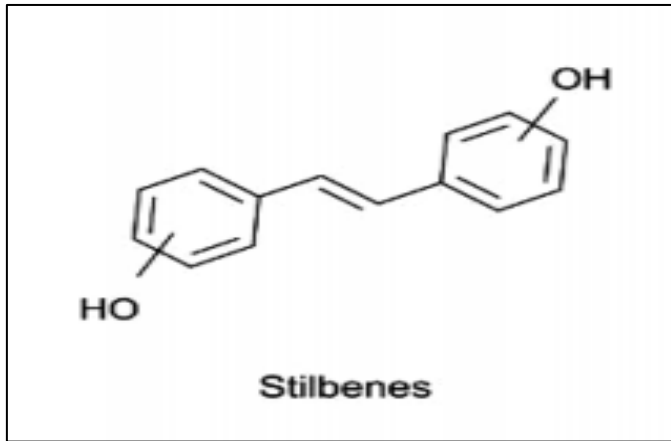


Figure A1 : structure des stilbènes (Singla et al., 2019).

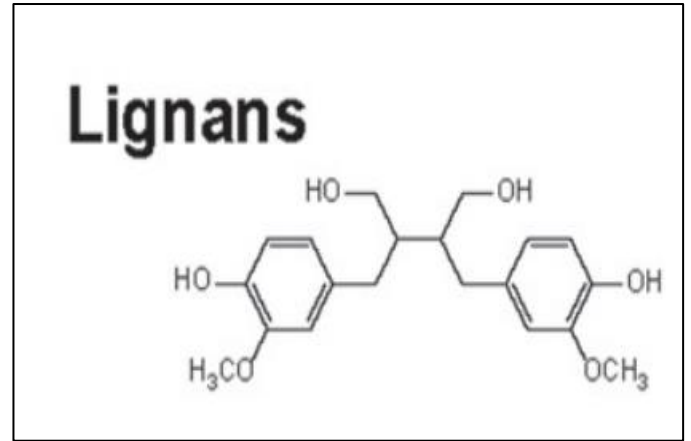


Figure A2 : structure des lignanes (Fraga et al., 2019).

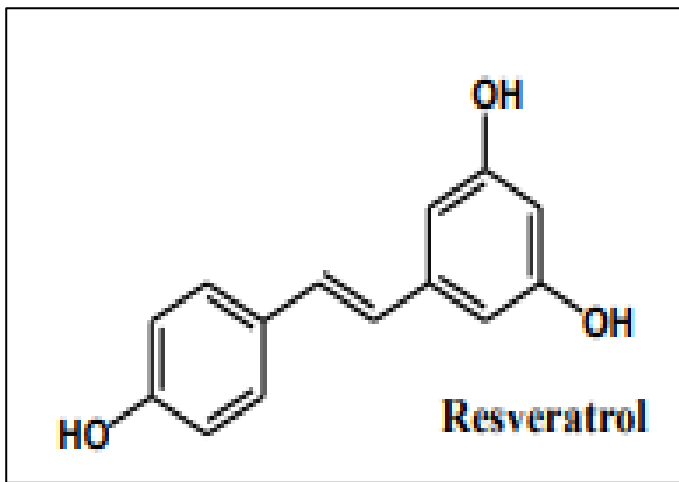


Figure A3 : structure du resvératrol (Tsao, 2010).

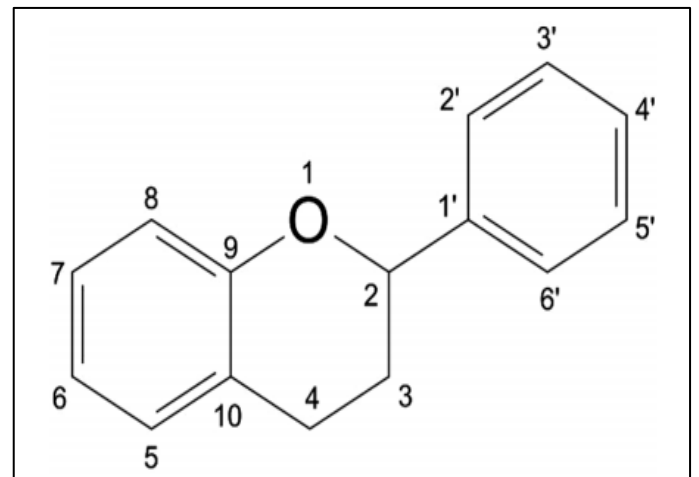


Figure A4 : structure commune des flavonoïdes (Singla et al., 2019).

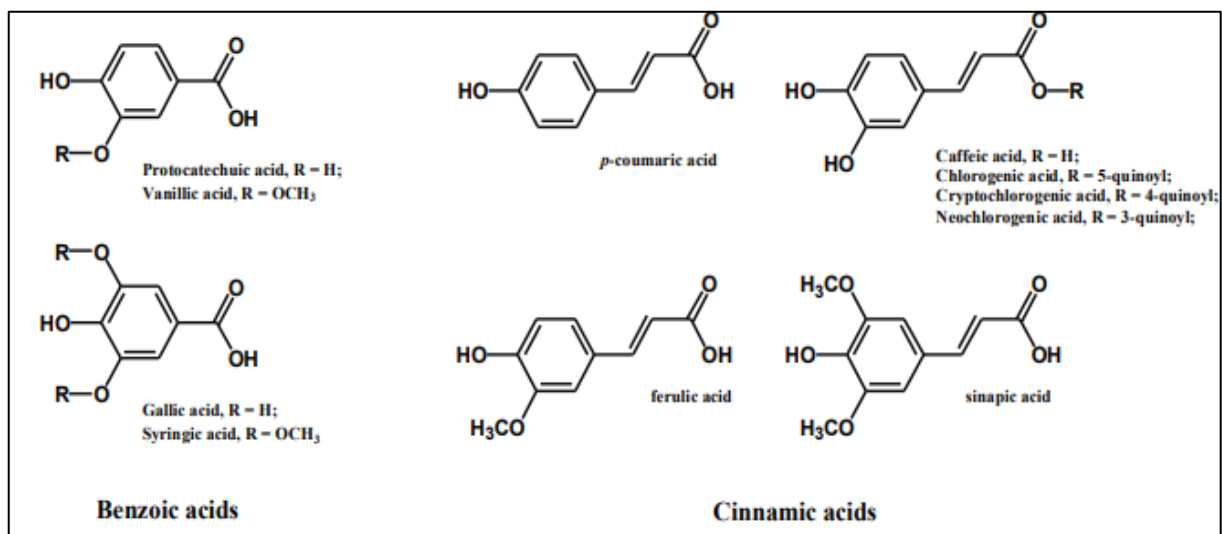


Figure A5 : Acides phénoliques : acides benzoïques, acides cinnamiques (Tsao, 2010).

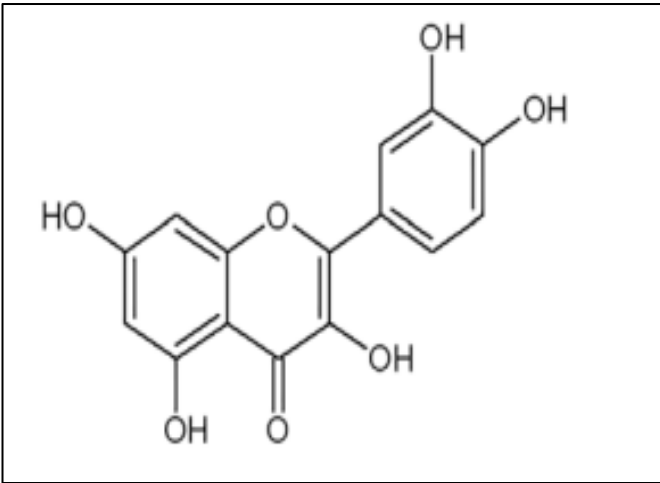


Figure A6 : structure de la quercétine
(Durazzo et al., 2019)

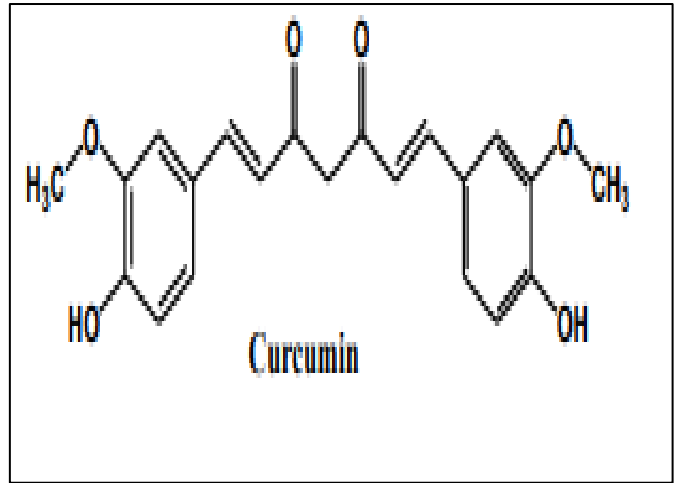


Figure A7 : structure de la curcumine
(Tsaio, 2010)

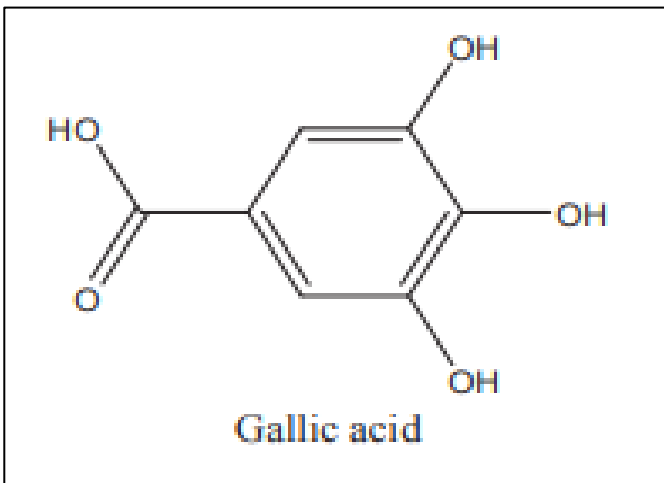


Figure A8 : structure de l'acide gallique
(Rashmi & Negi, 2020).

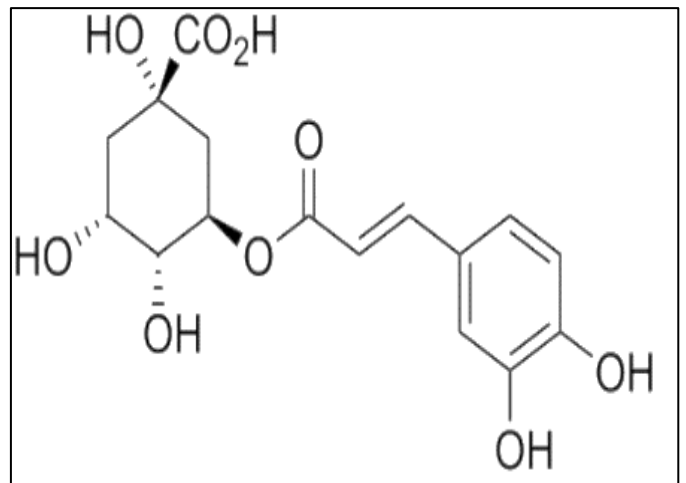


Figure A9 : structure de l'acide chlorogénique
(Pimpley et al., 2020)

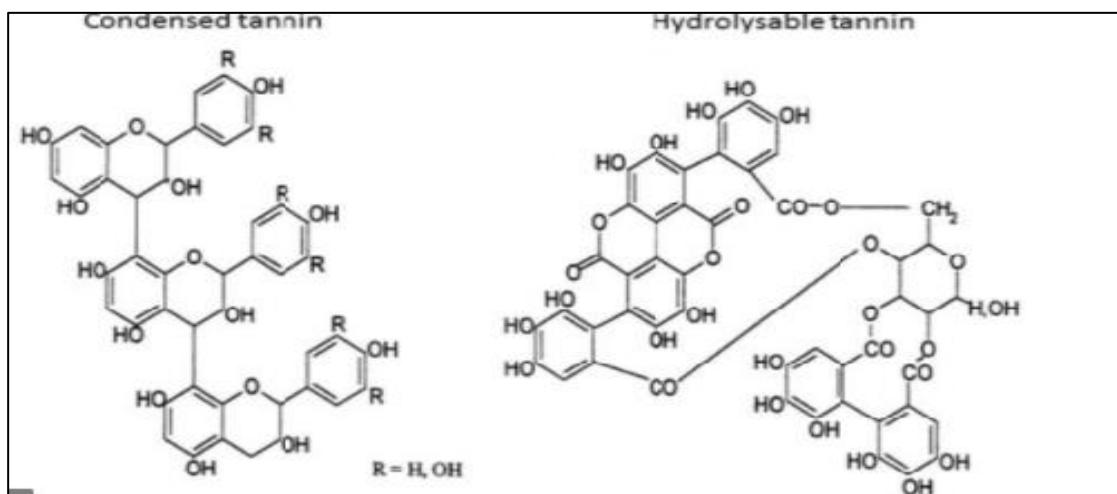


Figure A10 : structures des tannins condensés et hydrolysables
(WatreLOT & Norton, 2020).

المخلص

البوليفينول عبارة عن جزيئات عضوية نشطة بيولوجيًا موجودة في المملكة النباتية. وهي تتميز بآثارها الفسيولوجية والعلاجية المفيدة، ولا سيما على العديد من أمراض التمثيل الغذائي مثل السمنة. يصنف على أنه مرض التهابي مزمن واسع الانتشار في جميع أنحاء العالم، ويتم تعريفه من خلال التراكم غير الطبيعي والمفرط للدهون في الأنسجة الدهنية، المرتبط بالعديد من الأمراض المصاحبة. ركزت العديد من الدراسات في الجسم الحي وفي المختبر على إظهار الأنشطة البيولوجية لمركبات البوليفينول على الأنسجة الدهنية. يغطي هذا العمل العديد من الدراسات التي تثبت تأثير البوليفينول على الأنسجة الدهنية وآلياتها ووظائفها المختلفة (تكوين الشحم، تكوّن الدهون، تحلل الدهون، الإجهاد التأكسدي والالتهاب). تقودنا نتائج هذا العمل إلى استنتاج أن مادة البوليفينول لها آثار مفيدة لا يمكن إنكارها ضد السمنة والالتهابات والإجهاد التأكسدي وعواقبها. يغطي هذا العمل من الدراسات التي تثبت تأثير البوليفينول في الأنسجة الدهنية وآلياتها و الإجهاد التأكسدي، تكون، تحلل الدهون، الإجهاد التأكسدي والالتهاب). تقودنا نتائج هذا العمل إلى استنتاج مادة البوليفينول لها آثار مفيدة لا يمكن إنكارها ضد السمنة والالتهاب والإجهاد التأكسدي وعواقبها.

لا يزال النظام الغذائي المخصب بالبوليفينول بديلاً علاجياً لا جدال فيه في الرعاية الغذائية الخاصة للأشخاص الذين يعانون من السمنة أو زيادة الوزن، وذلك بهدف الحد من مخاطر الإصابة بمرض السكر وتصلب الشرايين والمسرطنة المرتبطة بزيادة الأنسجة الدهنية.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول، الأنسجة الدهنية، الدراسات المخبرية، الأنشطة البيولوجية.

Abstract

Polyphenols are bioactive organic molecules present in the plant kingdom. They are characterized by their physiological and therapeutic beneficial effects, in particular on several metabolic pathologies such as obesity. Classified as a widespread chronic inflammatory disease worldwide, it is defined by the abnormal and excessive accumulation of fat in adipose tissue, associated with several co-morbidities. Several *in vivo* and *in vitro* studies have investigated the biological activities of polyphenolic compounds on adipose tissue. This work reviews several studies proving the impact of polyphenols on adipose tissue and its different mechanisms and functions (adipogenesis, lipogenesis, lipolysis, oxidative stress and inflammation). The results brought back by these works lead us to conclude that polyphenols have undeniable beneficial effects against obesity, inflammation and oxidative stress and their consequences.

A diet enriched with polyphenols remains an indisputable therapeutic alternative in the nutritional management of obese or overweight people, with the aim of reducing the diabetogenic, atherogenic and carcinogenic risks associated with the increase in adipose tissue.

Key words: Polyphenols, adipose tissue, *in vitro* studies, biological activities

Résumé

Les polyphénols sont des molécules organiques bioactives présentes dans le règne végétal. Ils se caractérisent par leurs effets bénéfiques physiologiques et thérapeutiques, notamment sur plusieurs pathologies métaboliques tels que l'obésité. Classée comme maladie inflammatoire chronique largement répandue dans le monde entier, elle est définie par l'accumulation anormale et excessive de graisse dans le tissu adipeux, associées à plusieurs comorbidités. Plusieurs études *in vivo* et *in vitro* se sont intéressées à la mise en évidence des activités biologiques des composés polyphénoliques sur le tissu adipeux. Ce travail survole plusieurs études prouvant l'impact des polyphénols sur le tissu adipeux et ses différents mécanismes et fonctions (adipogénèse, lipogénèse, lipolyse, stress oxydatif et inflammation). Les résultats ramenés par ces travaux nous amènent à conclure que les polyphénols possèdent des effets bénéfiques indéniables contre l'obésité, l'inflammation et le stress oxydant et leurs conséquences.

Une alimentation enrichie en polyphénols demeure une alternative thérapeutique indiscutable dans la prise en charge notamment nutritionnelle des personnes obèses ou en surpoids, dans le but de diminuer les risques diabétogène, athérogène et cancérogène associés à l'augmentation du tissu adipeux.

Mots clés : Polyphénols, tissu adipeux, études *in vitro*, activités biologiques.