

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 29 mai 2019
Par Madame HANSSE GLUSZAK Justine**

Les vertus méconnues de la vigne et du raisin

Membres du jury :

Président : Madame SAHPAZ Sevser, Professeur des Universités, Laboratoire de pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur et Directeur de thèse : Madame RIVIERE Céline, Maître de conférences, Laboratoire de pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame DEBONNE Virginie, Docteur en Pharmacie, La Madeleine.



Faculté de Pharmacie de LILLE

3, Rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université de LILLE

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIÉ
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Madame	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
Monsieur	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Monsieur	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
Monsieur	DEPREUX	Patrick	ICPAL
Monsieur	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Madame	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
Monsieur	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
Monsieur	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
Monsieur	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Monsieur	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Monsieur	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Madame	AZAROUAL	Nathalie	Physique
Monsieur	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
Monsieur	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
Monsieur	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
Monsieur	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
Monsieur	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Madame	DELBAERE	Stéphanie	Physique
Monsieur	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Madame	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
Monsieur	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
Monsieur	DURIEZ	Patrick	Physiologie
Monsieur	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
Monsieur	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Madame	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
Monsieur	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Monsieur	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
Monsieur	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Madame	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
Monsieur	LUC	Gerald	Physiologie
Madame	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
Monsieur	MILLET	Régis	ICPAL
Madame	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Madame	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Madame	PERROY	Anne Catherine	Législation
Madame	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Madame	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
Monsieur	SERGHÉRAERT	Éric	Législation
Madame	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Monsieur	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
Monsieur	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Madame	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Madame	GARAT	Anne	Toxicologie
Madame	GOFFARD	Anne	Bactériologie
Monsieur	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Madame	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
Monsieur	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Madame	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
Monsieur	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Madame	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Madame	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Madame	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Madame	BEHRA	Josette	Bactériologie
Monsieur	BELARBI	Karim	Pharmacologie
Monsieur	BERTHET	Jérôme	Physique
Monsieur	BERTIN	Benjamin	Immunologie
Monsieur	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
Monsieur	BOCHU	Christophe	Physique
Monsieur	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
Monsieur	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
Monsieur	BRIAND	Olivier	Biochimie
Monsieur	CARNOY	Christophe	Immunologie
Madame	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Madame	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Madame	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
Monsieur	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
Monsieur	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Madame	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Madame	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Madame	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Monsieur	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques
Madame	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Madame	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
Monsieur	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
Monsieur	FARCE	Amaury	ICPAL
Madame	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Madame	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
Monsieur	FURMAN	Christophe	ICPAL
Madame	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
Monsieur	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Madame	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Madame	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Madame	GROSS	Barbara	Biochimie
Monsieur	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Madame	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Madame	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Madame	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
Monsieur	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
Monsieur	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
Monsieur	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Madame	LALLOYER	Fanny	Biochimie
Monsieur	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Madame	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Madame	LEHMANN	Hélène	Législation
Madame	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Madame	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Madame	MARTIN	Françoise	Physiologie
Monsieur	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

Monsieur	MORGENROTH	Thomas	Législation
Madame	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Madame	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Madame	PINÇON	Claire	Biomathématiques
Monsieur	PIVA	Frank	Biochimie
Madame	PLATEL	Anne	Toxicologie
Monsieur	POURCET	Benoît	Biochimie
Monsieur	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Madame	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Madame	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Madame	ROGER	Nadine	Immunologie
Monsieur	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Madame	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Madame	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Madame	STANDAERT	Annie	Parasitologie
Monsieur	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
Monsieur	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
Monsieur	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
Monsieur	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
Monsieur	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Certifiés

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Monsieur	HUGES	Dominique	Anglais
Mademoiselle	FAUQUANT	Soline	Anglais
Monsieur	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Monsieur	DAO PHAN	Hai Pascal	Lab. Médicaments et Molécules
Monsieur	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Monsieur	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Madame	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
Monsieur	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
Monsieur	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
Monsieur	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
Monsieur	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
Monsieur	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

CIVILITE	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
Madame	DEMARET	Julie	Immunologie
Madame	HENRY	Héloïse	Biopharmacie
Madame	MASSE	Morgane	Biopharmacie

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses, celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

A Madame Sahpaz, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, je vous en remercie chaleureusement.

A Madame Rivière, pour avoir accepté de m'encadrer dans la rédaction de cette thèse, pour votre aide précieuse, vos conseils avisés, votre disponibilité malgré un emploi du temps bien chargé, ainsi que votre patience et votre gentillesse, je vous exprime mes plus sincères remerciements.

A Virginie, ma collègue et amie, merci pour tout le soutien que tu m'as apporté durant l'élaboration de cette thèse, merci pour tes nombreuses lectures et corrections, mais aussi de m'avoir rassurée face aux doutes et aux peurs que j'ai pu ressentir durant ce travail. Je suis heureuse que nos chemins se soient croisés.

A Séverine, un immense merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté dans la dernière ligne droite de cette thèse et soutenance.

A mes ami(e)s proches, et particulièrement la petite famille Yverneau, merci à tous pour votre présence, soutien et amitié.

A mes Boulonnaises, Anaïs et Sophie, merci pour votre soutien et votre présence depuis maintenant de très nombreuses années, et j'espère pour tout autant.

A mes amies, Agathe, Capucine, Claire, Laurine et Marine, merci pour votre présence et votre soutien pendant toutes ces longues (et difficiles) années d'études et merci surtout d'être encore là, à présent que se clôt ce chapitre commencé ensemble.

A Bichhang, merci pour ta joie de vivre, ton humour, ta bienveillance et tes encouragements. Merci d'être toujours présente pour moi.

A ma famille, mon frère, beaux-frères, belles-sœurs et beaux-parents, parce que j'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, merci pour votre Amour.

A mes parents, pour votre présence, votre soutien, votre écoute, vos nombreux encouragements, et surtout votre Amour depuis toujours, et tout au long de ce parcours. Chacun à votre manière vous avez su me porter et m'aider quand il le fallait, je vous remercie de tout mon cœur.

A Quentin, mon merveilleux mari, merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir apporté ton soutien sans faille tout au long de ces années, tu as su me porter et me rendre plus forte. Ton Amour et tes attentions au quotidien ne cessent de me combler, merci du plus profond de mon cœur.

Sommaire

REMERCIEMENTS	6
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
1 ORIGINE, HISTOIRE ET CROYANCE DE LA VIGNE ET DU VIN A TRAVERS LE TEMPS	12
1.1 ORIGINE DU VIN ET DE SA MATIERE PREMIERE	12
1.1.1 <i>Le vin</i>	12
1.1.2 <i>Le raisin</i>	14
1.1.3 <i>La vigne</i>	15
1.2 L'HISTOIRE DU VIN, ENTRE CROYANCES ET MYTHES	16
1.3 LES PREMICES DES VERTUS THERAPEUTIQUES DU VIN A NOS JOURS	19
2 ÉTUDE BOTANIQUE DE LA VIGNE	22
2.1 CLASSIFICATION SYSTEMATIQUE	22
2.2 GENERALITES	23
2.3 CARACTERISTIQUES BOTANIQUES DE LA VIGNE	24
2.3.1 <i>Description botanique de l'appareil végétatif</i>	25
2.3.1.1 Les racines	25
2.3.1.2 Le tronc et les tiges	25
2.3.1.3 Les feuilles	25
2.3.2 <i>Description botanique de l'appareil reproducteur</i>	26
2.3.2.1 Les fleurs	26
2.3.2.2 Les fruits	27
2.3.2.2.1 La rafle	27
2.3.2.2.2 Les baies	27
2.3.2.2.2.1 Le péricarpe	27
2.3.2.2.2.1.1 La pellicule	27
2.3.2.2.2.1.2 La pulpe	28
2.3.2.2.2.2 Les pépins	28
2.4 CULTURE DE LA VIGNE	29
2.4.1 <i>Cycle de développement de la vigne</i>	29
2.4.1.1 Cycle végétatif	31
2.4.1.2 Cycle reproducteur	32
2.4.2 <i>Les exigences de la vigne en écologie</i>	33
2.4.2.1 Besoins en température	33
2.4.2.2 Besoins en pluviométrie	34
2.4.2.3 Besoins en sol	34
3 COMPOSITION CHIMIQUE DES DIFFERENTES PARTIES VEGETATIVES DE LA VIGNE ...	35
3.1 PHYTOCHIMIE DES BAIES DE RAISIN	35
3.1.1 <i>Généralités</i>	35
3.1.2 <i>Détail de la phytochimie de la baie</i>	36
3.1.2.1 Les composants généraux de la baie	37
3.1.2.2 Les polyphénols du raisin	39
3.1.2.2.1 Généralités	39
3.1.2.2.2 Les composés flavonoïdes	40
3.1.2.2.2.1 Les flavonoïdes au sens strict	41
3.1.2.2.2.2 Les anthocyanes	42
3.1.2.2.2.3 Les tanins	43
3.1.2.2.2.3.1 Les tanins hydrolysables	43
3.1.2.2.2.3.2 Les tanins condensés	44
3.1.2.2.2.3 Les composés non-flavonoïdes	46
3.1.2.2.2.3.1 Les acides phénoliques	46
3.1.2.2.2.3.1.1 Les acides hydroxybenzoïques	46
3.1.2.2.2.3.1.2 Les acides hydroxycinnamiques	47
3.1.2.2.2.3.2 Les stilbènes	47
3.2 PHYTOCHIMIE DES FEUILLES DE VIGNE	48
3.3 PHYTOCHIMIE DES SARMENTS ET DES RAFLES	49

4	LE « FRENCH PARADOX » ET LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DES POLYPHENOLS, DONT UN MAJEUR : LE RESVERATROL.....	50
4.1	LE « FRENCH PARADOX » ET LES LIENS CONTROVERSES DU VIN ET DE LA SANTE ...	50
4.1.1	<i>Le « French paradox ».....</i>	50
4.1.2	<i>Les liens controversés du vin et de la santé.....</i>	52
4.2	LES PROPRIETES BIOLOGIQUES DES POLYPHENOLS DES RAISINS ET DU VIN ET LES EFFETS POTENTIELS DE LEUR CONSOMMATION	53
4.3	LE RESVERATROL : UNE MOLECULE QUI N’EN FINIT PLUS DE SURPRENDRE	57
4.3.1	<i>Généralités sur le resvératrol.....</i>	57
4.3.1.1	L’histoire particulière du resvératrol	57
4.3.1.2	Son origine	58
4.3.1.3	Biogénèse	58
4.3.1.4	Sa nature chimique, biosynthèse et mécanisme d’action.....	59
4.3.1.5	Principales sources du resvératrol	59
4.3.2	<i>Les principales activités biologiques du resvératrol</i>	61
4.3.2.1	Activité anti-oxydante	61
4.3.2.1.1	Définition du stress oxydatif et des espèces réactives de l’oxygène (ERO)	61
4.3.2.1.2	Conséquences du stress oxydatif.....	63
4.3.2.1.3	Mécanismes de défense.....	63
4.3.2.1.4	Pouvoir anti-oxydant du resvératrol.....	64
4.3.2.2	Action anti-inflammatoire.....	67
4.3.2.2.1	Rappels sur l’inflammation : définition, les médiateurs, les étapes.....	67
4.3.2.2.2	Action du resvératrol sur l’inflammation.....	70
4.3.2.3	Effet anti-âge et impact sur la longévité	75
4.3.2.3.1	Impact de la restriction calorique.....	75
4.3.2.3.2	Les sirtuines	76
4.3.2.3.3	Les effets du resvératrol, un activateur de sirtuines	77
4.3.2.4	Activité au niveau cardiovasculaire	79
4.3.2.4.1	L’athérosclérose et le resvératrol	79
4.3.2.4.1.1	Rappels sur l’athérosclérose.....	79
4.3.2.4.1.2	Impact du resvératrol sur l’athérosclérose	81
4.3.2.4.2	Impact du resvératrol sur d’autres pathologies cardiovasculaires	84
4.3.2.4.2.1	L’insuffisance cardiaque	84
4.3.2.4.2.2	L’infarctus du myocarde : ischémie/reperfusion (I/R) du myocarde	84
4.3.2.5	Action sur les maladies métaboliques	86
4.3.2.5.1	Action sur l’obésité	86
4.3.2.5.2	Action sur le diabète.....	87
4.3.2.6	Action sur les maladies neurodégénératives.....	88
4.3.2.6.1	Quelques rappels sur la maladie d’Alzheimer	88
4.3.2.6.2	Effet neuroprotecteur du resvératrol.....	89
4.3.2.7	Action anti-cancéreuse.....	90
4.3.2.7.1	Réduction de la progression de la tumeur par le resvératrol	90
4.3.2.7.2	Effet chimio-sensibilisateur du resvératrol	90
4.3.2.8	Action anti-infectieuse	92
4.3.2.8.1	Antifongique :	92
4.3.2.8.2	Antibactérienne :	92
4.3.2.8.3	Antivirale :.....	92
4.3.2.9	Conclusion sur les activités biologiques du resvératrol et les controverses actuelles	93
5	LES USAGES DE LA VIGNE ET DU RAISIN : ENTRE LES REMEDES D’HIER ET D’AUJOURD’HUI.....	94
5.1	USAGES CHEZ LES ANCIENS	94
5.1.1	<i>Utilisation des raisins et des produits dérivés.....</i>	94
5.1.2	<i>Utilisation des feuilles</i>	95
5.1.3	<i>Utilisation de la sève.....</i>	95
5.2	THERAPEUTIQUES MODERNES	96
5.2.1	<i>La vigne et la circulation veineuse.....</i>	96
5.2.1.1	Quelques rappels sur la circulation veineuse des membres inférieurs.....	96
5.2.1.2	Quelques rappels sur l’insuffisance veineuse	97
5.2.1.3	Les mesures thérapeutiques contre l’insuffisance veineuse et l’activité de la vigne rouge et ses composants sur la circulation veineuse	98
5.2.1.3.1	La contention veineuse.....	98
5.2.1.3.2	Les veinotoniques	99
5.2.1.3.2.1	Les veinotoniques par voie orale	99
5.2.1.3.2.2	Les topiques locaux.....	100
5.2.1.3.2.3	Activité pharmacologique de la vigne rouge et de ses composants sur la circulation veineuse.....	101

5.2.2	<i>La vigne et la cosmétique</i>	102
5.2.2.1	Quelques rappels sur la peau et ses fonctions.....	102
5.2.2.2	Quelques rappels sur le vieillissement cutané	103
5.2.2.3	Les cosmétiques anti-âges à base de raisin	105
5.2.2.3.1	Caudalie	106
5.2.3	<i>La vigne et les compléments alimentaires anti-âge</i>	108
5.2.4	<i>Le fruit de la vigne et l'alimentation</i>	109
<input type="checkbox"/>	Le raisin : frais et sec.....	109
<input type="checkbox"/>	Le vin et jus de raisin	109
<input type="checkbox"/>	L'huile de pépin de raisin	110
CONCLUSION		112
LISTE DES FIGURES		114
BIBLIOGRAPHIE		116

Liste des abréviations

OPC : Oligomères ProCyanidines
DP : Degré de Polymérisation
HBA : Acides HydroxyBenzoïques
HCA : Acides HydroxyCinnamiques
ODC : Ornithine DéCarboxylase
ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène
LDL : Low Density Lipoproteins - lipoprotéines de basse densité
SOD : SuperOxydes Dismutases
eNOS : Oxyde Nitrique Synthase endothéliale
COX : Cyclo-OXygénases
LOX : Lipo-OXygénase
iNOS : Oxyde Nitrique Synthase inductible
PG : ProstaGlandines
AA : Acide Arachidonique
PGE2 : ProstaGlandine E2
LPS : Lipo-PolySaccharides (de la paroi bactérienne)
NO : Oxyde Nitrique - Monoxyde d'azote
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor – Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire
PKA : Protéine Kinase A
SIR : Silent Information Regulator
SIRT 1 : Sirtuine de type 1
ICAM-1 : IntraCellular Adhesion Molecule 1
VCAM-1 : Vascular Cell Adhesion Molecule 1
MCP-1 : Monocyte Chemotactic Protein 1
M-CSF : Monocyte Colony Stimulating Factor
LDH : Lactate DésHydrogénase
CK : Créatine Kinase
CMV : CytoMégaloVirus
EGF : Epidermal Growth Factor
Bcl-2 : B cell lymphoma
Bax : BCL associated X protein
TGF-β1 : Transforming Growth Factor-β1
IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

Introduction

Depuis de nombreux siècles, les Hommes exploitent les plantes pour se nourrir, mais également pour se soigner. En effet, l'emploi des plantes médicinales est un savoir-faire très ancestral. Cette discipline s'appelle la phytothérapie, qui signifie soigner par les plantes, c'est une médecine basée sur l'utilisation des propriétés pharmacologiques des molécules contenues dans les plantes. Aujourd'hui, l'emploi de la phytothérapie en médecine est une solution alternative et additionnelle très intéressante. Par ailleurs, cette thérapie est plus douce, et présente moins d'effets indésirables que la médecine conventionnelle souvent montrée du doigt par l'actualité, c'est pourquoi elle est de plus en plus préférée par les patients et ses bienfaits sont réels en curatif pour soulager certaines affections, ou en préventif.

De plus, avec le développement des connaissances en chimie, les substances actives renfermées dans les plantes ont pu être isolées puis étudiées pour prouver leur efficacité, et il est possible aujourd'hui de les utiliser directement, de les modifier légèrement par hémisynthèse ou de les synthétiser pour les employer notamment en allopathie. Ainsi, l'utilisation des plantes, que ce soit en phytothérapie ou en allopathie, grâce aux substances actives purifiées de ces dernières, ne cesse de se développer.

La vigne fait partie d'une des plus anciennes plantes cultivées sur terre. La médecine antique et la pharmacie en ont tiré profit depuis des millénaires. Au fil du temps cette plante n'a cessé de révéler de nombreuses vertus. La recherche biomédicale s'intéresse beaucoup aux substances contenues dans la vigne et dans ses produits, comme le vin, car elles pourraient avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine. Voilà maintenant près de 25 ans que le terme de « French paradox » est né, pour exprimer le fait que la mortalité cardiovasculaire française était inférieure à celles des autres pays, alors que le niveau des facteurs de risque cardiovasculaire et la consommation de principaux nutriments riches en graisses d'origine animale sont similaires à ceux observés dans les autres pays. Bien entendu, le fait que les français soient de grands consommateurs de vin n'avait pas manqué d'être évoqué comme une explication possible du phénomène. Cependant cette hypothèse est désormais controversée, en effet de nouvelles études ont démontré que la consommation d'alcool, sous toutes ses formes, entraîne des effets néfastes pour la santé de par la présence d'éthanol pur consommé. Néanmoins, ce concept a mené de nombreux chercheurs à s'intéresser aux substances présentes dans la vigne et le vin. L'activité biologique de la vigne et de ses produits serait surtout associée aux composés phénoliques, et plus particulièrement aux stilbènes, à certains flavonoïdes et aux proanthocyanidines. Depuis le début des années quatre-vingt-dix, le resvératrol, un stilbène, fait l'objet d'un intérêt croissant. Nous nous intéresserons aux nombreuses activités de cette molécule, notamment aux activités anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-âge, anti-athérosclérose, anti-agrégante plaquettaire, anti-cancéreuse et neuroprotectrice.

De plus, aujourd'hui encore, la vigne est utilisée dans de nombreux domaines tels qu'en phytothérapie pour soulager les sensations de jambes lourdes, en cosmétologie pour ses propriétés anti-âge, et également dans l'alimentation. Nous vous proposerons de découvrir cette plante ainsi que ses différents usages, et vertus parfois encore méconnues.

Dès à présent, partons faire un voyage dans le temps pour découvrir les origines et l'histoire de la vigne.

1 Origine, histoire et croyance de la vigne et du vin à travers le temps

1.1 Origine du vin et de sa matière première

1.1.1 Le vin

Depuis plusieurs années, recherches et débats se multiplient pour retrouver les plus anciennes traces de vin.

La viticulture apparaît avec le passage progressif de la vigne sauvage à la vigne cultivée, vraisemblablement entre le VI^{ème} et le V^{ème} millénaire avant notre ère. Mais il est probable que la vigne cultivée et la production de vin soient apparues à peu près au même moment dans différents endroits, comme semble l'indiquer la découverte, dans le nord de la Turquie, de grains de blé et de pépins de raisins, peut-être cultivés, sur le site de Çayönu daté du VII^{ème} millénaire. Les archéologues s'accordent à établir que la « culture du vin » a débuté dans la période comprise en - 8.000 et - 4.000, c'est-à-dire au Néolithique.

Le vin existerait donc depuis plus de 7.000 ans et, pour certains, il fait partie du quotidien, associé aux repas [1].

L'histoire du vin a des origines si anciennes que ce breuvage est mentionné dans les premiers écrits connus, ainsi la plus ancienne œuvre littéraire, un récit babylonien, *l'Épopée de Gilgamesh*, datant d'environ 2.000 ans, parle déjà du vin, il découvre une vigne enchantée dont le vin, s'il obtenait la permission d'en boire, lui assurerait l'immortalité ! Dans la Bible, la culture de la vigne est attribuée à Noé, le premier viticulteur : « *Il planta une vigne et il en but le vin* » [Genèse, Ancien Testament] [1], [2].

On situe généralement l'émergence de la viticulture dans les zones montagneuses de Transcaucasie et du Zagros au Proche-Orient. En effet, la vigne aurait fait son apparition dans le Caucase et la Mésopotamie, alors que la culture de la vigne et la production de vin se développent ensuite en Égypte, puis dans le bassin méditerranéen, où la culture de la vigne s'est pleinement épanouie sous l'impulsion des Grecs et des Romains (qui en sont le berceau de la civilisation du vin), puis par la suite en Gaule et dans le Nord de l'Europe [1], [3].



Figure 1: L'apparition du vin [4]

Deux sites vieux de 8.000 ans dans les zones montagneuses de Transcaucasie, Shulaveris Gora et Arslan Tepe, ont révélé des pépins de raisin de vigne cultivée et des céramiques présentant des traces de vin. Ainsi, à la lumière des dernières découvertes, il s'agirait de la région de naissance de la domestication de la vigne afin de produire du raisin fermenté.

Des résidus de vin sont retrouvés dans des jarres qui accompagnaient le corps de Toutankhamon, mort en 1327 avant J.C.

D'autre part sur un site Iranien, nous avons eu la preuve de traces de vinification à travers des résidus d'acide tartrique et de tanins présents sur la paroi d'une jarre vieille de 5.400 à 5.000 ans avant J.C., et également dans des coupes dans lesquelles on offrait du vin aux dieux [2].

Les premiers témoignages de la domestication et de la culture de la vigne remontent au IV^{ème} millénaire avant J.-C., si les Égyptiens ne furent pas les premiers à maîtriser l'art de la vigne et du vin, ils furent incontestablement les premiers à le décrire et le célébrer en peinture comme en témoigne la représentation, découverte à Thèbes, de deux paysans cueillant des grappes de raisin selon une méthode identique à celle des viticulteurs actuels. A la même époque, les habitants de la Mésopotamie buvaient aussi du vin, mais à l'encontre des Égyptiens leurs sépultures ne sont pas parvenues jusqu'à nous pour relater leur mode de vie [5].

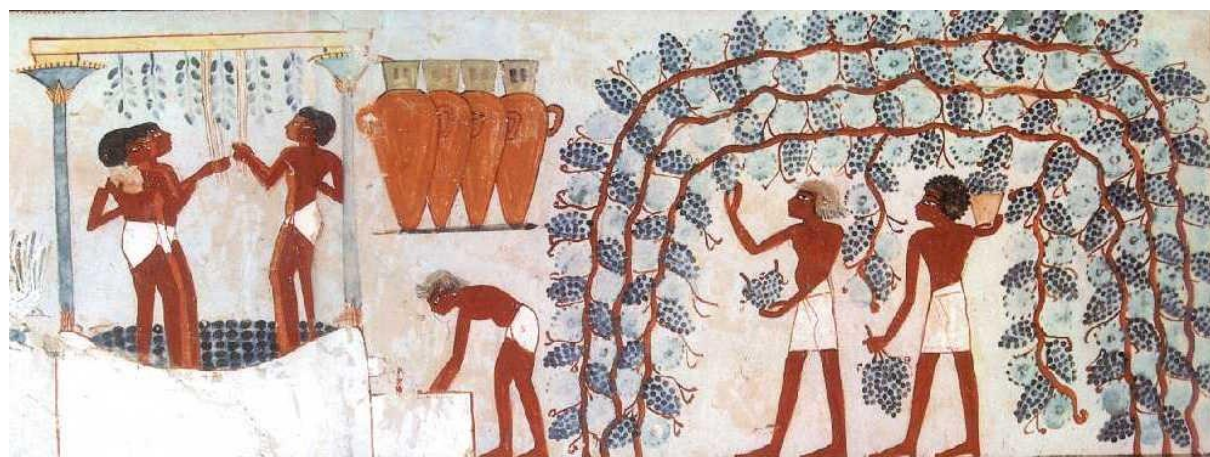


Figure 2 : La cueillette du raisin (tombe de Nakht à Thèbes)
Peinture murale, Égypte, XVIII^{ème} dynastie [6], [7]

Des vinifications accidentelles se sont probablement produites partout où il y avait à la fois du raisin à l'état sauvage et un peuplement humain. Le vin est le fruit du travail de l'homme contrairement à la bière qui a pu naître de quelques grains oubliés dans un peu d'eau.

L'histoire du vin se confond donc en partie avec celle des civilisations occidentales comme nous venons de le voir. Le vin, synonyme de convivialité, d'art de vivre et d'ivresse, a toujours été chargé d'une valeur symbolique, voire d'un sens religieux. Du simple buveur occasionnel au connaisseur à l'affût d'une cuvée exceptionnelle et à la recherche de la moindre saveur, le vin est une boisson internationale.

Chaque année, ce sont plus de 31 milliards de bouteilles de vin qui sont consommées dans le monde.

Aujourd'hui, il est devenu un des emblèmes de la culture française, de ses traditions et de sa gastronomie.

En 2017, la France a produit 3,7 milliards de litres de vin soit 16 % de la production mondiale. Il s'agit du 2^{ème} producteur mondial de vin derrière l'Italie en volume. Elle est le 2^{ème} pays consommateur de vin au monde derrière les États-Unis et devant l'Italie. Plus de 3,5 milliards de bouteilles y ont été consommées en 2017. Cette consommation française, est en baisse depuis 30 ans, elle est passée de 100 litres par habitant et par an en 1975 à 40 litres aujourd'hui. Mais dans un contexte de mondialisation croissante, les vins qui traversent les frontières ont été multipliés par 2 en 15 ans, la France est le 1^{er} pays exportateur de vin et d'eau-de-vie de vin en valeur. Ce sont en 2017, 12 milliards d'euros de chiffre d'affaires à l'export, loin devant l'Italie, et près de 500 000 emplois directs et indirects sont générés par la viticulture sur le territoire français [8].

Le vin a donc des enjeux économiques majeurs en plus de sa dimension gustative.

Voici pour l'histoire du vin, mais il n'y aurait pas de vin sans raisin, le raisin est à l'origine même du vin.

1.1.2 Le raisin

Le raisin est le fruit le plus anciennement connu dont parle la Bible, après la pomme, en raison de son jus « qui réjouit le cœur de l'homme ».

Il est le septième fruit le plus cultivé au monde. En 2015, la production mondiale de raisins (raisins destinés à tous types d'utilisation) est de 76 millions de tonnes. La Chine, est le 1^{er} producteur (17 % de la production mondiale de raisin) suivie de l'Italie, des États-Unis et de la France [9].

La baie de raisin se consomme en tant que fruit, telle quelle ou sous forme séchée, mais sa valorisation la plus importante économiquement est la confection de vins et alcools via la fermentation de son jus. 80 % des récoltes de raisin sont utilisées pour la production du vin, ce raisin s'appelle le raisin de cuve. Aucun autre fruit que le raisin n'est capable de donner une boisson fermentée qui peut se garder aussi longtemps dans le temps. S'il est consommé frais, il porte le nom de raisin de table, sa forme séchée est notamment employée dans la cuisine, et l'on utilise aussi l'huile de raisin obtenu à partir de ses pépins [10].

Le raisin frais a de nombreuses qualités diététiques et gustatives, c'est l'un des fruits les plus riches d'un point de vue nutritionnel. Il est riche en vitamines, acides organiques, polyphénols, minéraux et sucres facilement assimilables. Il présente une action favorable sur la santé, notamment grâce au pouvoir antioxydant des polyphénols, mais aussi un grand nombre de propriétés en cosmétologie et autres thérapeutiques [11].

Des archéologues ont retrouvé des pépins de raisins datant de 12.000 ans avant J.C. dans la grotte du Mas d'Azil dans les Pyrénées, ce qui prouve bien que dès le Paléolithique, les hommes préhistoriques avaient découvert la vigne et consommaient du raisin sauvage, nous pensons même qu'ils savaient les broyer pour en faire du jus. Les Hommes étaient des nomades et se nourrissaient des produits de la chasse et de la cueillette en fonction des saisons. Au cours du Néolithique, lorsque l'Homme se sédentarisa, il intégra le raisin sauvage dans son alimentation, la culture et l'élevage

remplacèrent rapidement la chasse et la cueillette. Ils s'installèrent de façon durable dans une région pour y vivre et y cultiver des végétaux qui composèrent leur alimentation [12].

Il fallut attendre le XVII^{ème} siècle pour que le raisin se fasse une place au dessert, à la table des rois. La majorité du raisin était destiné à la production de vin. C'est au début du XX^{ème} siècle que la consommation du raisin de table se développe dans tous les foyers de France.

Le raisin est le fruit de la vigne, nous allons maintenant aborder l'histoire de cette plante.

1.1.3 La vigne

Il est difficile de dater l'apparition des premières vignes cultivées. On ne peut fixer avec certitude le moment où l'Homme domestiqua la vigne. Elle est avec le blé l'une des plus anciennes cultures. C'est une plante préhistorique comme en témoignent les restes fossilisés d'une vigne (probablement *Vitis sezannensis*), retrouvés dans la Marne entre Troyes et Reims, datant du Paléocène (de - 65 à - 55 millions d'années).



Figure 3 : Feuille fossilisée de vigne sauvage [2]

Elle est présente depuis des millénaires dans de nombreuses régions du monde. Elle est cultivée dès le Néolithique dans toutes les régions tempérées.

Son origine géographique est discutée mais il semblerait que la Transcaucasie (actuellement Géorgie, Arménie et Azerbaïdjan) soit le berceau de la viticulture.

En effet, la domestication de la plante sauvage aurait débuté dans le Caucase et au Proche-Orient entre le VI^{ème} et le V^{ème} millénaire avant notre ère [6].

Cette vigne datant de la préhistoire, communément désignée sous le terme de vigne sauvage ou lambrusque, n'a rien à voir avec notre vigne actuelle. C'est une liane dioïque s'élevant le long des arbres à des dizaines de mètres de haut, et qui réserve ainsi ses fruits principalement aux oiseaux. Elle est impropre à la vinification, ses raisins sont trop petits et trop acides pour en faire du vin. Ce sont cependant ces raisins, petits grains noirs au goût amer, que les hommes cueillirent dès le Paléolithique (500.000 – 120.000 avant J.C.).

Il est admis que cette vigne sauvage, de son nom scientifique *Vitis vinifera* subsp. *sylvestris*, est à l'origine de notre vigne actuelle, *Vitis vinifera* subsp. *vinifera*.

Le nom d'espèce donné par Linné à la vigne, *Vitis vinifera* L., a une origine latine. Les Romains la désignait en effet par les dénominations « invito » signifiant « j'invite » parce que l'aspect seul du raisin nous invite à le cueillir et « vita » signifiant « vie »

parce que nul fruit n'est plus propre à entretenir la vie de l'homme. C'est lors de leurs conquêtes qu'ils répandirent la culture de la vigne.

D'après les archéologues, les paléobotanistes et les ampélographes, étudiant le génome des vignes, la transformation des vignes sauvages en notre vigne cultivée serait le long et minutieux travail de l'homme il y a plusieurs milliers d'années [2].

1.2 L'histoire du vin, entre croyances et mythes

Depuis des millénaires, la vigne et le vin ont marqué de leur empreinte les civilisations. Ils ont contribué à forger des mythologies et des religions ainsi que des traditions et des habitudes alimentaires.

Le vin évolue au cours de l'histoire et se réinvente constamment. Ainsi, au Moyen-Âge on ne buvait jamais le vin en association avec un plat comme nous pouvons le faire de nos jours. Il se buvait surtout au début et en fin de repas dans des rituels d'hommage collectifs, ce que l'on appelle communément de nos jours un « toast » [13]. Tout au long de l'histoire, il y a eu des vins pour l'Église, pour la royauté, pour les nantis, et des vins pour le peuple.

Le vin est un breuvage mythique, associé aux dieux. D'une part, parce qu'il amène à une ivresse, assimilée à une possession, il est perçu comme un outil d'initiation et de communication avec les dieux. D'autre part, parce que sa couleur rouge évoque le sang et la vie éternelle [12]. Depuis l'Antiquité, le vin et le corps sont parties liées puisque le breuvage est considéré comme la « source du sang », lequel se reconstituerait grâce à lui. Cette symbolique se développe avec le christianisme, et encore aujourd'hui l'officiant boit rituellement le sang du Christ en ingurgitant du vin de messe [14].

Le culte du vin est célébré dès l'Antiquité avec la mythologie égyptienne et le dieu Osiris qui créa la vigne. On associe ainsi le vin au culte d'Osiris, dieu des morts et de la résurrection à la vie éternelle, la vigne étant le symbole du renouveau, elle meurt pour renaître sans cesse [7]. Il est raconté qu'à sa naissance, l'eau du Nil aurait été transformée en vin et à sa mort, son corps fut jeté dans le fleuve, et les vertus du breuvage étant si fortes qu'Osiris ressuscita. Ainsi ce dieu, était capable de triompher de la mort au même titre symbolique que la grappe naissant du cep dont la vie semble pourtant absente. Il semble cependant qu'à cette époque la consommation de vin n'ait été que très limitée car, étant donnée son caractère sacré, il n'était bu que par les dignitaires religieux ou politiques. Le vin était la seule boisson digne d'accompagner les pharaons dans l'autre monde.

Ce symbole de renaissance persiste à travers les civilisations et les religions. Les Grecs vouaient à la vigne un véritable culte, la considérant comme l'emblème de la civilisation. L'idée d'éternelle renaissance se retrouve également au travers de Dionysos, fils de Zeus. Selon la mythologie grecque, ce ne sont pas les Égyptiens qui auraient enseigné la culture de la vigne aux Grecs mais le dieu du vin Dionysos. Il aurait planté de ses propres mains le premier cep, et supervisé lui-même le foulage du raisin, et toutes les étapes de la fabrication du vin. Avant les dieux, il se disait que Gilgamesh, roi de Mésopotamie, aurait trouvé une plante qui permettait d'accéder à l'immortalité... De bon esprit, on dit que c'était la vigne [15].

Dionysos fût adopté par la Rome antique, qui eut également son dieu du vin : Bacchus. A cette époque, le vin perd sa nature sacrée pour devenir une boisson ordinaire, que

l'on buvait pure. Les Bacchanales, grandes fêtes durant lesquelles le dieu était vénéré et tout était permis, étaient des prétextes à l'ivresse, la luxure, la débauche et au désordre social. Ces fêtes finirent par être interdites au II^{ème} siècle, et il fallut attendre l'avènement du christianisme par l'empereur Constantin, au début du IV^{ème} siècle de notre ère, pour que le vin retrouve son caractère sacré, symbole du sacrifice du Christ.

En Gaule, le vin n'apparaît que vers 600 avant J.C., c'est à cette date que les grecs fondent Massalia, l'actuelle Marseille. C'est avec l'arrivée des romains en Gaule que la culture de la vigne prit son plein essor. Elle s'implanta un peu partout, dans la vallée du Rhône au I^{er} siècle, en Bourgogne et dans le Bordelais au II^{ème} siècle, pour atteindre la Vallée de la Loire au III^{ème} siècle, la Champagne et la Vallée de la Moselle au IV^{ème} siècle. Puis, elle connut un déclin rapide avec la chute de Rome et les invasions barbares, et surtout avec l'expansion guerrière de l'Islam au VII^{ème} et VIII^{ème} siècle où les musulmans interdirent la production et la consommation de vin [16].

Au cours du Moyen-Âge, la vigne et le vin conservent leur valeur religieuse et prestigieuse qu'ils possédaient dans les sociétés antiques. C'est à l'Église que l'on doit la continuité de la viticulture avec l'expansion du christianisme. L'Église fut détentrice des meilleurs vins pendant très longtemps, jusqu'au jour où, tout ayant une fin, le peuple fit sa révolution et les terres de l'Église et ses vignes furent redistribuées. Jusqu'à la fin du Moyen-Âge, la viticulture ecclésiastique nourrissait la puissance et la gloire de l'Église. A partir du XV^{ème} siècle, en Europe, l'explosion démographique et le développement du commerce entraînent la croissance de la production et consommation du vin.

A partir de 1492, après la découverte officielle de l'Amérique par Christophe Colomb, le vin partit à la conquête d'un monde nouveau. Les vignes s'étendirent en Amérique, puis en Afrique du Sud, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

Tout au long du XIX^{ème} siècle, les vignes furent gravement touchées par une succession de maladies. Dans les années 1830, ce fût la pyrale de la vigne, une espèce de lépidoptères (*Sparganothis pilleriana*), puis elles furent touchées par des champignons parasites comme *Erysiphe necator* (syn. *Incinula necator*) responsable de l'oïdium, au début des années 1850, ou encore *Plasmopara viticola* responsable du mildiou, à partir de 1878, et *Botrytis cinerea* responsable de la pourriture grise, qui touchèrent une bonne partie des vignobles européens. Une nouvelle maladie viendra bouleverser la production viticole : le phylloxera (*Daktulosphaira vitifoliae* Fitch syn. *Viteus vitifoliae*), un minuscule mais ravageur puceron importé des Etats-Unis, qui détruisit tous les vignobles d'Europe [17].

A l'heure où les viticulteurs français replantaient tout azimut suite à la crise du phylloxera, avec l'emploi d'espèces de vignes américaines comme porte-greffes plus résistantes au phylloxera, ce fut l'essor anarchique de la production et du commerce du vin qui menaça la viticulture, le marché mondial se trouva inondé de toutes sortes de « breuvages » portant abusivement le nom de « vin ».

En 1905, une loi crée les appellations d'origine pour lutter contre la fraude. La mise en place définitive des Appellations d'Origine Contrôlée (AOC) s'effectue dans les années 30 avec la création de l'INAO (Institut National des Appellations d'Origine, maintenant connu sous le nom d'Institut National de l'Origine et de la Qualité), les AOC régies par des critères qui précisent des conditions de production, de transformation et d'élaboration spécifiques d'un produit en fonction d'une aire géographique déterminée, selon un savoir-faire reconnu et un cahier des charges particulier. Elle a également

une vocation de protection. Plus tard, la politique française de valorisation des produits agricoles a inspiré l'élaboration d'une réglementation européenne, qui a établi en 1992 le concept d'AOP (Appellation d'Origine Protégée), équivalent européen de l'AOC, pour les produits autres que les vins et les eaux-de-vie, et l'a étendu aux vins en 2009.

Cette réglementation détermine toujours aujourd'hui les conditions de production de nos vins [18].

Comme on a pu déjà le voir, l'histoire du vin et de la vigne sont indissolublement mêlés à nos mythologies, ainsi ils sont au cœur de chacune des grandes religions monothéistes : judaïsme, christianisme, islam.

Le vin fait partie intégrante de la culture chrétienne, les mots « vigne », « vigneron » et « vin » reviennent plus de 500 fois dans la Bible. Elle a recours à de nombreuses images axées sur la vigne et le vin ; Jésus changea l'eau en vin lors des Noces de Cana et il dit : « Je suis la vraie vigne, et mon Père est le vigneron » ; Jésus est le cep, le pied de vigne, et nous nous sommes les sarments, les branches qui partent du cep. Le cep est un symbole de la résurrection, et le vin est assimilé au sang du Christ, ce qui réfère notamment à la Cène, son dernier repas. Pour Saint Thomas d'Aquin, le vin invite à la spiritualité : « *Il faut goûter le vin avec modération mais sans cesse parce que l'on atteint grâce à lui l'ivresse du sacré* ».

Le judaïsme associe la consommation de vin à toutes ses pratiques religieuses, il est omniprésent dans les fêtes juives, lors des mariages, de la circoncision, à Pessah (Pâques), le vin ritualise les débuts et fins de cérémonies. A l'entrée du Shabbat, on remercie Dieu « *Roi de l'univers, créateur du fruit de la vigne* » en tenant le kiddouch, une coupe de vin.

Dans la Torah, on peut également voir de nombreuses images axées sur la vigne et le vin, la première vision de Moïse de la Terre Promise fut une grappe de raisins. Le peuple hébreu est un plant de vigne que Dieu, vigneron, arrache d'Égypte pour le transplanter en Israël. « *La vigne de Yahvé c'est la Maison d'Israël, et les gens de Juda en sont le plant chéri* ».

L'islam développe quant à lui une relation complexe avec le vin. Il est à la fois délice promis au Paradis, « *des fleuves de lait et de vin* » couleront en abondance et une boisson impie sur terre qui éloigne les hommes de la prière « *Dieu a maudit le vin* ». Le Coran, fait perdre au vin sa dimension terrestre : le vin est présenté comme la boisson divine du paradis d'Allah, chanté par les poètes musulmans. L'ivresse apportée par le vin est une métaphore de l'extase divine et de l'amour de Dieu.

Ainsi, chacune des grandes religions monothéistes réserve au vin une place unique et privilégiée mais néanmoins ambivalente, elles mettent en garde contre les dangers du vin, toujours suspect de détourner l'homme de Dieu et des lois des hommes lorsqu'il est consommé en excès.

Le judaïsme montre une certaine méfiance sur les conséquences d'un excès de vin, entraînant ivresse, débauche.

Jésus, partisan d'une « *sobre ivresse* », il réproue les excès de vin. Les textes bibliques invitent donc à la modération : « *qui le boit avec modération est le seul à savoir que le vin est excellent* » (Saint-Paul).

Dans l'islam la méfiance vis-à-vis du vin se transforme dans l'interdit du vin, obligation islamique défendue de nos jours par les fondamentalistes [19].

1.3 Les prémices des vertus thérapeutiques du vin à nos jours

En dehors de son aspect religieux et culturel, le vin a rapidement été une boisson très prisée, reconnue comme ayant des vertus thérapeutiques. Dès l'antiquité, le vin est réputé comme un remède divin aux nombreuses qualités, mais simultanément le vin a ses détracteurs, avec des effets néfastes bien connus, lors d'une consommation excessive, liés à la présence d'alcool.

Toutes les civilisations qui ont cultivé la vigne, de l'Égypte à la Chine en passant par l'Inde et évidemment la Grèce ont développé un usage médicinal du vin, comme antiseptique ou analgésique mais aussi dans le traitement de nombreuses affections ainsi que dans les soins gynécologiques ou obstétricaux.

Un vin concentré, très alcoolisé et à haute valeur antiseptique était utilisé pour nettoyer les cavités abdominales lors des embaumements. Il était également recommandé par les guérisseurs égyptiens pour calmer la douleur, soigner les dysménorrhées et apaiser les chagrins par son action euphorisante. Il était alors en général additionné à de la stramoine, de la coriandre et de l'opium [14], [16].

C'est la Grèce qui est allée le plus loin dans la codification et les pratiques médicales faisant intervenir le vin grâce notamment à Hippocrate (460-377 ans avant J.C.), le père fondateur de la médecine occidentale, avec sa théorie de l'équilibre des humeurs dans le corps. La médecine hippocratique passe par le rééquilibrage des humeurs, dont le désordre provoque la maladie, en dosant de manière harmonieuse sec et humide, chaud et froid. Selon cette théorie l'eau est froide et humide, et le vin est sec et chaud. Il s'en servait donc pour calmer les fièvres, l'utilisait comme antiseptique universel, comme diurétique, et le préconisait pour hâter la convalescence. Le vin jouait un rôle dans presque chacune de ses prescriptions, il le recommandait à ses patients, mais il se gardait d'en généraliser l'usage et en condamnait l'excès et disait « *Le vin est une chose merveilleusement appropriée à l'homme si, en santé comme en maladie, on l'administre avec à propos et juste mesure, suivant la constitution individuelle* » [20].

A l'époque et pour longtemps, l'eau avait mauvaise presse et l'eau potable était rare. Le vin était prescrit en traumatologie, sauf en cas de lésions à la tête, car on lui reconnaissait un pouvoir cicatrisant, également en gynécologie ou en obstétrique, dans le traitement des hémorroïdes ou de la constipation. Au Moyen-Âge, on l'appliqua dans ce cas précis par voie rectale au moyen d'un clystère, et même en dermatologie, Hippocrate parle d'une crème dépilatoire confectionnée à base de vin [14].

Il se disait « *le vin à lui seul est un remède : il nourrit le sang de l'homme, réjouit l'estomac et amortit chagrin et souci* » (Pline l'Ancien).

La médecine romaine, avec Galien (200 ans après J.C.), considéré comme le père fondateur de la pharmacie et dont l'influence conditionna toute la médecine médiévale, lui reconnaissait les mêmes propriétés thérapeutiques qu'Hippocrate. Le vin devient médicament, et est utilisé comme remède à presque toutes les maladies, il assigna à chaque espèce de vin des usages spécifiques. Il l'employait pour combattre les poisons, la ciguë ou les morsures de serpent, mais il distinguait soigneusement les qualités et les défauts des différents crus.

Peu d'éléments de l'aspect médicinal du vin au temps des gaulois ont subsisté, car il n'y a pas de traces écrites. Les druides favorisaient la transmission orale [16]. Malgré l'interdit porté par l'islam sur le vin, les praticiens musulmans n'ont pas hésité à recourir à la seule médecine efficace dont ils disposaient, et en cas de chirurgie on faisait inhaler au patient un puissant mélange de cigüe, d'opium, de haschich et de vin au moyen d'une éponge, ce qui produisait une anesthésie générale. Les médecins arabes en font le remède en cas de constipation ou de maladie du foie. Le terme « alcool » vient de « al-khool » d'origine arabe ; on attribue à cette civilisation la découverte de la distillation.

Dans la médecine médiévale, avec l'*Antidotaire* de Nicolas de Salerne qui était devenu l'ouvrage de référence de tous les apothicaires, le vin entre dans 31 des 85 recettes présentées. « Le bon vin donne aux vieux un regain de jeunesse - peut-on y lire - ainsi à la cour des rois de France, les dames enduisaient leur visage de jus de raisin pour garder une belle peau et un teint éclatant. Le vin pur a de multiples bienfaits, il tonifie le cerveau, met l'estomac en liesse, chasse les humeurs mauvaises. Il rend l'esprit vif, les yeux brillants, l'oreille fine, dispense de l'embonpoint, et donne à la vie une santé robuste ». On ignorait évidemment la valeur calorique du vin mais tous ces auteurs parlent d'une consommation raisonnable. Même les enfants en consommaient dès la fin de l'allaitement dans une bouillie de farine, lait et miel, considérée comme anti-diarrhéique et vermifuge.

En Europe, avec la formation des premières universités de médecine, l'usage médicinal du vin se confirme et se développe. Arnaud de Villeneuve, médecin catalan et ancien de l'École de Salerne a même écrit un traité *Tractatus de vinis* au début du XIV^{ème} siècle où il expose ses recettes pour vivre longtemps en bonne santé grâce aux médications à base de plantes et de vin [14]. Paracelse, médecin suisse, place le vin au même niveau que les médicaments avec son célèbre dicton « *le vin comme tous les remèdes est un poison... Tout est question de dosage...* ».

La première mention de l'utilisation en phytothérapie des feuilles de vigne rouge est apparue plus tard, au XVII^{ème} siècle. Les feuilles étaient alors utilisées en infusion pour traiter les jambes lourdes grâce à leurs propriétés astringentes et rafraîchissantes.

Au XVIII^{ème} siècle, on recommande les cures de raisin appelées « cures uvaies », aux propriétés équilibrantes et diurétiques, qui permettent de soigner de nombreuses pathologies telles que l'obésité, la goutte, les calculs, les rhumatismes, les maladies de peau... [11].

En Angleterre, en 1840, le vin ne se vend qu'en pharmacie, et est rangé au rang des principaux médicaments à disposition des médecins. Louis Pasteur, scientifique français, en publiant son livre « Étude sur le vin » apporte une importante contribution à l'image du vin comme boisson aux vertus thérapeutiques en annonçant sans réserve que « *le vin peut-être à bon droit considéré comme la plus saine, la plus hygiénique des boissons* ».

Il existe cependant toujours une dualité entre les bienfaits et les effets néfastes du vin sur la santé. A partir de 1900, le déclin de la thérapie par le vin se fait sentir avec l'apparition de nouveaux produits pharmaceutiques et la création de la ligue nationale anti-alcoolique (1905). A partir de là, la prise de conscience des dangers de l'alcool sur la santé se fait nettement plus ressentir. Le souci de la santé et de la sécurité routière replace le vin en responsable de l'ivresse et de l'alcoolisme aux côtés des

autres alcools et boissons alcoolisées. Dès 1897, les leçons d'anti-alcoolisme sont rendues obligatoires dans les écoles primaires. La lutte contre l'alcoolisme devient le centre du discours médical : surmortalité, dégénérescence physique, aliénation mentale, violence, délinquance... sont dénoncés lors de campagnes de sensibilisation. En effet, le constat de la toxicité de l'alcool liée à sa consommation excessive, la figure de l'alcoolique, voire de l'ivrogne, imposent l'idée d'un fléau à combattre. La morale sociale et hygiéniste de la fin du XIX^{ème} siècle n'aura de cesse de séparer le bon vin de l'ivresse... [3].

Néanmoins, en 1991, Serge Renaud introduit l'expression « French paradox », qui relance la notion d'un effet thérapeutique bénéfique du vin. [21]. D'après ses recherches épidémiologiques, pour un niveau de facteurs de risque semblable à d'autres pays comme l'Angleterre et les États-Unis (cholestérol, hypertension artérielle, tabagisme, consommation de graisses saturées), la France a une mortalité coronarienne et cardiovasculaire plus basse ou beaucoup plus basse que la majorité des pays industrialisés, ce qu'il explique par une consommation plus importante de vin chez les français. Il affirme que « *les français ont des risques statistiques de maladies cardiovasculaires 3,5 fois inférieur aux Américains grâce à leur consommation modérée d'un à trois verres de vin rouge par jour, riche en antioxydants, en dépit d'une consommation équivalente de graisses saturées* ».

Cet effet bénéfique est largement attribué aux polyphénols contenus dans le vin, et plus particulièrement dans la peau et l'enveloppe du péricarpe de raisin, grâce à leurs puissantes propriétés anti-oxydantes naturelles et anti-radicalaires. Les polyphénols sont également présents dans d'autres aliments d'origine végétale, mais en comparaison à d'autres aliments en contenant, le vin présente différents avantages. En effet, le processus de vinification n'altère pas les polyphénols et permet leur extraction des parties les plus riches que sont la peau et les pépins. Finalement l'alcool, en favorisant la solubilité permet une meilleure extraction au cours de la vinification et améliore la biodisponibilité des polyphénols. Cependant aujourd'hui, la présence de cet alcool dans le vin remet en cause les propriétés protectrices du celui-ci, en effet les dernières études démontrent que l'éthanol possède des effets néfastes sur la santé [22].

Aujourd'hui, la communauté scientifique étudie de plus en plus près les richesses du raisin notamment ses anti-oxydants qui sont une voie d'avenir dans les traitements des cancers, des maladies cardiovasculaires ou neurodégénératives. [23]. Consommé de manière régulière ou plus ponctuelle, le raisin aide à lutter contre le cholestérol, les effets du vieillissement, la constipation, la fatigue, la rétention d'eau, etc... Nous reverrons un peu plus loin dans cette thèse la relation entre la consommation de vin et la santé.

2 Étude botanique de la vigne

2.1 Classification systématique

Selon la classification systématique APG IV (classification phylogénétique des Angiospermes établi par l'Angiosperm Phylogeny Group) qui est la plus récente en botanique, le genre *Vitis* appartient à la famille des Vitaceae qui est affilié au cladogramme suivant : [24], [25]

Règne	Plante
Embranchement	Spermatophytes
Sous-embranchement	Angiospermes
Clade de rang 1	Dicotylédones vraies
Clade de rang 2	Noyau des dicotylédones vraies
Clade de rang 3	Superrosidées
Clade de rang 4	Rosidées
Ordre	Vitales
Famille	Vitaceae
Genre	<i>Vitis</i>
Espèce	<i>Vitis vinifera</i> L.

Le genre *Vitis* appartient à l'embranchement des Spermatophytes c'est-à-dire aux végétaux supérieurs, ceux sont les Trachéophytes les plus perfectionnés dont ils forment le clade terminal, ils sont encore appelés plantes à graines. Le sous-embranchement Angiospermes ou encore plantes à ovaires (qui est d'ailleurs devenu une classe depuis l'APG III) est immense. Les Dicotylédones forment le clade le plus vaste des Angiospermes, ce sont les plantes à fleurs pourvues d'un embryon formé de deux cotylédons et d'un pollen à 3 ouvertures (pores, sillons, bandelettes). Les tiges sont ramifiées, les feuilles complètes et formées, et chez les Rosidées la fleur est entièrement cyclisée.

L'ordre des Vitales se limite à la famille des Vitaceae qui rassemblent 16 genres (si *Leea* et *Muscadinia* considérés parfois comme un simple sous-genre sont inclus) et environ 900 espèces dispersées dans le monde entier, mais surtout dans les régions tropicales et subtropicales. Elle est représentée par deux sous-familles : *Leeoideae* (anciennement famille des *Leeaceae*) et *Vitoideae*. Les Vitaceae sont généralement des espèces lianescentes. Dans le genre *Vitis*, on peut distinguer trois groupes. Le premier groupe, dit eurasiatique, ne comporte qu'une seule espèce, dénommée *Vitis vinifera*. Cette dernière comprend deux variétés, un archétype, la vigne sauvage aussi appelée Lambrusque ou *Vitis vivifera* subsp. *sylvestris* et la vigne cultivée, *Vitis vinifera* subsp. *vinifera*, principalement cultivée dans la région méditerranéenne depuis l'Asie mineure et jusqu'en Espagne. Elles ont une durée de vie d'environ 50 ans. La vigne sauvage (= vigne des bois) est considérée, par un grand nombre de spécialistes, comme l'ancêtre ou le plus proche parent sauvage des vignes cultivées contemporaines et anciennes. Aujourd'hui, c'est une plante rare et menacée en Europe. Elle est officiellement protégée depuis 1995 et ne subsiste plus que dans certains milieux (berges isolées, lisières ou clairières de forêt, endroits peu exploités). Le deuxième groupe, dit asiatique, comporte une trentaine d'espèces dont la plus commune est *Vitis amurensis*. Le dernier groupe, dit américain, comprend une trentaine d'espèces comme *Vitis labrusca*, *Vitis rupestris* [26], [27].

Dans la famille des Vitaceae, les différents genres existants sont pour certains très éloignés des vignes cultivées et ne sont pas tous bien connus. Il y a cependant quatre genres qui présentent des ressemblances. Les genres *Ampelopsis* et *Parthenocissus* qui renferment des plantes ornementales d'extérieur ou d'appartement, ceux sont les vignes vierges. Un genre qui leur est voisin, mais plus étroitement apparenté aux vignes qui nous sont familières, c'est le genre *Ampelocissus* qui comprend des plantes uvifères tropicales. Puis, nous avons le genre *Vitis*, qui est divisé en deux sous-genres qui diffèrent par le nombre de chromosomes : *Muscadinia* propre aux régions subtropicales de l'Amérique du Nord avec seulement trois espèces incluant *Muscadinia rotundifolia* et *Euvitis*, les vignes vraies, dont une cinquantaine d'espèces ont été décrites et dont une trentaine nous sont bien connues [28].

Les genres les plus importants sont *Cissus*, avec 350 espèces, *Cyphostemma* avec 200 espèces, *Tetragium*, avec 90 espèces, *Vitis*, avec 60 espèces, *Cayratia*, avec 50 espèces, *Leea*, avec 34 espèces, *Ampelopsis* et *Parthenocissus*, avec 15 espèces chacun.

En France, on rencontre le genre *Vitis*, la Vigne, ainsi que des espèces du genre *Parthenocissus*, les Vignes vierges qui peuvent se naturaliser à la suite d'une culture. C'est le genre *Vitis* qui nous intéresse ici dans cette thèse et nous allons décrire quelques généralités le concernant, ainsi que son espèce la plus répandue *Vitis vinifera* L. [25], [29].

2.2 Généralités

Toutes les vignes cultivées, qu'elles produisent du raisin de table ou du raisin destiné à la fabrication de vin, appartiennent au genre *Vitis* pour lequel on compte près de 60 espèces. Les plus importantes sont *Vitis vinifera*, qui correspond à l'espèce européenne, mais aussi *Vitis rupestris*, *Vitis riparia*, *Vitis berlandieri*, *Vitis labrusca* d'origine américaine ou *Vitis amurensis* et *Vitis coignetiae* d'origine asiatique.

Au sein de chaque espèce, il existe des variétés différentes, appelées cépages. Il existe plus de 6.000 cépages à travers le monde, dont les raisins diffèrent par leur goût (acidité, teneur en sucre, saveur), leur couleur (blanchâtre ou colorée), et leur grosseur (les baies de raisins de table sont plus grosses et charnues que les baies de raisins de cuve).

En France, on compte une cinquantaine de cépages principaux. Les cépages rouges les plus connus sont le Cabernet-Sauvignon, le Merlot, le Pinot-Noir, le Cardinal, le Grenache, le Gamay et l'Alphonse-Lavallée. Parmi les cépages blancs, on retrouve le Chardonnay, le Sauvignon, le Riesling, l'Ugni blanc, le Semillon, le Melon, le Chenin et le Colombard.

Les espèces américaines présentent des qualités gustatives inférieures aux espèces européennes utilisées pour la confection des vins français mais elles présentent l'avantage de résister bien mieux au phylloxera. Ainsi de nombreux croisements ont été réalisés entre les espèces européennes et américaines pour rassembler dans un même cépage la qualité gustative française et la résistance américaine [26].

En France, le terme le plus courant pour désigner la plante est la Vigne ou Vigne cultivée, mais le terme scientifique est *Vitis vinifera* nommé par Linné, un naturaliste suédois en 1753. *Vitis vinifera* L. est l'espèce la plus répandue dans le genre *Vitis*, comme nous le disions précédemment, avec plus de 7.000 variétés connues, qu'il est difficile de classer.

D'un point de vue étymologique l'appellation *Vitis*, par lequel les Latins désignaient la vigne, dérive du mot « *vita* » qui signifie la vie. *Vinifera* vient du latin « *vinum* », le vin et « *fero* », ce qui signifie porter le vin. Le mot *Vitis* est à rapprocher de « *vieo* », qui signifie courber, tresser, attacher, en allusion aux vrilles accrocheuses de ces plantes.

Les plantes de cette famille sont presque toujours des lianes dioïques à développement considéré comme sympodique, munies de vrilles opposées aux feuilles et qui s'enroulent autour d'un support ou qui sont munies de disques adhésifs ; mais on rencontre également parfois des arbres à tronc succulent et des herbes. Nous allons donc maintenant étudier les caractéristiques botaniques de *Vitis vinifera* L.

2.3 Caractéristiques botaniques de la vigne

La vigne est une plante ligneuse à tige grimpante, munie de vrilles parfois florifères opposées aux feuilles.

Les différentes parties de la plante sont :

- Les racines ;
- Le cep ou tronc à écorce fibreuse ;
- Les sarments ou tiges grimpantes de la vigne ;
- Les feuilles alternes, palmatilobées et dentées ;
- Les fleurs, petites et verdâtres ;
- Les fruits qui sont des baies renfermant quelques graines.

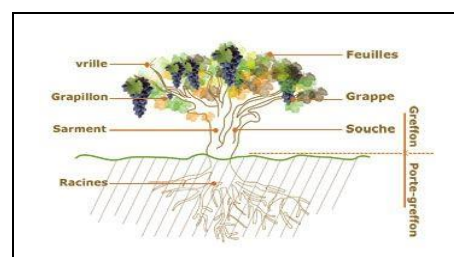


Figure 4 : Schéma des différentes parties de la plante - Cep de Vigne [30]

C'est une plante qui peut atteindre de très grandes dimensions, tant en diamètre qu'en hauteur. Il n'est pas rare d'observer de vieilles vignes dont le cep atteint jusqu'à un mètre de circonférence. Les sarments eux peuvent dépasser 35 mètres de longueur en l'absence de taille [24] - [27].



Figure 5 : Planche botanique de *Vitis vinifera* L. [34], [35]

2.3.1 Description botanique de l'appareil végétatif

2.3.1.1 Les racines

Le système racinaire a pour principale fonction de puiser dans le sol l'eau et les matières minérales nécessaire à la vigne. L'extension des racines se fait dans toutes les directions, et à une profondeur parfois considérable (jusqu'à 15 m). Chez les vignes produites par multiplication végétative, plusieurs racines principales naissent, elles divergent dans plusieurs directions puis elles se ramifient.

2.3.1.2 Le tronc et les tiges

Le tronc ou cep, plus ou moins long, est recouvert d'une écorce fibreuse verte qui brunit ensuite et se détache en lames longitudinales ou en plaques irrégulières en vieillissant. Le bois est creux et à grosse moelle. Le cep se ramifie en plusieurs bras sur lesquels se développent les rameaux appelés communément sarments. Ces rameaux sont sarmenteux et flexibles, grêles, glabres ou parfois pubescents dans le jeune âge. Ils sont désignés pampres ou bourgeons quand ils sont jeunes, et peuvent s'allonger très rapidement, jusqu'à 5 cm par jour pour atteindre parfois plusieurs dizaines de centimètres dans l'année, et atteindre jusqu'à trente mètres de hauteur. Les pampres se lignifient ensuite et deviennent des sarments. Les sarments sont formés d'éléments cylindriques séparés par des nœuds portant une feuille et son bourgeon axillaire et du côté opposé une vrille ou une inflorescence. Dans l'espèce *Vitis vinifera*, si un nœud porte une vrille ou une inflorescence, le suivant en est dépourvu [5], [33].

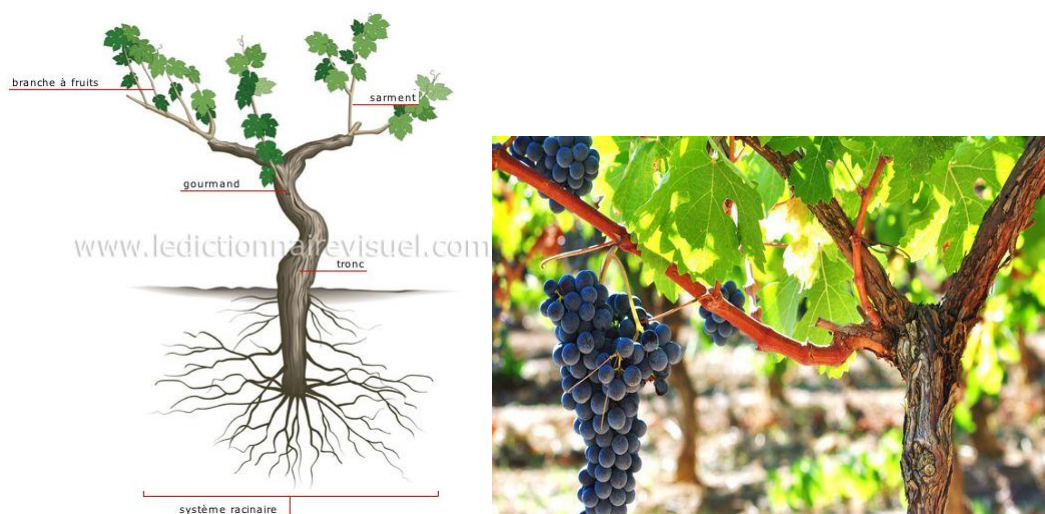


Figure 6 : Cep et sarments de vigne [33], [36]

2.3.1.3 Les feuilles

Les feuilles de vigne sont alternes, opposées aux vrilles ou aux raisins et palmatilobées, c'est à dire à nervure palmée et contiennent 5 principaux à 7 lobes dentés, elles sont en forme de cœur à la base, longuement pétiolées munies de stipules caduques cordiformes. Le pétiole donne naissance à 5 branches qui forment les nervures principales des 5 lobes principaux de la feuille de vigne. Les lobes sont plus ou moins divisés ou unis entre eux, c'est-à-dire qu'ils sont séparés par des sinus plus ou moins profonds et ouverts. Les feuilles peuvent mesurer jusqu'à 15 cm de long

et 12 cm dans sa plus grande largeur, elles sont glabres à la face supérieure et peuvent être pubescentes à la face inférieure. Elles sont d'un vert d'une intensité très variable, à l'automne les feuilles des variétés à fruits rouges ou noires se colorent de pourpre, elles rougissent dûe à leur richesse en anthocyanosides, et celles des variétés à fruits blancs jaunissent. La coloration peut néanmoins varier d'une année à l'autre, étant soumise aux variations météorologiques, climatiques, géographiques et aussi aux agressions pathologiques (type champignons, insectes, virus). Elles connaissent une importante polymorphie selon les cépages et les espèces. Ce sont elles qui fabriqueront le sucre qui s'accumulera plus tard dans les grains de raisins [5], [33].

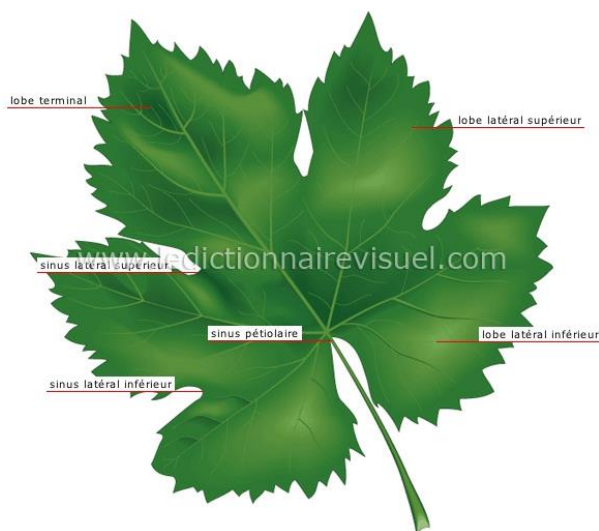


Figure 7 : Feuille de vigne [37]

2.3.2 Description botanique de l'appareil reproducteur

2.3.2.1 Les fleurs

Les fleurs de la vigne sont regroupées en inflorescence, constituée en grappe ramifiée portant de nombreuses fleurs, 100 à 200 fleurs, voire plus, elles sont petites et régulières, verdâtres et odorantes, opposées aux feuilles, plus rarement terminales. Elles sont hermaphrodites ou unisexuées, la plante étant monoïque ou dioïque.

Elles possèdent un petit calice de 5 sépales soudés en une cupule et une corolle formée de 5 pétales verts, libres à la base et soudés à leur sommet, formant un capuchon. Ce capuchon protège les étamines qui entourent le pistil reposant sur l'ovaire.

Les étamines sont au nombre de 5 et présentent chacune une anthère à 2 loges, elles sont opposées aux pétales et attachées à la base de l'ovaire entourant ainsi le pistil qui est plus court que celles-ci. Les étamines sont recourbées dans la corolle dans un premier temps, et pendant la période de la pleine floraison, qui a lieu en mai-juin, elles se redressent brusquement soulevant ainsi le capuchon de pétales qui tombe d'une seule pièce par la base, laissant ainsi les étamines et le pistil à nus. Cette opération ne peut s'effectuer que par temps sec et à une température minimum de 15°C, s'il fait froid et pluvieux le capuchon persiste et empêche la fécondation des fleurs. Les fleurs de vigne sont protandres, leur pollinisation est assurée par le vent ou par les insectes. Après la floraison, la fleur devient une baie et l'inflorescence se transforme en grappe.

Le pistil comprend 2 carpelles latéraux soudés en un ovaire libre, ovoïde, avec 2 loges renfermant chacune 2 ovules dressés, l'ovaire est surmonté d'un style court terminé par un stigmate presque sessile, dilaté et aplati [5], [33], [38].

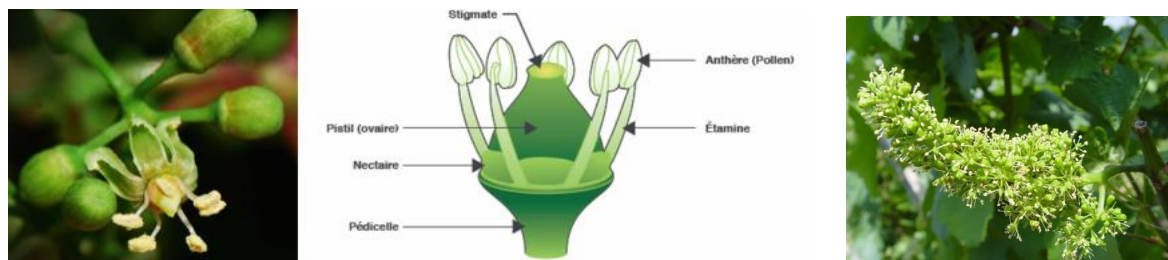


Figure 8 : Photographies et schéma d'une fleur de vigne (à gauche et centre) et vigne en fleurs (à droite) [39]

2.3.2.2 Les fruits

Les fruits de la vigne, les raisins, sont des baies charnues groupées en grappes, reliées au sarment par des pédoncules divisés eux-mêmes en de nombreux pédicelles portant chacun une baie (communément appelée grain), le prolongement du pédicelle à l'intérieur de la baie constitue le pinceau.

Une grappe de raisin est constituée par la rafle et les baies.

2.3.2.2.1 La rafle

La rafle est la partie ligneuse ramifiée qui relie la grappe au sarment et qui supporte les baies, elle représente 3 à 6 % du poids de la grappe.

2.3.2.2.2 Les baies

Chaque baie de raisin est constituée d'un péricarpe, de graines appelées pépins qui sont en moyenne de 2 par baie, avec un maximum de 4, et ce pour la majorité des cépages, et de faisceaux libéro-ligneux qui l'alimentent en eau et assimilats.

2.3.2.2.2.1 Le péricarpe

Le péricarpe se compose d'un exocarpe, appelé pellicule, et d'un mésocarpe, appelé pulpe.

2.3.2.2.2.1.1 La pellicule

La pellicule est l'enveloppe de la baie de raisin, elle est divisée en trois parties : la cuticule, les cellules de l'épiderme et les cellules de l'hypoderme. La cuticule est imperméable et engendre par desquamation, la pruine, une poussière cireuse qui fixe les microorganismes (notamment les levures). Les cellules de la pellicule permettent une accumulation en composés chimiques divers, et c'est l'accumulation d'anthocyanes dans la pellicule qui distingue les cépages rouges.

2.3.2.2.1.2 La pulpe

La pulpe représente la plus grande partie de la baie. A sa maturité, elle peut atteindre jusqu'à 85 à 90 % du grain entier. Elle est généralement incolore sauf chez les cépages teinturiers. Les raisins de cuve contiennent beaucoup moins de pulpe que les raisins de table. Les vacuoles de ces cellules représentent 99 % de leur volume, ce sont des cellules lâches, leurs parois sont fines et subissent des changements structuraux importants dès la véraison, ce qui est à l'origine du ramollissement de la baie et de sa plus grande plasticité. Ce tissu fragile et peu résistant se déchire facilement à l'écrasement, et il en sort alors le liquide, appelé moût ou jus de raisin, dont la fermentation par les levures va donner le vin.

La pulpe comprend aussi un endocarpe, la région la plus interne du fruit : c'est une fine couche de cellules, délimitant les loges carpellaires qui contiennent les pépins.

2.3.2.2.2 Les pépins

Chaque baie renferme normalement une à quatre graines piriformes (ou pépins), cependant certaines variétés sont apyrènes c'est-à-dire qu'elles n'ont pas de pépins (variétés recherchées pour la production de raisins secs). Les pépins résultent de la fécondation des ovules. Ils sont constitués d'un tégument épais, dur et coriace qui recouvre un albumen et un embryon.

La couleur des raisins varie selon le cépage et l'ensoleillement, il y a des baies blanches, jaunes, roses, violettes ou noires. Leur forme, aplatie, arrondie, ovoïde, arquée ou elliptique..., est également fonction des variétés, ainsi que la forme des grappes : cylindrique, conique, ailée ou encore en rameaux.

La vigne rouge peut être classée parmi les cépages teinturiers à pellicule noire et à pulpe noire. Il existe trois catégories de cépages : - cépages à pellicule blanche et pulpe blanche = blanc de blanc ; - cépages à pellicule noire et pulpe blanche = blanc de noir ; - cépages à pellicule noire et pulpe noire = cépage teinturier [5], [33], [40], [41].

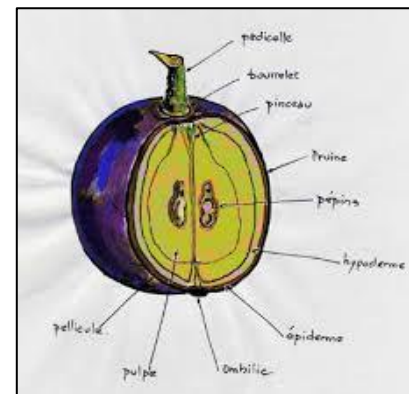
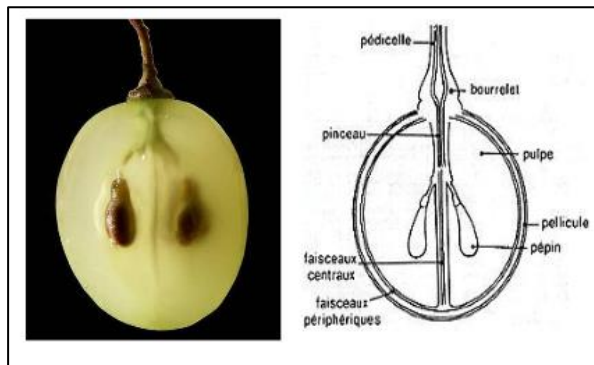
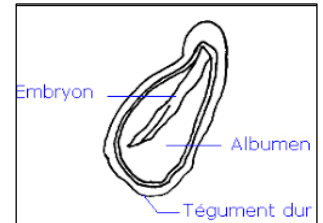
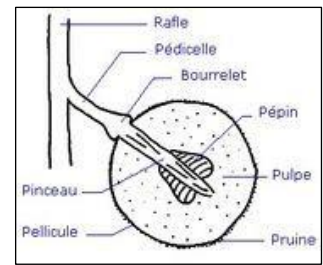
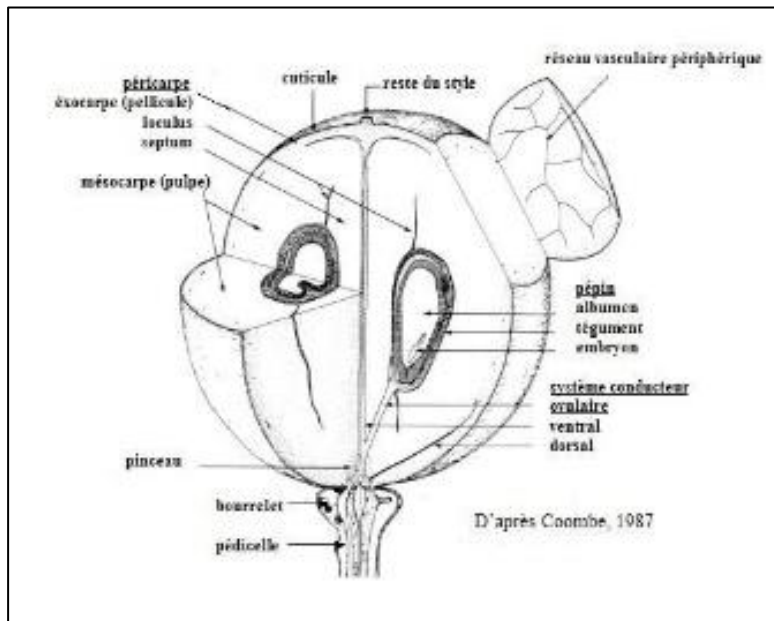


Figure 9 : Dessins et coupes d'une baie de raisin et son pépin [40], [41]

2.4 Culture de la vigne

2.4.1 Cycle de développement de la vigne

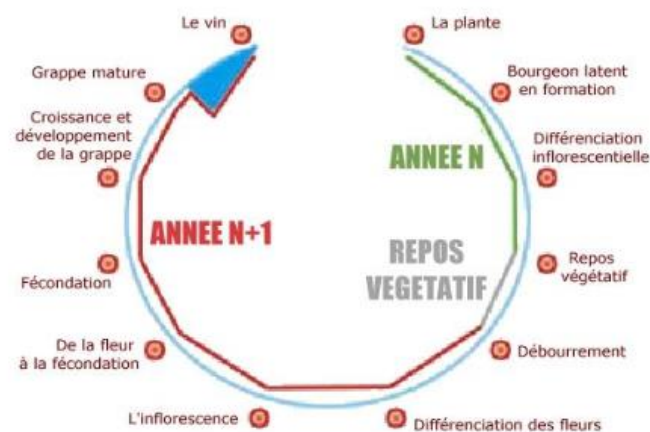


Figure 10 : Cycle de développement de la vigne [42]

La vigne fait partie des espèces pérennes, son développement se fait sur deux ans (année N et année N+1), il est entrecoupé d'une période de repos, appelée dormance, correspondant dans l'hémisphère Nord à l'hiver. Un cycle annuel de développement de la vigne est la superposition de deux cycles : le cycle végétatif et le cycle reproducteur. Le cycle végétatif se caractérise par une phase de croissance au printemps et en été, une phase d'accumulation de réserves dans le bois jusqu'à la fin de l'automne, puis une phase hivernale de repos. Le cycle reproducteur, quant à lui, mène au développement et à la maturation des baies de raisin.

Le cycle de développement de la vigne est décrit morphologiquement par les stades dits phénologiques. En 1952, Baggiolini a décrit 16 stades, désignés par des lettres de A à O (figure 11). Cette notation a été complétée en 1977 par Eichhorn et Lorentz qui proposèrent une classification plus précise suivant une échelle numérique de 1 à 47. Les stades phénologiques majeurs sont : le débourrement (B), la floraison (I), la véraison (M) et la maturité ou récolte (N) [42], [43], [44].

Si l'on regarde mois par mois le développement de la vigne nous avons :

- En Mars-Avril : le débourrement ;
- En Avril-Juin : le développement des rameaux, formation et sortie des inflorescences et fleurs de l'année en cours. Pour les bourgeons latents, début de différenciation (mi-mai) des primordia inflorescenciels pour l'année suivante ;
- En Juin-Juillet : la floraison (fin mai-début juin). La nouaison : croissance et développement des baies de raisin ;
- En Août : la véraison (ramollissement des baies et changement de couleur pour les raisins rouges). La maturation des baies et vendange en régions précoces. Le début de l'aoûtement des rameaux ;
- En Septembre-Octobre : Aoûtement, maturation et vendange ;
- En Novembre-Février : le repos végétatif, la taille de la plante par le viticulteur.

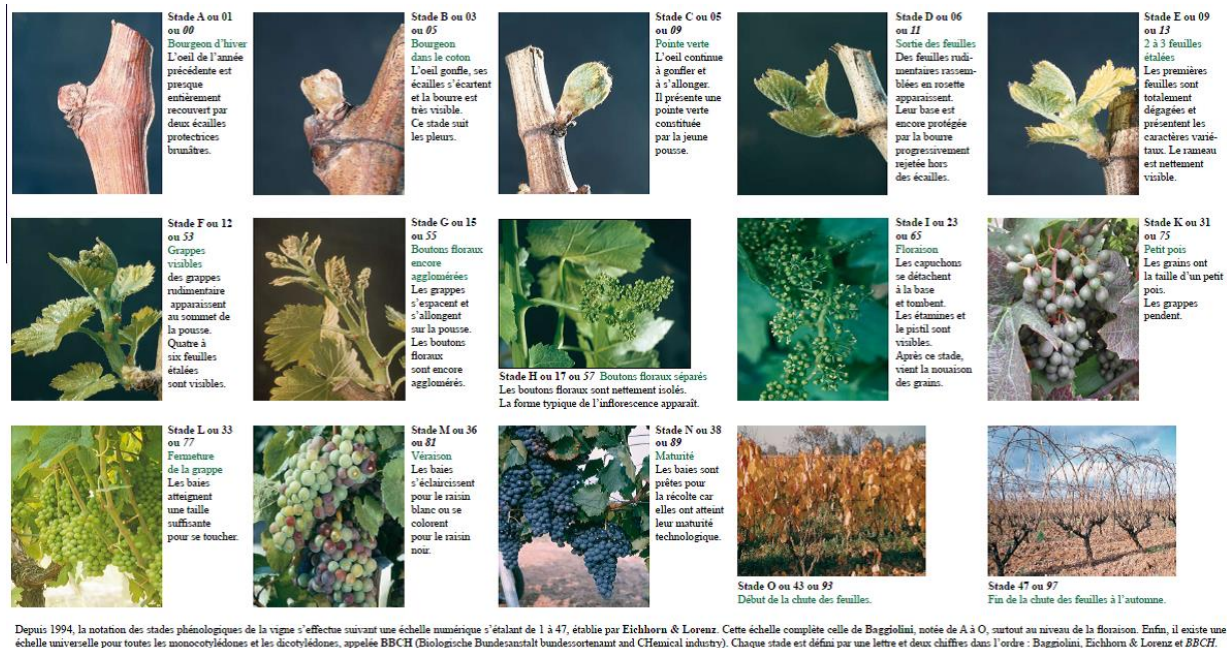


Figure 11: Les stades phénologiques de la vigne d'après Baggiolini (1952) et Eichhorn et Lorentz (1977) [42], [44]

2.4.1.1 Cycle végétatif

Le cycle végétatif, correspond à la croissance des organes : rameaux, feuilles, vrilles et racines, il comporte plusieurs stades phénologiques. Lors des 4 mois de repos hivernal (novembre-février), le bourgeon en dormance est reconnaissable par son « œil » de l'année précédente presque entièrement recouvert de deux écailles brunâtres. Ce bourgeon d'hiver est le premier stade des classifications (stade A, figure 11).

A la fin de l'hiver, le cycle végétatif débute sous l'influence d'une hausse de la température du sol qui commence à dépasser les 10-12°C. S'il y a eu élagage, des « pleurs » de sève brute, c'est-à-dire des écoulements, apparaissent au niveau des coupures laissées par la taille, suite à une poussée d'eau venant des racines par force osmotique. Cette période de « pleurs » peut durer jusqu'à un mois et précède le débourrement qui est la première manifestation visible de la reprise de la croissance.

Le débourrement (mars-avril) se caractérise par un gonflement du bourgeon latent et marque la reprise de l'activité du bourgeon, ses écailles s'écartent et la bourre (ou coton) apparaît. Il correspond au stade « bourgeon dans le coton » (stade B, figure 11).

L'œil continue à gonfler et à s'allonger, jusqu'à laisser apparaître une « pointe verte » constituée par la jeune pousse, à travers la bourre (stade C, figure 11).

Les feuilles, dont la base est encore protégée par la bourre, apparaissent et forment des rosettes (stade D, figure 11). Par la suite, le rameau qui émerge du bourgeon latent, continue à croître et à s'allonger rejetant la bourre hors des écailles, les premières feuilles se dégagent totalement et s'étalent, elles présentent déjà les caractères spécifiques à chaque cépage (stade E, figure 11).

La date de débourrement varie en fonction du cépage, de la température extérieure, de la latitude mais également de la vigueur du sarment et du système de taille utilisé.

La croissance végétative ralentit au moment de la floraison (fin mai-début juin) puis s'arrête fin juillet-début août.

Du stade F (grappes visibles) au stade O (aoûtement), les classifications ne se basent plus sur l'aspect végétatif, mais sur le développement des inflorescences et des grappes. Ils correspondent aux étapes du cycle reproducteur.

Le mois d'août voit alors survenir l'aoûtement (stade O, figure 11), période où la plante commence à se faire des réserves pour passer l'hiver. Les teneurs en eau dans les tissus du bois diminuent de façon synchrone. Le bois cesse sa croissance exponentielle, il se lignifie et commence à changer de couleur : brunissement de l'écorce des rameaux, des vrilles et des grappes. Les réserves se font dans le vieux bois et les racines du pied de vigne, sous forme d'amidon et de lignine dans les sarments. Les réserves proviennent des feuilles qui sont progressivement vidées de leur contenu. La vigne commence à perdre ses feuilles, « défeuillaison », au début de l'automne (novembre), ce qui marque la fin du cycle végétatif de l'année. L'aoûtement se poursuit jusqu'à la fin de l'automne, avant les premières gelées.

La vigne passe ensuite en repos végétatif, par l'entrée en dormance hivernale des bourgeons, jusqu'au printemps suivant (figure 11) [42], [43], [45], [46].

2.4.1.2 Cycle reproducteur

Le cycle reproducteur, qui mène vers la formation des baies, s'effectue sur deux années successives et est interrompu par la dormance hivernale. Les inflorescences sont initiées et préformées à partir de *primordia* (= inflorescences primordiales) indifférenciés situés au niveau des bourgeons latents, l'année précédant leur développement après débourrement. Le développement s'arrête en hiver lorsque les *primordia* entrent en dormance. La fertilité des bourgeons latents est maximale vers le milieu du sarment. D'autre part, des bourgeons ayant la capacité de se développer l'année de leur formation, appelés « prompt-bourgeons », peuvent également être fertiles, mais ils donneront naissance à des grappes plus petites.

La seconde phase a lieu l'année N+1 et concerne des événements visibles (avril-juin). Quarante à quatre-vingts jours après le débourrement, quand les températures journalières moyennes avoisinent 15 à 20°C et après l'étalement des premières feuilles (stade E, figure 11), les inflorescences apparaissent au sommet de la pousse (stade F, figure 11), puis se séparent grâce à l'allongement des entre-nœuds (stage G, figure 11). Les boutons floraux composant les inflorescences sont encore agglomérés. Ensuite, les pédicelles des fleurs s'allongent, ce qui permet de différencier chaque fleur individuellement. La forme typique de l'inflorescence en grappe apparaît, les fleurs sont par groupes de 3,5 ou 7, chacun des groupes formant une cyme (stade H, figure 11).

La floraison (stade I, figure 11) débute lorsque la corolle des boutons floraux (en capuchon) tombe. La chute de la corolle met à nu le pistil et permet l'étalement des étamines autour de lui, permettant la fécondation qui a lieu quelques jours après l'anthèse. Comme toutes les fleurs d'une inflorescence ne s'épanouissent pas en même temps, la fécondation s'étale sur plusieurs jours suivant les variétés et le climat. La floraison a lieu vers la fin du printemps entre fin-mai et début juin et dure une quinzaine de jours. Elle aboutit à la libération du pollen, et est rapidement suivie de la fécondation. *Vitis vinifera* est généralement hermaphrodite à pollinisation anémophile (par le vent), à autofécondation (autogamie) en principe dominante mais pas stricte.

La nouaison (stade J, figure 11) correspond au début du développement de l'ovaire fécondé, lequel donnera une baie, c'est l'infrutescence, la croissance des fruits est lente. Les ovules évoluent en graines (pépins), et des baies commencent à se

développer pour protéger les graines. Pendant cette période, les étamines flétrissent et tombent, ou restent fixées à leur point d'attache. La taille des baies augmente jusqu'à atteindre celle d'un petit pois (stade K, figure 11), on commence à parler de « grappe » et celles-ci pendent progressivement sous le poids des grains. Les baies grossissent encore et atteignent une taille suffisante pour se toucher, induisant ainsi la fermeture de la grappe (stade L, figure 11). Les inflorescences stériles deviennent des vrilles. Les baies restent vertes jusqu'au milieu de l'été, moment où elles atteignent la véraison.

La véraison (stade M, figure 11) (août) correspond à un ralentissement de la croissance et à l'apparition simultanée et coordonnée de plusieurs bouleversements métaboliques dont le début d'une forte accumulation d'eau, de sucre et d'anthocyanes (on parle d'aoûtement). Les baies deviennent moins fermes, elles se ramollissent et changent de couleur, s'éclaircissent et se colorent, ce qui traduit le début de la maturation, laquelle se prolongera jusqu'à la fin de l'été.

De début à fin septembre-octobre, selon le cépage et la localisation géographique, les baies arrivent à maturité. En général, ce stade se situe environ 100 jours après la floraison. Les baies atteignent leur taille maximale, leur taux de sucre et leur acidité est stabilisée, permettant ainsi la vendange (stade N, figure 11). Si le raisin n'est pas vendangé, il peut entrer dans une phase de sur-maturation. Au cours de la sur-maturation les baies flétrissent, la concentration en sucre augmente, de même que la sensibilité aux attaques fongiques et bactériennes [42], [46], [47], [48].

2.4.2 Les exigences de la vigne en écologie

La vigne a été facilement cultivée et à travers le monde donne lieu à huit millions d'hectares de vignobles. Jusqu'à aujourd'hui, *Vitis vinifera* a conquis tous les continents mais elle ne se cultive avec succès que dans les régions tempérées où la pluie est suffisante, les étés secs et chauds et les hivers relativement doux.

Les principaux facteurs qui limitent la culture de la vigne sont plutôt d'ordre climatique : température, pluviométrie..., ils contrôlent le cycle phénologique des vignes et conditionne leur possibilité de maturation, mais le terrain est aussi un élément important pour la vigne car il intervient sur la vigueur et la nutrition de la vigne. Les conditions idéales pour obtenir d'excellents fruits seraient : beaucoup de soleil, un peu de pluie, pas de gelée quand les bourgeons se forment, pas de grêles ou pas de pluies trop fortes en été au moment de la véraison. L'orientation la meilleure est le sud-est, car elle permet un ensoleillement maximum. L'altitude est également importante, elle permet d'obtenir des vins frais dans des régions méridionales [33].

2.4.2.1 Besoins en température

La température va en grande partie déterminer la date de chaque stade phénologique. D'une année à l'autre, elle va engendrer des retards ou des avancées dans les stades de développement de la vigne. Ceci va donc avoir des conséquences sur le bon ou mauvais déroulement du cycle phénologique, et donc sur la qualité et la quantité de raisins au moment des vendanges. Par exemple, une fin d'hiver très douce va favoriser un débourrement précoce, mais le risque de gel sera augmenté pouvant causer d'importants dommages sur la récolte.

La vigne affectionne les climats qui offrent une longue période de végétation, suivie d'un automne chaud pour mener à bien le mûrissement complet des variétés tardives. La première partie du cycle phénologique (du débourrement à la floraison) est

considérée comme la plus température-dépendante. La température optimale varie de 15 à 18°C. La production est meilleure dans les régions fraîches que chaudes.

La température moyenne conditionne la durée du cycle végétatif, elle doit être supérieure à 10°C en début de cycle afin d'assurer une bonne croissance des rameaux. En deuxième partie de cycle, l'accumulation de chaleur est favorable au développement et à la maturation des fruits. Cependant, après les vendanges, des périodes de refroidissement suffisantes sont nécessaires pour activer le processus de dormance qui va protéger les bourgeons des conditions hivernales. La vigne peut néanmoins supporter des températures extrêmes. En repos de végétation (stade A), la vigne supporte des températures de -20°C. Cependant, au gonflement des bourgeons (stades B-C), le seuil de résistance est de -5°C, en préfloraison (stades G-H), il est de 0,5°C, à la floraison (stade I), 0°C et enfin de -1°C au début de la nouaison (stade J). Au printemps (stades E-F), les jeunes bourgeons sont donc détruits par les gelées de -2 à -3°C, fréquentes à cette période de l'année dans les zones sensibles. La vigne bourgeonne (débourre) entre 8 et 12°C et fleurit entre 16 et 20°C. Pendant la floraison, des gelées tardives et des conditions climatiques trop fraîches ou pluvieuses peuvent provoquer une mauvaise fécondation, c'est-à-dire une fécondation partielle et incomplète. En effet, les pétales sont alors soudés à leur sommet par un capuchon et les étamines ne sont pas libérées, empêchant la pollinisation et la germination du pollen. Il peut y avoir une chute accidentelle des fleurs, on parle alors de coulure, et/ou des ovaires mal fécondés produisant des baies de taille réduite qui n'arrivent jamais à maturité, ces accidents de croissance ou malformation des grains sont désignés par le terme de millerandage [33], [45].

2.4.2.2 Besoins en pluviométrie

La pluviométrie ne doit pas être trop élevée au cours de la période de floraison ni de celle de la maturation, mais nécessite quand même une quantité d'eau suffisante permettant le grossissement des fruits. La vigne est une plante qui s'adapte bien à une faible disponibilité en eau, mais en dessous de 1.100 mm, les plants deviennent rabougris et sont attaqués par les champignons tels que le mildiou et l'oïdium. Les vignes souffrent, dès le début de la saison chaude, du manque d'eau et leurs raisins mûrissent ainsi difficilement. La maturité du raisin est souvent retardée par une trop grande sécheresse du sol, un excès de chaleur de l'air, une végétation trop luxuriante au démarrage et une production abondante de fruits [33].

2.4.2.3 Besoins en sol

La vigne présente une grande tolérance quant aux qualités du sol. En effet, la diversité des vignes cultivées grâce aux croisements réalisés permet une adaptation à la plupart des terrains. Son important système de racines explore le sol entre 30 et 80 cm de profondeur et peut même descendre jusqu'à 15 m pour aller chercher de la fraîcheur et de la nourriture, l'azote étant un élément fondamental de la nutrition de la vigne. Elle préfère cependant des sols légers, bien drainés, siliceux, voire calcaires et caillouteux. En terre argileuse, et imperméable, les fruits mûrissent mal, le bois s'aouïte imparfaitement et reste très sensible aux gelées [33].

3 Composition chimique des différentes parties végétatives de la vigne

La phytochimie de la vigne est riche en une large gamme de métabolites ; beaucoup d'entre eux sont connus pour leurs nombreuses utilisations médicinales et sont célèbres pour leurs effets bénéfiques sur la santé humaine. Nous verrons que le métabolisme végétal est principalement divisé en deux types, le métabolisme primaire et le métabolisme secondaire. Les métabolites primaires et secondaires sont connus pour accomplir des tâches complètement différentes dans les plantes. Ainsi, les métabolites primaires sont directement impliqués dans la croissance, le développement et la reproduction des végétaux, tandis que les métabolites secondaires agissent quant à eux dans la défense contre les prédateurs, les parasites et les maladies, et dans un but de faciliter la reproduction. La production de métabolites de la vigne est fortement sensible aux conditions externes, elle est conditionnée par de nombreux facteurs comme l'environnement ou l'attaque de pathogènes. En général, on sait que les métabolites secondaires jouent des fonctions physiologiques essentielles chez les plantes, y compris dans leur adaptation à l'environnement. Ils sont aussi très souvent déterminants dans la qualité des aliments (goût, arôme, couleur...), et la diversité chimique de la vigne est surtout affectée par ces métabolites. Ils se composent d'un large éventail de groupes phytochimiques [49].

Nous allons étudier, en détail, les constituants de la baie de raisin, avec notamment un groupe de composés chimiques qui fait de plus en plus parler de lui : les composés phénoliques, puis nous verrons les constituants de la feuille de vigne, des sarments et rafles.

3.1 Phytochimie des baies de raisin

3.1.1 Généralités

La composition chimique des baies de raisin (et du vin) a été intensément étudiée au cours des dernières décennies et le nombre de composés identifiés a augmenté de façon exponentielle depuis le développement des techniques analytiques. L'isolement et la purification des principaux constituants des « extraits phénoliques totaux » des vins rouges, les plus abondants, ont permis de les caractériser. Comme nous venons de le voir la baie de raisin comporte trois parties, et chacune de ces parties possèdera des composés chimiques parfois communs et parfois propres à cette partie.

✓ La pellicule

La pellicule se compose essentiellement d'eau, de matières odorantes et colorantes, comme par exemple pour les cépages blancs un nombre important de flavonoïdes, tandis que pour les cépages rouges, il existe une prédominance d'anthocyanes. Elle est constituée aussi de vitamines, de tanins, plus fins que ceux de la rafle, qui lui confèrent des propriétés antidiarrhéiques. Les tanins s'accumulent jusqu'à la maturité, puis diminuent par dégradation [41]. On y retrouve aussi des matières pectiques qui rentrent dans la composition des parois cellulaires.

Les cellules de la pellicule sont caractérisées par des vacuoles qui accumulent des composés phénoliques et aromatiques, elles sont notamment très riches en polyphénols. C'est l'accumulation d'anthocyanes dans la pellicule qui permet de distinguer les cépages rouges.

✓ La pulpe

Les cellules qui composent la pulpe sont spécialisées dans l'accumulation des sucres (glucose et fructose en particulier), d'acides organiques (acide malique et tartrique) et d'eau. La pulpe est constituée essentiellement de ces trois éléments mais contient également des vitamines, des matières minérales et azotées. Ce sont les sucres contenus dans la pulpe qui sont transformés, par fermentation alcoolique et par les levures, en alcool.

✓ Les pépins

Les pépins contiennent surtout de l'eau, des tanins (5 à 8 % du poids des graines) notamment des OPC = Oligomères procyanidoliques, qui sont présents avant la véraison, et des matières oléagineuses c'est-à-dire de l'huile. L'huile et les tanins insuffisamment mûrs des pépins donnent un mauvais goût au vin.

3.1.2 Détail de la phytochimie de la baie

La composition chimique des baies de raisin évolue tout au long de sa maturation et elle est assez complexe. A sa maturité, le raisin contient principalement de l'eau et des sucres, mais il possède aussi d'autres composés, comme la large gamme de composés phénoliques (flavonoïdes, anthocyanes, tanins, stilbènes...) qui lui confèrent de nombreuses renommées dans le domaine de la santé.

Dans la baie de raisin, on retrouve essentiellement comme composés chimiques :

- De l'eau ;
- Des sucres (glucides : glucose et fructose principalement) ;
- Des acides organiques ;
- Des minéraux ;
- Des vitamines ;
- Autres composés : fibres, substances azotées, substances aromatiques, etc... ;
- Des polyphénols dont les non-flavonoïdes et les flavonoïdes :
 - Les flavonoïdes :
 - Les flavonoïdes au sens strict (flavonols, flavones...) ;
 - Les anthocyanes ;
 - Les tanins :
 - Les tanins hydrolysables : tanins galliques, tanins ellagiques ;
 - Les tanins condensés (= proanthocyanidines)
 - Les monomères de catéchine et épicatechine principalement ;
 - Les oligomères procyanidoliques (OPC) ;
 - Les polymères.
 - Les non-flavonoïdes :
 - Les acides phénols divisés en deux groupes selon leur structure chimique :
 - Les acides hydroxybenzoïques (HBA) : acide gallique, vanillique, syringique et gentisique ;
 - Les acides hydroxycinnamiques (HCA) : acide caféique, p-coumarique, férulique, sinapique et l'acide caftarique (ester caféoyl-tartrique) ;
 - Les stilbènes : essentiellement le resvératrol.

Nous allons maintenant voir en détails ces différents constituants.

3.1.2.1 Les composants généraux de la baie

✓ L'eau

L'eau est le constituant principal du raisin. En effet, la pulpe qui représente la plus grande partie de la baie (85 à 90 % de la baie entière) est composée en grande partie d'eau (80 %), le raisin possède des propriétés diurétiques exceptionnelles. La teneur en eau s'accroît avec la maturité du raisin. L'eau contenue dans le vin est issue du raisin.

Cette eau est puisée par la vigne à travers son système racinaire qui peut filtrer un grand nombre de minéraux du sol ou en concentrer certains, par exemple le potassium [50].

✓ Les sucres

La teneur en sucres dans le raisin est caractéristique du degré de maturité des baies. A partir de la véraison, les sucres s'accumulent dans les baies, essentiellement sous forme de glucose et de fructose (hexoses). Le jus de raisin mûr contient de 15 à 25 % de ces deux glucides. Ils sont facilement assimilables et répartis équitablement. Ils sont une source d'énergie rapidement disponible et facilement utilisable grâce à la présence d'une grande quantité d'acides organiques et de vitamines du groupe B. Le raisin est donc un fruit recommandé aux sportifs et aux enfants en croissance. Il bénéficie d'un index glycémique modéré (45), c'est-à-dire que c'est un fruit qui élève le taux de sucre dans le sang de façon modérée, il est donc autorisé aux diabétiques (en modération cependant). Ces sucres seront par la suite transformés en alcool par la fermentation alcoolique des levures en milieu anaérobie, on dit que ce sont des sucres fermentescibles, mais il existe aussi dans le raisin des sucres non fermentescibles, ce sont pour l'essentiel des pentoses : le xylose, l'arabinose et le ribose.

L'accumulation des sucres dans les baies est liée d'une part à la photosynthèse, et d'autre part à la mobilisation des réserves en amidon et saccharose. En effet, le saccharose sera hydrolysé en glucose et fructose, et l'amidon quant à lui en glucose. Des conditions climatiques clémentes, une bonne alimentation hydrique de la vigne, un feuillage en bon état et suffisant, ainsi qu'une bonne taille seront des éléments favorisant cette accumulation de sucres dans les baies de raisin [5].

✓ Les acides organiques

Les acides organiques présents dans les baies de raisin sont nombreux mais ce sont surtout un mélange de deux acides : l'acide tartrique et l'acide malique, qui représentent plus de 90 % de la teneur en acides organiques contenus dans les grains. On retrouve également les acides organiques dans tous les organes de la vigne. Ils ont pour origine les phénomènes de respiration dans les « parties vertes » de la vigne.

L'accumulation des acides dans la baie (et principalement dans la pulpe) se fait durant la phase de croissance, puis leur concentration diminue fortement de la véraison jusqu'à la maturité. En effet, l'acidité du raisin est neutralisée petit à petit au cours de la maturation, elle peut également varier en fonction des conditions extérieures du milieu.

Malgré leur présence en faible quantité, ces deux acides organiques contribuent au goût des raisins, ils leur confèrent une saveur rafraîchissante et équilibrent leur saveur sucrée mais permettent également une bonne conservation. Leur concentration a un effet notable sur l'intensité de la couleur des anthocyanes en modifiant le pH.

L'acide tartrique est le principal acide du raisin. Il est synthétisé dans le raisin vert et dans les jeunes pousses. L'acide malique, quant à lui, est présent dans tous les fruits.

Contrairement à l'acide tartrique, l'acide malique est utilisé par les besoins énergétiques de la plante, car il est brûlé pendant la maturation pour permettre l'accumulation des sucres.

La proportion des autres acides organiques est très faible, mais ils sont nombreux. On retrouve des traces d'acide citrique, fumarique, ascorbique, galacturonique, glycolique, oxalique, oxaloacétique, pyruvique, etc. [41], [45].

✓ Les minéraux

Les minéraux puisés dans le sol par la vigne, passent des sarments dans les rafles et arrivent dans les baies où ils s'accumulent, dans la pellicule et dans la pulpe. Ils se retrouvent dans le raisin sous forme de phosphates, sulfates et sels organiques. Du plus au moins abondant nous avons : le potassium, le phosphore, le calcium, le magnésium, le soufre, le sodium, le chlore, le fer, le zinc, le cuivre, le manganèse, le fluor, le nickel, le chrome, le cobalt, le sélénium et l'iode.

Toutes ces substances minérales vont se retrouver dans le moût puis le vin, en proportions légèrement différentes selon leur localisation dans le grain et leur solubilité. Dans le vin, ces minéraux existent sous forme ionisée, ce qui facilite leur absorption dans l'intestin grêle. Ils ont un rôle indispensable dans les différentes réactions biologiques/chimiques car ils agissent comme des catalyseurs.

Le plus abondant de ces minéraux est le potassium. Il possède une grande importance dans l'équilibre ionique. En effet, il est le principal cation et neutralise les acides organiques du raisin, en particulier l'acide tartrique, qui donnera du bitartrate de potassium. Le potassium est un protecteur du système cardiovasculaire, il assure le bon fonctionnement des cellules nerveuses et régule également les fonctions surrénales [51].

Le taux de sodium est faible mais celui-ci est associé à une forte teneur en eau (80 %), ce qui confère au raisin des propriétés diurétiques exceptionnelles.

✓ Les vitamines

On retrouve beaucoup de vitamines dans le raisin, notamment les vitamines de la famille B, mais aussi de la vitamine A, C et E. Elles sont indispensables au bon fonctionnement des réactions chimiques.

De la plus à la moins abondante, nous avons :

- Vitamine A ou le rétinol : elle permet de renforcer le système immunitaire, aide à conserver une peau et des muqueuses saines, fortifie les os et les dents, participe au maintien de la vision (vision de nuit notamment) ;
- Vitamine C ou l'acide ascorbique : elle a des propriétés antioxydante et cicatrisante, elle aide également au renforcement du système immunitaire, favorise l'absorption du fer et du calcium et elle est nécessaire à la formation de collagène ;
- Vitamine B1 ou la thiamine : elle est indispensable au métabolisme des glucides et favorise le fonctionnement des muscles et du système nerveux, elle aide à la croissance ;
- Vitamine B2 ou la riboflavine : elle est essentielle pour la production d'énergie et participe également à la bonne santé de la peau et des poumons ;
- Vitamine B3 ou la nicotinamide : elle participe au métabolisme des lipides, elle est indispensable elle aussi à la production d'énergie, elle agit sur les troubles de la circulation et protège aussi la peau, elle intervient dans le mécanisme de la respiration cellulaire et la transmission d'influx nerveux ;
- Vitamine B5 ou l'acide pantothénique : elle participe aussi au métabolisme des lipides, glucides et protéines, et elle est essentielle à la production d'énergie ;

- Vitamine B6 ou la pyridoxine : elle est impliquée dans de nombreux métabolismes (de certaines protéines, acides gras et du cholestérol par exemple), elle intervient dans le fonctionnement du système nerveux, régénère les globules rouges et participe au fonctionnement également du système immunitaire en participant à la production d'anticorps ;
- Vitamine B9 ou l'acide folique : elle est indispensable à la synthèse de l'ADN et l'ARN, elle est nécessaire pour la multiplication cellulaire, participe à l'immunité des cellules et intervient dans la production des globules rouges ;
- Vitamine E ou le tocophérol : elle agit contre le vieillissement des cellules, aide l'organisme à utiliser la vitamine K, protège les tissus et elle est aussi essentielle à la production des globules rouges [5].

✓ Les autres composés

- Fibres :

Elles représentent environ 0,5 à 0,9 % du fruit. Elles sont constituées par des celluloses, hémicelluloses, mucilages, lignines et pectines (polysaccharides).

Les substances pectiques entrent dans la constitution des matières de réserve et dans les matériaux structuraux et protecteurs des végétaux. La cellulose est la substance qui compose la paroi des cellules de presque tous les végétaux. Au fur et à mesure que la maturation du raisin a lieu, la cellulose se transforme en sucre (glucose) [51].

- Substances azotées :

L'azote est l'un des 4 composés constitutifs des êtres vivants. Il existe sous 4 formes différentes dans le raisin, mais on le retrouvera surtout sous forme d'acide aminé. L'azote minéral arrive dans le circuit de la sève de la vigne, et de là, il se transforme en acide aminé. Les acides aminés se lient entre eux et donnent des peptides plus ou moins gros. Les peptides vont ensuite se combiner et les plus gros peptides deviennent des protéines. Les levures, pour se multiplier durant la fermentation alcoolique, auront besoin de consommer de l'azote, qu'elles trouveront via l'azote minéral ou les acides aminés [41].

- Substances aromatiques :

Elles sont localisées dans les cellules hypodermiques de la pellicule des baies. Leur quantité est très faible, mais leur pouvoir aromatique peut être fort. Elles sont composées par des terpènes, des caroténoïdes, des composés cystéinylés, qui sont les précurseurs des thiols volatils, et des pyrazines [41].

- Etc...

Nous allons maintenant détailler la chimie des composés phénoliques identifiés dans la baie de raisin.

3.1.2.2 Les polyphénols du raisin

3.1.2.2.1 Généralités

Les composés phénoliques sont des constituants de moindre représentation dans le raisin par rapport à l'eau par exemple, mais ce sont des composés importants, car ils sont doués de propriétés biologiques ayant des effets bénéfiques sur la santé. Ce qui fait du raisin un fruit à part, c'est sa richesse en antioxydants très puissants, tels que les polyphénols, dont il est une source majeure. Grâce à eux, la baie de raisin et son produit dérivé : le vin, seront utilisés pour retarder les processus de vieillissement,

abaisser le taux de cholestérol, lutter contre l'hypertension, protéger les vaisseaux sanguins, etc. Dans la vigne, ils sont retrouvés dans les différentes parties de la plante (baies, rafles, sarments) mais seuls ceux contenus dans la baie sont extraits pendant la vinification. Les polyphénols sont notamment responsables des propriétés organoleptiques du vin comme l'astringence, la couleur, l'odeur, l'amertume et sont donc des éléments majeurs en œnologie. Ils vont jouer un rôle déterminant dans l'attractivité visuelle, les caractéristiques gustatives et la stabilité des produits.

Les polyphénols sont un groupe large et complexe de composés issus du métabolisme secondaire des plantes, et, représentent plus de 8.000 espèces moléculaires connues. [52]. Ils sont principalement synthétisés à partir des hydrates de carbone via la voie de l'acide shikimique et la voie des polyacétates, ils sont caractérisés par un noyau benzénique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles. Ils peuvent être classés par le nombre et l'arrangement des atomes de carbone les composant, en fonction de la nature de leur squelette carboné et en fonction de la longueur de la chaîne aliphatique liée au noyau benzénique [10], [53], [54]. Ce sont des molécules actives regroupant un vaste ensemble de substances chimiques, caractérisées par une grande diversité de structure allant de molécules phénoliques simples, noyau aromatique, de faible poids moléculaire, tels que les acides phénoliques, à des composés hautement polymérisés, de très haut poids moléculaire, comme les tanins. [55]. On les retrouve très souvent sous forme conjuguée à des oses ou acides organiques. Leur nomenclature est fondée sur la distinction entre les composés flavonoïdes et les composés non-flavonoïdes, qui ne possèdent pas de squelette « flavone » [56].

3.1.2.2.2 Les composés flavonoïdes

Le terme flavonoïde, c'est-à-dire flavonoïdes au sens large, regroupe une importante gamme de composés naturels, constituée de plus de 4.000 variétés de métabolites secondaires ubiquitaires des végétaux, appartenant à la famille des polyphénols [56]. Les flavonoïdes sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs, c'est-à-dire dans les racines, les tiges, les feuilles, les fleurs, les fruits et les graines. Ils ont des rôles variés dans les plantes en tant que métabolites secondaires, étant impliqués dans les processus de défense contre les UV, la pigmentation (pigments quasiment universels des végétaux), la stimulation des nodules de fixation de l'azote et la résistance aux maladies voire jouer un rôle dans la relation plante-animal. [52]. Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et, de ce fait, ils possèdent le même squelette de base, à quinze atomes de carbone formant une structure C₆-C₃-C₆, constitué de deux noyaux aromatiques : deux cycles benzéniques en C₆ (A et B), reliés par un hétérocycle oxygéné pour former une unité flavane (C) (une chaîne de 3 carbones) (Figure 12) [10]. Ce groupe comprend différentes sous-classes de composés qui diffèrent par leur structure chimique [57]. Ils se différencient par la structure de l'hétérocycle central (C) du squelette de base et par son degré d'oxydation. A l'intérieur de chacune des sous-classes, les variations autour du squelette chimique de base en C₁₅ portent principalement sur trois points : le nombre, la position et la nature des substituants (groupement hydroxyles, méthoxyles et autres) sur les deux cycles aromatiques (A et B) et l'hétérocycle oxygéné (C) [54], [58].

Chez les raisins, trois familles de composés sont principalement représentées : les flavonoïdes *stricto sensu* (c'est-à-dire les flavonols surtout, car ce sont les molécules les plus nombreuses du groupe des flavonoïdes), les anthocyanes et les flavan-3-ols à l'origine de la formation des tanins condensés.

On va retrouver le même élément structural de base des flavonoïdes, avec en plus une fonction carbonyle C=O en position 4 et une double liaison en C2 et C3, qui nous

amène à la flavone (2-phényl-benzopyrone), qui est le squelette de base pour les flavonoïdes stricto sensu [59].

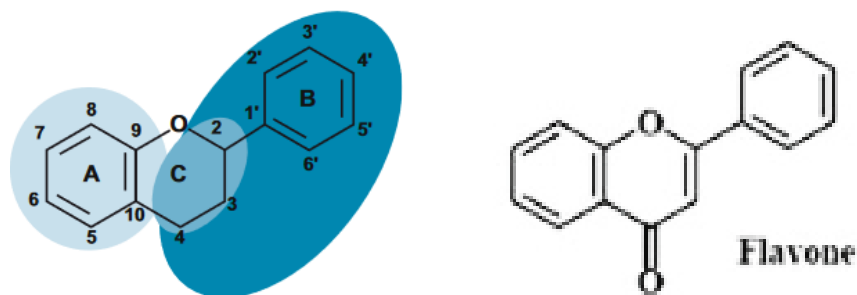


Figure 12 : Squelette de base des flavonoïdes au sens large (à gauche) et flavone (à droite)
 En bleu ciel : partie provenant de la voie de l'acide shikimique ; en bleu médian : pont à 3 carbones ; en bleu foncé : partie provenant de la voie de l'acétate

Les anthocyanes posséderont le même élément de base des flavonoïdes et dériveront plus précisément du 2-phényl-benzopyrylium. Les flavanols, quant à eux, dériveront du 2-phényl-3-chromanol.

3.1.2.2.1 Les flavonoïdes au sens strict

Les flavonoïdes *stricto sensu* (nous nous limiterons à l'étude des flavonols étant les plus nombreux) sont des composés phénoliques. Les flavonols, dérivent de la 3-hydroxyflavone, ces composés sont des flavonoïdes possédant un groupe hydroxyle phénolique en position C3 sur l'hétérocycle central du squelette de base des flavonoïdes. Ces flavonoïdes au sens strict sont des pigments jaunes plus ou moins clairs (*flavus* = jaune en latin), retrouvés dans la pellicule du raisin noir et blanc, et en plus faible quantité dans les pépins de raisins.

A l'état naturel, on trouve très souvent les flavonoïdes sous forme d'hétérosides, c'est-à-dire une partie glucidique (sous forme de O-glucoside la plupart du temps) composée d'un ou plusieurs sucres (= ose ou glycone) et une partie non glucidique (= aglycone ou génine). Ces deux éléments sont reliés par une liaison qui peut être rompue par hydrolyse. La génine peut être de nature chimique très variée, il peut s'agir d'un alcool, d'un phénol, d'un stéroïde, etc... et c'est elle qui confère aux flavonoïdes l'essentiel de ses propriétés spécifiques (thérapeutiques par exemple).

Quatre flavonols sont majoritairement présents dans le raisin (sous la forme aglycone) : le kaempférol, la myricétine, l'isorhamnétine, et la quercétine, dont ses dérivés sont toujours prédominants [57], [59]. Ces composés sont réputés être les antioxydants les plus efficaces de tous les flavonoïdes, avec aussi des dérivés de syringétine et de laricitrine (spécifique des raisins noirs) qui ont récemment été mis en évidence dans les variétés de raisins noirs et retrouvés dans les vins rouges. Leur groupe méthoxyle en position 4 et leur groupe hydroxyle en position 3 du cycle, leur confèrent des propriétés bénéfiques dans le traitement des maladies du cœur et des cancers [54].

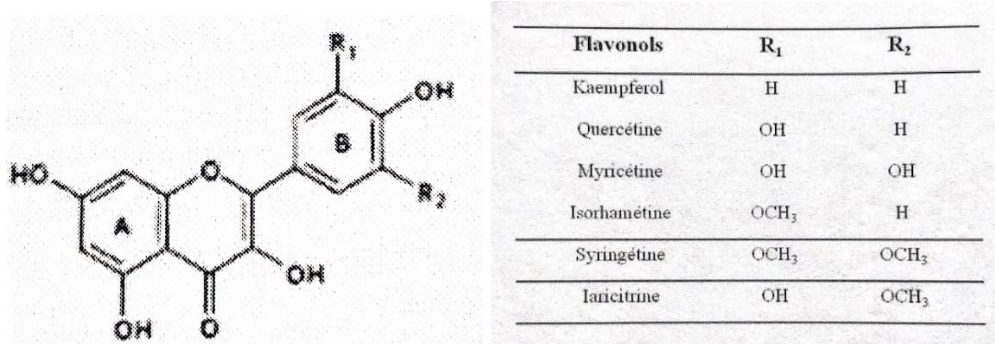


Figure 13 : Structures chimiques des principaux flavonols aglycones présents dans le raisin (substitution du cycle B)

3.1.2.2.2 Les anthocyanes

Les anthocyanes ont pour structure de base le cation 2- phényl-benzopyrylium encore appelé cation flavylum [52], dérivant du squelette de base des flavonoïdes, ce qui marque l'appartenance de ces molécules à cette vaste famille au sens large. Leur structure comprend deux cycles benzéniques reliés par le cation flavylum (cycle C), un hétérocycle oxygéné, insaturé et cationique, toujours hydroxylé en 3 et généralement glycosylé (souvent lié au glucose). Les anthocyanosides les plus fréquents sont les 3-monosides et les 3,5-diosides [52]. Ce sont des pigments allant du rouge orangé au bleu pourpre, hydrosolubles et largement présents dans le règne végétal. Ils ont un fort pouvoir colorant et l'absence de toxicité font de ces hétérosides des colorants naturels susceptibles de remplacer, dans l'industrie alimentaire, les colorants synthétiques. Ils sont localisés dans les vacuoles des cellules épidermiques de la pellicule des raisins noirs exclusivement (les raisins blancs en sont dépourvus), et exceptionnellement dans la pulpe et diffusent rapidement dans le moût dès le début de la vinification. Ils sont ainsi responsables de la coloration rouge, pourpre, bleue ou violette de la plupart des fruits, mais aussi des feuilles et fleurs (pétales) d'un certain nombre de végétaux, et sont impliqués dans la protection des plantes contre les excès de rayons solaires [10].

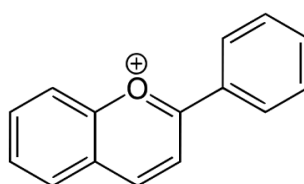


Figure 14 : Structure chimique du cation flavylum

Ces pigments existent sous forme d'hétérosides (anthocyanosides, anthocyanins en anglais) formés par la condensation de molécules glucidiques (oses) et d'une molécule non glucidique (aglycone), qui est caractérisée par un anthocyanidol (anthocyanidine en anglais), et souvent de groupes acyles [52].

Ces anthocyanes se différencient par leur degré d'hydroxylation et de méthylation, également par la nature, le nombre et la position des oses liés à la molécule. L'espèce *Vitis vinifera* présente surtout des 3-monoglucosides comme oses. Dans le raisin et dans le vin, on distingue cinq anthocyanidines dans le genre *Vitis* : la cyanidine, la péonidine, la delphinidine, la pétunidine et la malvidine [10]. La malvidine-3-O-glucoside est la plus abondante des anthocyanes des raisins.

La génine constitue le groupement chromophore du pigment. Les anthocyanidols existent en milieu acide sous forme cationique et ont la particularité de changer de couleur en fonction du pH du milieu. Ainsi, ces molécules passent du bleu au rouge quand le milieu s'acidifie. La forme flavylum, de couleur rouge, est stable en milieu acide, et se transforme, en milieu basique, soit en base carbinol (incolore), en chalcone (jaune) ou en base quinonique (bleue) [52]. Leur activité anti-oxydante laisse supposer que leur apport par l'alimentation pourrait jouer un rôle bénéfique dans la santé humaine, notamment dans le domaine des risques cardiovasculaires.

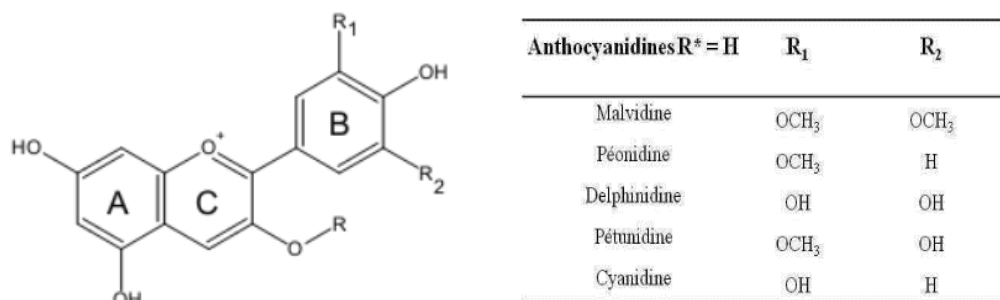


Figure 15 : Structures chimiques des principaux anthocyanidols chez *Vitis* (substitution du cycle B)

3.1.2.2.2.3 Les tanins

On distingue principalement deux classes de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (il existe aussi des tanins complexes, qui sont un mixte de tanins hydrolysables et tanins condensés).

Les tanins ou flavanols sont la catégorie des flavonoïdes, au sens large, la plus complexe. Les monomères de flavan-3-ols vont permettre la formation de molécules plus complexes appelées tanins condensés ou proanthocyanidines. Ce sont des molécules capables de former des combinaisons stables avec des protéines et des polymères végétaux comme les polysaccharides. Ils regroupent des simples monomères dont les principaux sont la (+)-catéchine et son isomère l'(-)-épicatéchine, des dimères, des oligomères et polymères de flavanols qui, par conséquence de leur affinité avec les protéines, ont des propriétés « tannantes ».

3.1.2.2.2.3.1 Les tanins hydrolysables

Les tanins hydrolysables sont des oligo- ou des polyesters d'un sucre, généralement le glucose, et d'un nombre variable de molécules d'acides-phénols, généralement l'acide gallique ou l'acide hexahydroxydiphénique et ses dérivés d'oxydation (acide ellagique). On parlera des tanins galliques (gallotanins) ou ellagiques (ellagitanins). [52]. Ces tanins hydrosolubles sont souvent retrouvés dans les milieux hydro-alcooliques. Leur oxydabilité et leurs propriétés gustatives leur confèrent un rôle non négligeable lors de la conservation des vins en fûts de chêne. Dans le vin, l'acide ellagique provient soit du bois du contenant soit de l'addition de tanins œnologiques, en revanche l'acide gallique est présent quant à lui dans les pépins et pellicule des raisins.

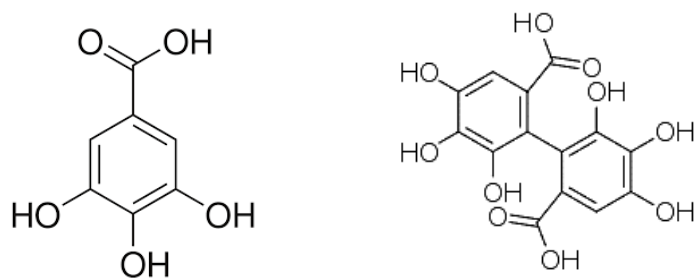


Figure 16: Structures chimiques de l'acide gallique (à gauche) et de l'acide hexahydroxydiphénique (à droite)

3.1.2.2.3.2 Les tanins condensés

Les flavan-3-ols ont tous la même structure de base, le 2-phényl-3-chromanol. Leur structure complexe est formée d'unités répétitives monomériques qui varient par leurs centres asymétriques, leur degré d'oxydation et le nombre de substituants galloylés.

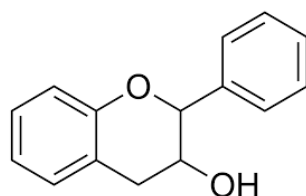


Figure 17: Structure chimique de base des flavan-3-ols

Les tanins condensés ou proanthocyanidols (proanthocyanidines en anglais) sont des molécules plus ou moins complexes, dimères, oligomères ou polymères flavaniques. Ils sont formés d'unités de flavan-3-ols (de la catéchine et de l'épicatéchine principalement qui sont les unités structurales de base, mais il existe aussi la gallocatéchine et l'épigallocatéchine) liées entre elles par des liaisons carbone-carbone, le plus souvent C4 → C8 ou C4 → C6, résultantes du couplage entre le C-4 électrophile d'un flavanyle issu du flavan-4-ol ou d'un flavan-3,4-diol et une position nucléophile (C-8, plus rarement C-6) d'une autre unité, généralement un flavan-3-ol. Ces liaisons sont nommées liaisons de type B. (Dans d'autres plantes, les unités de flavan-3-ols peuvent également être doublement liées par une liaison supplémentaire interflavonoïdique formée par un couplage oxydatif C-O entre C2→O7. Ce type de liaison est nommé dans ce cas type-A). La taille des proanthocyanidines dépend du degré de polymérisation (DP). Les oligomères peuvent être constitués au maximum par 10 unités flavaniques. Les polymères peuvent compter jusqu'à 50 unités élémentaires. Les proanthocyanidines constituées exclusivement de catéchine et d'épicatéchine sont nommées procyanidines [10].

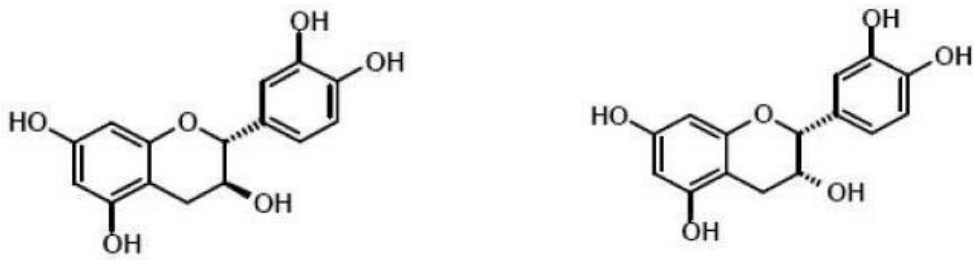


Figure 18 : Structures chimiques de la (+)-catéchine (à gauche) et de l'(-)-épicatéchine (à droite)

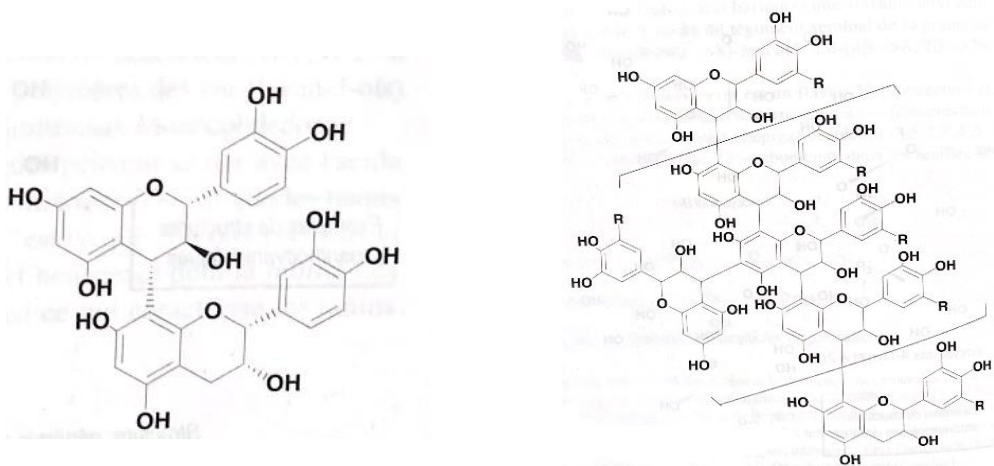


Figure 19: Structures chimiques d'un dimère procyanidol (liaison C4-C8) (B-4) (à gauche) et d'un polymère de flavanols (à droite) n unités d'extension

Ces flavan-3-ols peuvent être éventuellement estérifiés par l'acide gallique pour former des 3-O-gallates [10].

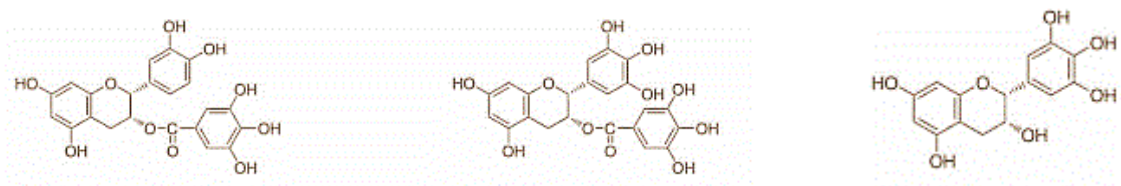


Figure 20 : Structures chimiques de l'épicatéchine gallate, l'épigallocatechine gallate et l'épigallocatechine (de gauche à droite)

Les tanins sont des composés phénoliques, réactifs et capables de former, par des réactions avec eux-mêmes (tanins-tanins) ou avec les anthocyanes (anthocyanes-tanins), des complexes stables dans le vin. La structure, la richesse et certaines propriétés de ces composés phénoliques sont différentes suivant leur localisation dans la plante. Ils ont aussi des propriétés physico-chimiques particulières et peuvent former des agrégats et interagir avec les protéines et autres polymères tels que la cellulose ou la pectine. Ils sont largement répandus dans notre alimentation (fruits, vins, thé etc.). Les flavanols présents dans le raisin se rencontrent majoritairement sous forme

de polymères. Les tanins jouent un rôle important dans les qualités organoleptiques des vins, notamment dans la sensation d'astringence. Ils sont très fragiles et s'oxydent rapidement à l'air.

Ils sont localisés essentiellement dans la pellicule et les pépins de raisin, mais on en retrouve également dans les rafles. Au sein de la pellicule, ils se présentent dans les vacuoles des cellules, sous forme granulaire, ou d'amas [60]. Les teneurs en flavanols des pépins sont toujours supérieures à celles des pellicules, qu'il s'agisse de monomères, d'oligomères ou de polymères [54]. Cependant, les tanins contenus dans les pellicules sont extraits plus facilement que ceux contenus dans les pépins, à cause de leur localisation et de la solubilité supérieure des prodelphinidines (polymères de gallocatéchine et d'épigallocatéchine) par rapport aux procyanidines (polymères de catéchine et d'épicatéchine). L'extraction des tanins des pépins ne se fait qu'en présence d'alcool (quand la teneur en alcool augmente) [61]. Au sein de la pulpe, on détecte la présence de monomères et d'oligomères de flavanols.

3.1.2.2.3 Les composés non-flavonoïdes

Les composés non-flavonoïdes recouvrent les acides phénoliques, divisés en acides hydroxybenzoïques (HBA) et acides hydroxycinnamiques (HCA), porteurs d'une chaîne latérale insaturée, mais également d'autres dérivés phénoliques tels que les stilbènes dont la molécule la plus connue, et qui fait de plus en plus parler d'elle, est le resvératrol. Ce sont eux les principaux non-flavonoïdes d'importance alimentaire.

3.1.2.2.3.1 Les acides phénoliques

Ils appartiennent à deux groupes, les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques. On les retrouve principalement stockés dans les vacuoles des cellules de la pellicule et pulpe de raisin [49].

3.1.2.2.3.1.1 Les acides hydroxybenzoïques

Les acides hydroxybenzoïques (HBA) sont dérivés de l'acide benzoïque présentant une structure de base en C6-C1, composée donc d'un noyau benzénique sur lequel vient s'attacher une chaîne aliphatique à un carbone [57]. Dans le raisin, on retrouve l'acide vanillique, l'acide syringique, l'acide gentisique et l'acide gallique. Ils se différencient par la substitution de leur noyau benzénique. Le principal représentant des acides hydroxybenzoïques dans le raisin est l'acide gallique (voir figure 20 et 21), présent sous forme libre ou d'hétéroside [10], [54].

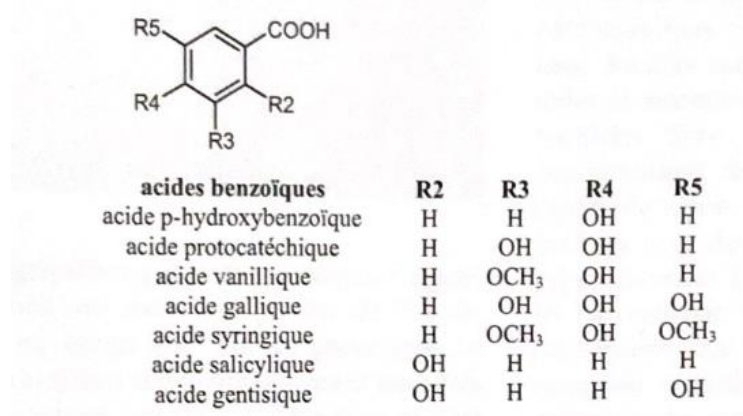


Figure 21: Structures chimiques de quelques acides hydroxybenzoïques

3.1.2.2.3.1.2 Les acides hydroxycinnamiques

Les acides hydroxycinnamiques (HCA) présentent une structure de base en C6-C3 qui dérive de celle de l'acide cinnamique, leur squelette de base est un noyau benzénique avec une chaîne aliphatique à 3 carbones, avec un ou plusieurs groupements hydroxyles souvent estérifiés en ester d'alcool aliphatique [10]. Ils représentent une classe très importante. Les acides hydroxycinnamiques communs sont les acides caféique, p-coumarique, férulique et sinapique. Ils sont produits par des séries d'hydroxylation et de méthylation et ils s'accumulent souvent sous forme d'esters d'acide tartrique : les trois structures de bases sont les acides coutarique, caftarique et fertarique, esters respectifs des acides p-coumarique, férulique et sinapique. Ils se différencient par les substituants du noyau aromatique [10], [59]. Dans le raisin, ils sont identifiés en faible quantité sous leur forme libre, on les retrouve plutôt sous forme d'ester tartrique, surtout dans les vacuoles des cellules de la pulpe et de la pellicule [10], [54].

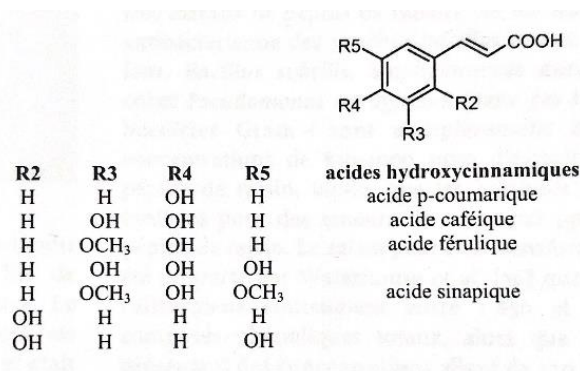


Figure 22 : Structures chimiques de quelques acides hydroxycinnamiques

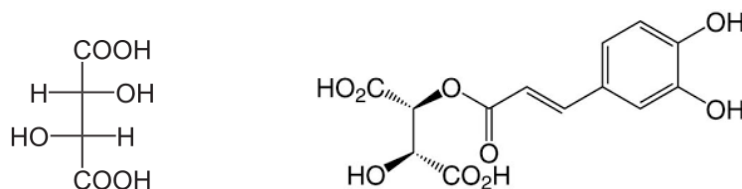


Figure 23 : Formule de l'acide tartrique (à gauche) et structure chimique de l'acide caftarique (à droite)

3.1.2.2.3.2 Les stilbènes

Les stilbènes sont des composés phénoliques qui ont une structure en C6-C2-C6, deux noyaux aromatiques benzéniques reliés par un pont éthane ou éthène. Ils sont rencontrés par un certain nombre de familles de végétaux supérieurs et sont généralement produits par celles-ci en réponse à des attaques fongiques, bactériennes ou virales, ce qui a été démontré pour le *trans*-resvératrol [10]. Les raisins (et le vin) sont considérés comme la plus importante source alimentaire de ces substances, bien que leur concentration soit relativement faible par rapport aux autres composés phénoliques [49]. Les stilbènes les plus abondants dans le raisin sont le *trans*-resvératrol et son dérivé 3-O-glucoside : le *trans*-picéide, ainsi que leurs dimères : le resvératrol *trans*-déhydrodimère et l' ϵ -viniférine [54], [62].

Les stilbènes, dont le chef de file est le resvératrol, sont des composés constitutifs des organes ligneux de la vigne comme les racines, les ceps ou les sarments et des substances par contre induites dans les feuilles et les fruits en réponse à des stress

biotiques et abiotiques [59], [62]. Le *trans*-resvératrol est justement une phytoalexine polyphénolique, avec un bon pouvoir antioxydant, des propriétés anti-inflammatoires, chimiopréventives contre certains cancers et protectrices contre les maladies cardiovasculaires, qui a suscité un grand intérêt chez les scientifiques après avoir été identifié dans le vin et lié au « French paradox » [49]. Ils sont capables de se polymériser pour former des oligomères complexes.

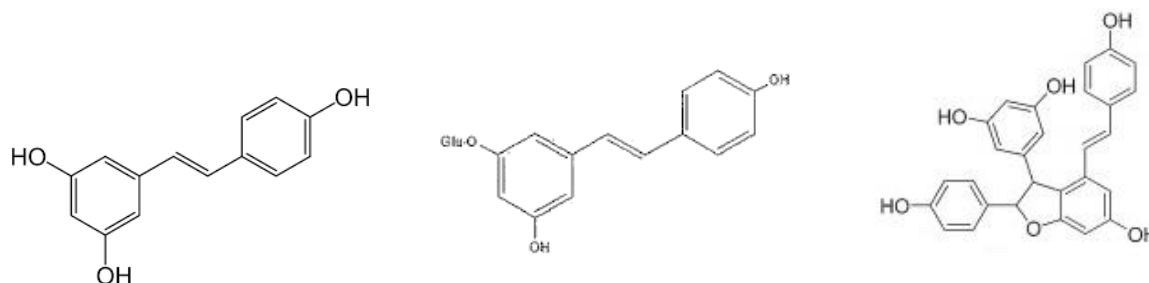


Figure 24 : Structures chimiques des stilbènes les plus abondants dans le raisin : resvératrol (à gauche), picéide (au milieu) et ϵ -viniférine (à droite)

3.2 Phytochimie des feuilles de vigne

Nous allons surtout nous intéresser aux feuilles de vigne rouge, dites à cépages teinturiers, provenant de variétés à raisin noir et à pulpe rouge de *Vitis vinifera* L., car ce sont elles qui sont utilisées à des fins médicinales. Elles sont riches en polyphénols (minimum 4 % de polyphénols totaux) et principalement en anthocyanosides (0,20 %, exprimés en 3-glucoside cyanidol et péonidol essentiellement, c'est-à-dire 60 % des anthocyanidols totales), et quelques flavonoïdes, tanins ainsi que le resvératrol. Leur richesse en polyphénols leur confèrent des actions protectrices vasculaire et veinotonique [52].

- ✓ Les anthocyanidols (voir paragraphe 3.1.2.2.1.2. les anthocyanes de la baie de raisin)

Les anthocyanes ou pigments rouges sont présents dans les feuilles de vigne rouge de différents cultivars dès la véraison et leur teneur est maximale lorsque le raisin est mûr, puis elle décroît jusqu'à la chute des feuilles. C'est eux qui sont responsables de la coloration automnale des feuilles. Ces pigments sont habituellement caractéristiques des pétales de fleurs et des fruits, mais on peut également les rencontrer dans les feuilles, les pétioles, les racines des plantes, où ils s'accumulent le plus souvent dans les vacuoles des cellules des tissus épidermiques [52].

- ✓ Les flavonoïdes, tanins et resvératrol (voir paragraphe 3.1.2.2.2.1. les flavonoïdes au sens strict et paragraphe 3.1.2.2.2.3. les flavan-3-ols)

Les flavonoïdes au sens strict sont des pigments jaunes, responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Les formes hétérosidiques des flavonoïdes, hydrosolubles, s'accumulent dans les vacuoles des cellules de l'épiderme des feuilles [52].

La feuille de vigne renferme des tanins de type prodelphinidines et du procyanidines.

Le resvératrol, qui est la phytoalexine majeure produite dans les vignes, s'accumule dans la surface abaxiale des feuilles de vigne, lui permettant de lutter contre les agents pathogènes (champignons) qui attaquent les feuilles.

3.3 Phytochimie des sarments et des rafles

Au niveau de la sève des sarments, il existe un composé : la viniférine qui a des propriétés anti-tâches et qui permet d'aviver l'éclat du teint. La viniférine est un composé appartenant au groupe des stilbènes, c'est un dimère du resvératrol.

Dans les rafles, on retrouve en grande quantité de l'eau, 78 à 80 % du poids de la rafle, cette dernière est le siège d'échanges osmotiques, et de divers composés chimiques. On va retrouver notamment :

- Des tanins, avec des teneurs très élevées au moment de la véraison, ils représentent 2 à 4 % du poids de la rafle, et lui confèrent une saveur astringente et âpre ;
- Des matières minérales, 2 à 3 % du poids de la rafle, surtout sous forme de sels de potassium ;
- Des matières azotées et des acides, 1 à 2 % chacun ;
- Des fibres végétales, c'est-à-dire des matières ligneuses principalement, 5 à 15 % ;

Et aussi d'autres polyphénols, et notamment des stilbènes, et surtout du resvératrol, un de ses composants principaux au niveau du « bois » de la vigne (cep, sarment, rafle) [41], [63].

4 Le « French paradox » et les propriétés biologiques des polyphénols, dont un majeur : le resvératrol

4.1 Le « French paradox » et les liens controversés du vin et de la santé

4.1.1 Le « French paradox »

Depuis les années 1970, un constat a été fait. Alors que l'on meurt encore de faim dans certains pays du monde, pour les habitants des pays dits développés, où l'alimentation est riche et abondante, le nombre de patients atteints d'obésité, de diabète, d'hypertension artérielle et/ou de maladies cardiovasculaires ne cesse de croître. Par exemple aux Etats-Unis, les affections cardiovasculaires sont à l'origine de deux tiers des décès, c'est la première cause de décès, et ces maladies apparaissent comme un facteur de mortalité majeure pour plusieurs autres nations. Les chercheurs ont donc commencé à s'intéresser à ce phénomène, de nombreuses études épidémiologiques ont vu le jour, et elles sont toutes arrivées à la même conclusion : l'augmentation du nombre de pathologies cardiovasculaires est en lien direct avec un déséquilibre alimentaire et une mauvaise hygiène de vie. Cependant, la France montre des observations différentes, et serait ainsi l'exception qui confirme la règle, comme nous disons souvent. En effet, malgré des facteurs de risques identiques (alimentation riche en acides gras saturés d'origine animale, tabagisme, manque d'exercice physique, hypertension artérielle et cholestérolémie élevée), les français semblent mourir relativement peu de pathologies cardiaques et coronariennes, par comparaison aux autres pays. C'est ce que l'on appelle le « paradoxe français » [12], [64], [65].

En 1989, le projet WHO-MONICA (World Health Organisation MONitoring trends and determinants In CARdiovascular disease) mis en place par l'OMS, révèle que le taux de mortalité français par maladie coronarienne (infarctus du myocarde notamment) est plus bas que dans d'autres pays industrialisés tels que le Royaume-Uni ou les Etats-Unis. [56]-[58]. Ce taux est en effet proche de ceux observés au Japon ou en Chine, en dépit d'une consommation supérieure en graisses saturées et un taux de cholestérol semblables à ceux observés au Royaume-Uni et aux Etats-Unis.

Cette contradiction se vérifie également en comparaison de pays déjà connus pour leur faible risque de maladies coronariennes, tels que l'Italie, la Grèce et l'Espagne.

De plus, même si les trois centres français ayant participé au projet MONICA (Toulouse, Strasbourg et Lille) ont des taux de mortalité par maladies coronariennes inférieurs aux Etats-Unis, à l'Irlande et à l'Ecosse, les résultats dévoilent des différences notables entre ces trois centres. En effet, le taux de mortalité toulousain est plus bas que dans les autres centres français et se rapproche du taux japonais.

L'expression « French paradox » est apparue suite à ces conclusions, pour décrire cette particularité française vis-à-vis des maladies coronariennes, et a suscité l'intérêt de nombreuses équipes de recherches, européennes ou américaines, qui, au cours des trente dernières années, ont rassemblé de nombreuses études et données épidémiologiques en relation avec le sujet.

Parmi ces études, nous pouvons citer les travaux du Docteur Serge Renaud qui posent des hypothèses quant à l'origine du « French paradox ». Dans un premier temps, l'équipe confronte les statistiques issues du projet WHO-MONICA avec des

statistiques françaises et publications antérieures, notamment des années 1970 de l'INSERM (1973-1975). Les chercheurs révèlent la concordance des résultats de ces différentes sources : Toulouse et la région Sud-Ouest de la France ont un taux de mortalité coronarienne inférieur au reste de la France. Partant de ce constat, l'équipe va tâcher de déterminer la particularité de la région Sud-Ouest de la France et s'intéresse en premier lieu aux habitudes alimentaires de celle-ci, que l'on peut qualifier de régime méditerranéen (consommation faible en beurre et importante en graisses végétales plutôt qu'animales, fruits, légumes, pain, fromage et vin) [21], [69].

Le physiologiste américain Ancel Keys, en 1980, a montré que l'alimentation méditerranéenne, riche en fruits, légumes et graisses végétales (huile d'olive), était un facteur protecteur vis-à-vis des maladies coronariennes, prenant l'exemple de la Crète qui détient à cette époque le plus faible taux de mortalité coronarienne avec 1 décès pour 100 000 habitants [64], [69], [70]. Cependant, force est de constater que cette alimentation méditerranéenne ne peut être la seule explication à cette moindre mortalité, étant donné que toutes les études de l'OMS démontrent que la France devance ses voisins méditerranéens, espagnols et italiens, qui pourtant ont une alimentation et un mode de vie semblable.

Après de multiples recherches et observations, les scientifiques notèrent qu'une seule chose distinguait la France de ses voisins méditerranéens : sa consommation en vin plus importante [12], [64], [69]. Ainsi, l'association entre la consommation régulière de vin et le taux bas de mortalité coronarienne s'accordent avec des précédentes publications notamment celle de St Leger, Cochrane, & Moore qui tendent à démontrer un potentiel effet bénéfique de l'alcool et en particulier du vin [71].

Dès lors, l'épidémiologiste et Docteur Serge Renaud émit l'hypothèse que la consommation régulière et modérée de vin est à l'origine de la protection des Français vis-à-vis des maladies cardiovasculaires. Il mit en évidence le fait que les Français, notamment ceux vivant dans le sud de la France, décédaient moins de maladies cardiovasculaires par rapport à d'autres populations vivant plus au nord, et que les effets néfastes d'une grande consommation de graisses saturées seraient contrecarrés par une consommation régulière et modérée de vin. Cependant, les mécanismes d'action des bienfaits du vin restaient encore mystérieux et n'avaient pas été encore identifiés à cette époque.

C'est lors de l'émission « 60 minutes » sur la chaîne américaine CBS, en novembre 1991, que le Docteur Serge Renaud présenta le « French paradox » à des dizaines de millions d'américains. Sous cette dénomination « French paradox », comme nous venons de la voir, se cache le constat épidémiologique montrant que, si dans la plupart des pays une consommation élevée de graisses saturées est fortement corrélée avec des mortalités importantes pour les maladies cardiovasculaires, cela n'est pas le cas en France, et particulièrement dans la région de Toulouse où la mortalité d'origine coronarienne est faible malgré une consommation conséquente de graisses saturées.

Le Docteur Serge Renaud suggéra, à partir d'essais préliminaires que la réduction de ces maladies pouvait être due à la combinaison de plusieurs facteurs, incluant des effets sur l'activité plaquettaire aussi bien que l'athérosclérose. De plus, il trouva difficile d'expliquer la réduction des maladies cardiovasculaires en prenant seulement en compte les effets de l'alcool. Les quantités d'alcool consommées ne pouvaient pas avoir conduit à un taux significativement aussi bas de maladies cardiovasculaires constaté chez les buveurs de vins [72].

Faisons maintenant un petit aparté sur les liens qui existent entre le vin et la santé depuis ces études.

4.1.2 Les liens controversés du vin et de la santé

Le vin est un produit de transformation du raisin. Depuis un grand nombre d'année, il existe une « croyance » populaire répandue sur les bénéfices pour la santé de la consommation de vin. Mais existe-t-il réellement une relation positive entre eux ? On aurait pu ajouter ici « rouge », car dans l'inconscient collectif, ce sont bien les vins rouges qui peuvent avoir cet impact positif sur la santé. [50]. Dans cette thèse nous commencerons à aborder ce sujet, mais étant une question et un domaine tellement vaste, nous ne pourrions pas réellement faire une conclusion stricte sur la question, qui ouvre au débat.

L'argument principal pour expliquer l'intérêt « santé » du vin réside dans sa composition. [Nous n'aborderons pas dans cette thèse les effets de l'alcool, contenu dans le vin notamment l'éthanol pur, sur la diminution du risque cardiovasculaire, c'est-à-dire le fait qu'il augmente les concentrations sanguines en HDL-Cholestérol, qu'il inhibe l'agrégation plaquettaire, qu'il inhiberait la peroxydation lipidique et réduit les lipoprotéines athérogéniques]. Le vin est une boisson alcoolisée à part car c'est avant tout une boisson riche en polyphénols. Ces composés sont les métabolites qui différencient visiblement les vins, on peut dire qu'ils sont les colorants des vins puisqu'ils sont à l'origine de leur couleur, soit blancs (en fait, « jaunes » : acides phénoliques, flavonols) ou rouges (anthocyanes) et, ils exercent une influence majeure sur la qualité des vins. De plus, ils sont doués de propriétés biologiques suffisamment importantes pour être le support de l'impact positif sur la santé [50], comme nous le verrons juste après.

Les vins rouges sont de loin les plus riches en polyphénols, ils contiennent dix fois plus de composés phénoliques totaux que les vins blancs et rosés. [50]. Ces derniers ne contiennent quasiment que des monomères de catéchines tandis que les vins rouges contiennent des taux importants de procyanidines dimères et trimères. Du fait de leur richesse en composés phénoliques, les vins rouges contribuent largement à l'apport alimentaire en polyphénols, et particulièrement en flavan-3-ols, plus communément désignés sous le nom de tanins. Ainsi, la consommation modérée de vin rouge (180 ml par jour) correspond à une consommation moyenne de 400,2 mg de composés phénoliques totaux par jour et par personne [10].

Il existe un vin qui détient un record en teneur de polyphénols, c'est un Grave Pessac-Léognan 6g de polyphénols par litre, cette abondance en tanins ne se détectait rien qu'à la dégustation par son astringence considérable. Pour les vins rouges, le processus de vinification résulte d'une fermentation alcoolique avec macération de 11 à 13 jours en moyenne, ce contact prolongé favorise une extraction optimale des polyphénols et donc, leur concentration maximale dans le vin. Dans la vinification en blanc, il n'y a pas de macération et la peau des raisins, contenant une grande proportion de composés phénoliques, est rejetée (contrairement au processus de vinification en rouge), donc les vins blancs sont moins riches en polyphénols que les vins rouges [50]. Les techniques de vinification vont donc avoir un effet sur la teneur finale des vins en composés phénoliques. Par exemple, la présence des pellicules et des pépins lors de la fermentation (pour la vinification en rouge) et/ou le chauffage du moût avant la fermentation permet d'augmenter significativement la concentration en polyphénols. Par ailleurs, les vins rouges vieillissent possèdent des composés phénoliques différents des vins jeunes, cela est dû à la formation de polymères, à l'oxydation, à l'hydrolyse et à d'autres transformations [10]. Ainsi, le vin est une boisson dans

laquelle le pouvoir antioxydant est préservé pendant très longtemps (plusieurs décennies, pour les vins de garde) [50]. Cette activité anti-oxydante corrélée au contenu phénolique du vin a été obtenue et, est associée à l'acide gallique et aux catéchines totales, tandis que l'activité de vasodilatation des vaisseaux sanguins est corrélée aux anthocyanes.

Malgré cette composition particulière du vin, qui fait de cette boisson alcoolisée une boisson à part, un certain nombre de personnes révèlent les effets néfastes du vin, notamment dû à la présence d'alcool. Les auteurs de rapports récents (INCA, 20 janvier 2011, et précédents) n'ont pas daigné considérer cette particularité au vin rouge : « Tous les types de boissons alcoolisées ont le même effet. Toutes les boissons alcoolisées (bière, vin, champagne, alcools forts...) augmentent le risque de cancers. Le facteur qui compte est la quantité d'alcool (d'éthanol) pur consommé ». Ils font ici référence à une publication tout à fait sérieuse [22], [50].

Ces études ne remettent pas en cause cependant que le vin est une boisson riche en polyphénols, ainsi que l'intérêt santé des composés phénoliques [50].

Aujourd'hui encore, des études viennent réactiver cette controverse, qui existe toujours et qui reste un sujet de débat pour les scientifiques. Mon analyse sur le sujet s'arrête ici. Nous pouvons juste conclure qu'un mot ressort systématiquement, quant à la consommation, de toutes formes d'alcool confondues, c'est la modération.

Ainsi, en se basant au départ, sur l'étude du Docteur Serge Renaud, il a été plausible de suggérer que le vin contient des composés autres que l'alcool, qui pourraient réduire les maladies cardiovasculaires. C'est ainsi que les recherches sur les différents composés de la fraction non-alcoolique du vin se sont engagées et que les composés phénoliques anti-oxydants des raisins et des vins ont été impliqués et pressentis en tant que molécules qui pourraient être responsables des effets cardioprotecteurs constatés [72].

4.2 Les propriétés biologiques des polyphénols des raisins et du vin et les effets potentiels de leur consommation

Nous allons maintenant aborder, succinctement, les différentes propriétés biologiques des polyphénols en règle générale, puis nous détaillerons les activités biologiques d'un polyphénol en particulier : le resvératrol.

Les publications concernant les propriétés biologiques des composés phénoliques sont de plus en plus nombreuses. L'intérêt actuel suscité par les polyphénols est pour une grande partie dû aux résultats, depuis une cinquantaine d'année, de différentes études épidémiologiques sur la consommation de vin dans les pays industrialisés, comme nous venons de le voir. Ces études n'ont permis que de suggérer les « bienfaits » des constituants caractéristiques des vins rouges : les polyphénols. Ce sont les travaux de Serge Renaud sur le « paradoxe français » qui furent de lui, le premier à trouver (mais pas à prouver scientifiquement) la meilleure explication aux résultats paradoxaux chez les français consommateurs de vin. (C'est-à-dire un taux bas de mortalité cardiovasculaires chez les français consommateurs de vin, malgré des facteurs de risque élevés comme un taux de cholestérol élevé, une alimentation riche en graisses, l'hypertension, le stress, ... comme nous venons de le voir au début de ce chapitre). Il fallait donc par la suite établir la « démonstration scientifique » des propriétés biologiques bénéfiques sur la santé des constituants, autre que l'alcool, du vin. Des études *in vitro* et *in vivo* chez le rat ont été réalisées et ont permis de mettre en évidence de nombreuses propriétés à ces composés [50].

Ces molécules actives sont parmi les plus puissants phyto-actifs conçus par les plantes. Ils sont de puissants anti-oxydants qui protègent notre organisme contre les effets délétères de l'oxygène et présentent diverses autres activités physiologiques, favorisant la santé, y compris protecteur des maladies cardiovasculaires, anti-hypertenseur, anti-inflammatoire, anti-allergique, anti-cancérigène, anti-mutagène, anti-arthritique, anti-microbienne, ils présentent également des activités contre l'ulcère peptidique, plusieurs troubles dermiques etc. [49].

✓ Activité anti-oxydante

La principale propriété, commune à tous les polyphénols, est leur aptitude à lutter contre l'oxydation, et notamment en piégeant les radicaux libres, en s'oxydant eux-mêmes. Dans l'organisme, l'oxydation, et notamment celle due aux radicaux libres, est synonyme d'inflammation et elle est directement reliée aux dysfonctionnements qui accompagnent les principales pathologies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, les maladies neuro-dégénératives, etc.

Les polyphénols sont des composés tellement actifs que le seul fait de les « extirper » de leur milieu naturel (la baie de raisin), les rend particulièrement sensibles, c'est-à-dire qu'ils s'oxydent rapidement et se transforment en colorants anthocyaniques. C'est à cause de cette grande fragilité des polyphénols à l'air libre et à la lumière, qu'à ce jour, nous n'avons quasiment pas de médicament utilisant ces molécules, pourtant très actives [50].

Une étude *in vivo* a montré que les proanthocyanidines de graines de raisin présentaient un effet anti-oxydant et donc protecteur, supérieur à la vitamine E et C. De nombreux chercheurs ont constaté que les proanthocyanidines, monomères ou polymères de graines de raisin, ont une activité de piégeage des radicaux superoxyde et permettent ainsi de les éliminer, tout comme le resvératrol qui inhibe la peroxydation lipidique [49].

Les autres propriétés des polyphénols :

Certains polyphénols vont interférer avec les principales fonctions de notre organisme en le protégeant contre des affections majeures comme :

✓ Les pathologies cardiovasculaires

Les pathologies cardiovasculaires peuvent être de plusieurs ordres comme la coronaropathie, l'infarctus du myocarde, l'athérosclérose.... Les polyphénols agissent au niveau de la paroi vasculaire, en limitant l'agrégation plaquettaire et en prévenant l'athérosclérose. L'hypertension artérielle étant le principal facteur de risque cardiovasculaire, il a été démontré que si l'on diminuait la pression artérielle alors on protégeait l'organisme des pathologies cardiovasculaires. Ceci est possible grâce à l'action directe de polyphénols contenus dans le raisin, trimères de catéchines, sur la synthèse d'endothéline-1, qui peut réduire de manière substantielle la pression artérielle, grâce à la libération du « neuromédiateur » naturel de la vasodilatation qu'est l'oxyde nitrique [50].

Par ailleurs, plusieurs études *in vitro* et cliniques ont démontré que les polyphénols, contenus dans les pépins de raisin et dans le vin, jouaient un rôle majeur dans l'inhibition de l'oxydation des LDL et dans l'inhibition de l'initiation de la plaque athéroscléreuse. En effet, ce sont ces lipoprotéines de basse densité (LDL) qui, à taux élevé, jouent un rôle dans l'initiation de l'athérosclérose lors de coronaropathie.

De plus, une étude sur des animaux nourris avec des pépins de raisin contenant des polyphénols a démontré que ceux-ci présentaient un taux plus faible d'infarctus du myocarde en raison de leur activité antioxydante, suppresseur des radicaux libres, produits pendant l'ischémie et la reperfusion.

Une autre étude *in vitro* a également montré, que les dérivés du resvératrol sont 10 à 20 fois plus efficace que l' α -tocophérol = vitamine E pour inhiber l'induction du facteur tissulaire, qui est responsable de la coagulation du sang et de la thrombose. On parle ainsi de l'activité anti-agrégante plaquettaire des composés phénoliques [49]. Les différentes études montrent bien que les polyphénols, par leurs multiples actions, présentent un intérêt certain dans la prévention des pathologies cardiovasculaires.

✓ L'inflammation et l'allergie

Les polyphénols de pépins de raisin (notamment procyanidines) sont capables d'inhiber certaines enzymes qui catalysent la libération de nombreuses substances favorisant l'inflammation, telles que l'histamine, la prostaglandine, les leucotriènes, et la hyaluronidase qui attaque divers tissus lors de l'inflammation. Cette inflammation peut provoquer une vasoconstriction, qui par un phénomène de surpression, peut entraîner une rupture d'une plaque d'athérome et l'agrégation des plaquettes qui viendront obstruer un vaisseau. D'où l'importance des polyphénols dans la protection des maladies cardiovasculaires comme vu précédemment.

Une étude chez les rats a également montré que les pépins de raisin, contenant des flavonols et des flavanols, entraînaient une protection contre les ulcères d'estomac. Cette activité anti-ulcéreuse n'est cependant pas reconnue pour tous les polyphénols. Les composés phénoliques (procyanidines) ont également la capacité de renforcer les membranes cellulaires des basophiles et des mastocytes, qui contiennent les allergènes, empêchant ainsi l'hypersensibilité aux pollens et aux allergènes alimentaires, grâce à leur activité antihistaminique [49].

✓ Le cancer

Certains procyanidines ont démontré pouvoir empêcher la croissance de cellules cancéreuses et posséder une activité anti-mutagène.

Un rapport montre que les composés phénoliques des pépins de raisin ont un rôle possible dans l'anti-prolifération et l'apoptose du carcinome de la prostate [49]. Des dimères procyanidoliques (catéchines) sont capables d'induire l'apoptose de lignées cellulaires du cancer du sein ou de la prostate hormonaux-dépendants [50]. Ceci s'explique notamment par l'action antioxydante des polyphénols, qui vont inhiber les radicaux libres impliqués dans les processus de cancérogenèse. Des oligomères du resvératrol isolés du vin rouge, possèdent des capacités à détruire (*in vitro*) des myélomes échappant à toute thérapeutique [50]. Le resvératrol inhibe la croissance des cellules cancéreuses du sein en induisant l'apoptose de ces cellules. Il intervient à chaque étape en inhibant l'initiation, la promotion et la progression de la tumeur.

Un autre rapport, chez les souris, a démontré que les polyphénols des pépins de raisin, contenant principalement des proanthocyanidines (oligomères et polymères), inhibaient l'activité de l'ornithine décarboxylase épidermique (ODC), qui est une enzyme qui joue un rôle essentiel dans divers processus biologiques, notamment la prolifération et la différenciation cellulaire [49].

✓ Les infections

Les polyphénols possèdent une activité anti-virale sur de nombreux virus, une activité anti-bactérienne et anti-fongique. Ce sont les anthocyanes qui ont un pouvoir bactéricide. Des études ont montré l'utilisation possible des polyphénols du raisin dans le domaine de l'hygiène buccodentaire, par leurs propriétés bactériostatiques sur les bactéries anaérobies qui composent la plaque dentaire [73].

La vigne en tant que culture a, et, est toujours sensible aux attaques de pathogènes, notamment des champignons. Elle a su développer des mécanismes de défense en synthétisant des métabolites secondaires. Ces composés, connus sous le nom de phytoalexines (notamment la plus connue : le resvératrol que l'on reverra par la suite), possèdent donc une activité anti-fongique.

✓ Les troubles gastro-intestinaux

Les polyphénols du vin agissent sur l'ensemble des organes de la digestion, en ralentissant les mouvements intestinaux permettant une digestion et une absorption des nutriments optimales. Les catéchines agissent au niveau du colon en ayant une activité antispasmodique et anti-diarrhéique, possédant un effet « protecteur colique ». L'acide cinnamique va quant à lui, stimuler la vésicule biliaire, permettant une accélération de la digestion des graisses au niveau de l'intestin grêle.

- ✓ Mais aussi, sur certains troubles dermatiques, troubles oculaires, le vieillissement cellulaire et cutané, et les dégénérescences (Alzheimer, Parkinson...) [50].

Les effets potentiels, sur la santé, de la consommation de raisins et/ou de produits dérivés, comme le vin, sont multiples. Ils pourraient jouer un rôle de nutrition préventive lorsqu'ils sont consommés régulièrement, avec modération, et intégrés à l'alimentation. Les composés phénoliques du raisin et du vin possèdent indéniablement des propriétés thérapeutiques, en particulier pour certaines pathologies chroniques comme l'athérosclérose, l'hypertension, l'inflammation, certains cancers etc..., grâce à leurs nombreuses propriétés anti-oxydante, anti-agrégante plaquettaire, anti-thrombotique, anti-inflammatoire, anti-infectieuse, anti-tumorale.

C'est pour ces nombreuses propriétés que ces composés sont aujourd'hui utilisés dans de multiples domaines, aussi bien au niveau médical que cosmétique, afin de soulager les symptômes d'une pathologie, ou plus simplement de retarder ou de masquer les signes de l'âge. Régulièrement de nouvelles études viennent encore accroître la liste de ces propriétés. Parmi les quelques deux cents polyphénols contenus dans le vin, le resvératrol est sans doute la molécule la plus intéressante et prometteuse pour la santé d'après certains scientifiques. Par conséquent, de plus en plus d'études sont apparues sur ce composé clé de la phytochimie de la vigne.

Nous allons maintenant nous attarder un peu plus en profondeur sur les nombreuses activités biologiques de ce polyphénol, et tout d'abord sur son histoire, son origine et sa nature.

4.3 Le resvératrol : une molécule qui n'en finit plus de surprendre

4.3.1 Généralités sur le resvératrol

4.3.1.1 L'histoire particulière du resvératrol

Parallèlement au « French paradox », l'histoire du resvératrol « dans le vin » a commencé, pour nous, le 15 août 1991, bien qu'étant un jour férié en France, nos journalistes de l'AFP (Agence France Presse) voulaient avoir sans attendre l'avis des scientifiques sur cette molécule ! L'AFP a donc répercuté un article, du New York Times, publié par une équipe américaine la veille. Cet article montrait des propriétés hypocholestérolémiantes telles que le resvératrol présent dans le vin rouge pouvait améliorer les paramètres sanguins (anti-hypertenseur) au point de diminuer l'incidence des maladies cardiovasculaires, comme nous avons pu le voir avec l'hypothèse du « French paradox ». Ceci l'élevant au rang de potentielle substance bénéfique pour la santé. Le resvératrol était pourtant connu depuis plus de 70 ans.

Suite aux « allégations » du New York Times, pourtant encore bien mince, sur le resvératrol, beaucoup de chercheurs d'un grand nombre de régions viticoles ont alors voulu doser sa présence dans leurs vins. Certains l'ont synthétisé, au prix d'efforts aussi remarquables que démesurés, parfois, comme si les quelques milligrammes/litre pouvaient en faire un « médicament » ! Ceci a contribué au fait qu'il est souvent considéré par les non spécialistes de ce domaine comme « le » polyphénol « caractéristique » du vin, en général, et nombre de publications l'affirment clairement dans leur introduction, pour justifier leurs recherches [50].

Comme nous l'avons déjà évoqué, parmi les quelques deux cents polyphénols contenus dans le vin, le resvératrol est sans doute la molécule la plus intéressante pour la santé. A une proportion très faible de stilbènes (quelques mg de resvératrol) comparé aux procyanidines près de 1000 fois plus abondante, et bien malgré cela, les dérivés stilbéniques sont sûrement les plus connus parmi les polyphénols des vins, et le « chef de file » des dérivés stilbéniques est le resvératrol. Il est devenu un composant clé de la phytochimie de la vigne. A partir de 1994, il a été montré que le resvératrol (résorcinol) était le principal composant phénolique du « bois » de la vigne (cep, sarment, rafle). Sa présence est « naturelle » dans cette partie de la plante. Mais l'on peut également retrouver ce composant dans les baies, car par suite d'attaques de pathogènes (notamment de champignons) la vigne a su développer des mécanismes de défense en synthétisant des métabolites secondaires, des phytoalexines, comme le resvératrol, possédant des propriétés anti-fongiques.

L'engouement pour le resvératrol s'est considérablement renforcé quelques années plus tard, par les résultats de son action sur le cancer : au début 1997, Jang *et al.*, démontrent qu'il est actif sur les 3 étapes de cancérisation : l'initiation, la promotion et la progression [74]. L'année suivante, Dannenberg confirme ces propriétés et ajoute même des propriétés « préventives » en démontrant qu'en exposant les cellules au resvératrol, avant de les soumettre à l'action de cancérogènes, que celui-ci protège près de la moitié des cellules de leur initiation cancéreuse, en inhibant la transcription d'un gène codant pour une enzyme caractéristique de cette étape. Depuis, de nombreuses publications ont confirmé ces résultats.

Voilà pourquoi le resvératrol s'est retrouvé placé en tête des molécules naturelles d'intérêt thérapeutique. Le nombre de publications scientifiques sur le resvératrol n'a cessé d'augmenter chaque année depuis cette date, pour atteindre des niveaux

impressionnants au début des années 2000. Plusieurs dérivés sont à ce jour en phase clinique pour le traitement de certains cancers.

Cette seule propriété, pour une molécule naturelle, aurait suffi à lui garantir une considération importante mais ce n'est pas tout : en 2003, Sinclair, et ses collaborateurs font part de leur découverte concernant des petites molécules qui sont capables d'induire la synthèse des sirtuines = les protéines de longévité, et donc de prolonger substantiellement l'espérance de vie ! Au premier rang de ces « small molecules » figure le resvératrol ! [50].

L'encre n'a cessé de couler autour des activités biologiques du resvératrol, qui a suscité de plus en plus d'intérêts. Cependant à l'heure actuelle, en raison du manque de preuves directes sur l'Homme et une étude de 2014 mettant en doute l'effet bénéfique du resvératrol sur la longévité, il est nécessaire d'être prudent pour l'extrapolation de certaines activités du resvératrol, *in vitro* et chez les animaux de laboratoire, à l'Homme [75], [76].

4.3.1.2 Son origine

Comme nous le disions le resvératrol est connu depuis plus de 70 ans. Il doit son nom, plus précisément, à la combinaison de sa structure chimique et de la plante utilisée pour son isolation, c'est-à-dire un dérivé du **résorcinol** (contenant des groupement hydroxyle -OH (**ol**)), qui a été identifié pour la première fois du Véraire blanc (*Veratrum album var. grandiflorum*, et aussi appelé Hellébore blanche) par un japonais, Michio Takaoka, en 1939. Cette plante signifie : « la chose du Véraire » [77]. Puis il fût aussi identifié dans les racines de la Renouée du Japon (*Polygonum cuspidatum* ou encore *Fallopia japonica*) en 1963 par Nonomura, qui est une des sources les plus riches en resvératrol. Cette plante était utilisée dans les « thés » au Japon et en Chine sous le nom « d'Itadori tea », *itadori* qui signifie « ôte-douleur », elle était utilisée comme un remède traditionnel, utilisé pendant plusieurs siècles pour soigner les maladies cardiovasculaires et, comme anti-douleur, anti-inflammatoire. Ces plantes étaient inscrites aux formulaires de médecine traditionnelle chinoise et japonaise en vue de soigner les infections mycologiques, les troubles cardiovasculaires, les désordres gastro-intestinaux, le diabète et l'inflammation [78].

Son identification dans la pellicule du raisin date de 1976, mais il a fallu attendre 1992 pour finalement l'identifier dans le vin [79].

4.3.1.3 Biogénèse

Pour s'adapter ou se défendre, les végétaux produisent des métabolites secondaires, indirectement essentiels à la vie des plantes, par opposition aux métabolites primaires qui alimentent les grandes voies du métabolisme basal [49]. Le resvératrol en fait partie, c'est une phytoalexine c'est-à-dire une « substance antibiotique », caractéristique de la peau des baies de raisin dans lesquelles il est biosynthétisé et qui jouera le rôle de pesticide naturel, produite par la plante en réponse à un stress environnemental (irradiation UV) et/ou pour se défendre contre les agresseurs pathogènes notamment fongiques [52], [77]. On peut citer l'oïdium et le mildiou, qui sont les deux maladies les plus menaçantes pour les vignes, causées par deux champignons différents, respectivement *Uncinula necator* et *Plasmopara viticola*. Mais également, la pourriture grise due au *Botrytis cinerea*, responsable de dommages économiques considérables dans les vignobles du monde entier [49]. Ce pathogène présente un intérêt certain dans la production de resvératrol en tant que molécule de défense, dans le but de limiter sa prolifération. La vigne ne produit pas de resvératrol

si elle n'est pas soumise à un stress. Lorsqu'elle est sollicitée la plante en produit 24h après l'exposition à l'agent agresseur, et il persiste sous forme libre pendant 48h environ. Il est capable ainsi d'inhiber la germination des spores et la croissance mycélienne de *B. cinerea* [80].

4.3.1.4 Sa nature chimique, biosynthèse et mécanisme d'action

Le resvératrol est un composé phénolique qui appartient à la division des non-flavonoïdes et à la famille des stilbènes, dont il est le chef de file. Il comprend un squelette carboné de type C6-C2-C6 auquel s'ajoute trois groupements hydroxyles pour former le 3,5,4'-trihydroxystilbène. Il existe sous deux configurations isomères : le *cis*-resvératrol et le *trans*-resvératrol, chacune possédant également une forme glycosylée [52]. Pendant longtemps, on reconnut les formes bioactives du resvératrol comme étant l'isomère *trans* et son analogue glycosylé. Cependant, des études récentes ont prouvé que l'isomère *cis* exerçait également des effets biologiques, mais ce dernier reste toutefois moins stable que son analogue *trans* [62].

Au sein de la plante, le resvératrol est synthétisé à partir d'un dérivé de la phénylalanine, un acide aminé. Il est le produit de la condensation du 4-coumaryl, avec le 3 malonyl CoA donnant chacun 2 atomes de carbone, sous l'action d'une enzyme, la stilbène synthase. Cette enzyme favorise la synthèse du resvératrol au détriment de la chalcone synthase qui permet, quant à elle, la synthèse de flavonoïdes tels que les anthocyanes, les flavones et les tanins. (les produits impliqués étant les mêmes que pour la synthèse des flavonoïdes) [81].

Le resvératrol existe donc sous différentes formes : forme libre : *cis* et *trans*-resvératrol, forme glycosylée, dont la plus connue : 3-O-glucoside encore appelé *trans*-picéide, et des dimères : l' ϵ -viniférine et le resvératrol-*trans*-déhydrodimère. Dans les tissus végétaux il est principalement présent sous forme de *trans*-resvératrol-3-O-glucosides (*trans*-picéide et *trans*-astringine). Il existe des formes oligomères des stilbènes, identifiées dans le raisin, telles que le pallidol et les viniférines ou plus récemment un tétramère de resvératrol : l'hopéaphénol [10].

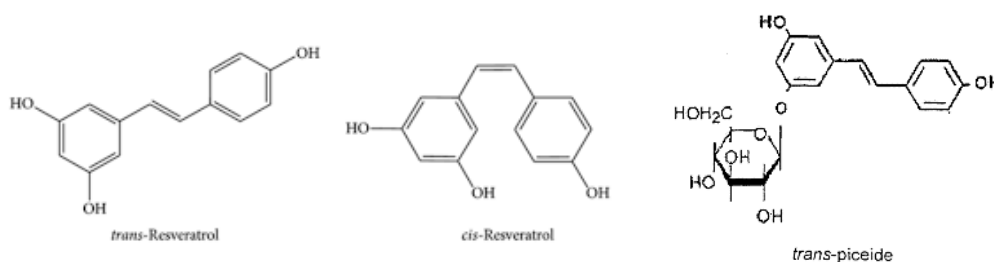


Figure 25 : Structures chimiques des deux isomères du resvératrol et de son dérivé glycosylé

Chez l'homme, le resvératrol est transporté par les LDL (lipoprotéines à faible densité) ou l'albumine. Il peut rentrer dans les cellules par diffusion passive, par l'intermédiaire des récepteurs à l'albumine et aux LDL, ou en se fixant à une intégrine ($\alpha v \beta_3$) au niveau des radeaux lipidiques. Il est rapidement métabolisé par le foie pour produire des métabolites glucuronide et sulfate de resvératrol [77].

4.3.1.5 Principales sources du resvératrol

On retrouve le resvératrol dans différentes sources, végétales et alimentaires, à de plus ou moins grandes quantités.

✓ Sources végétales

Le resvératrol a été retrouvé au sein de plus de 70 espèces végétales différentes dont quelques-unes seulement sont comestibles.

Il est présent en concentration élevée notamment, dans les feuilles de *Veratrum album* L. var. *grandiflorum* - l'Hélebore blanche, et dans les racines de *Polygonum cuspidatum* - la Renouée du Japon qui renferment les plus hautes concentrations en resvératrol [77], [78].



Figure 26 : Photographies de *Veratrum album* var. *grandiflorum* (à gauche) et *Polygonum cuspidatum* (à droite) [82], [83]

Dans la vigne, le resvératrol est le principal composant phénolique du « bois » (cep, sarment, rafle), sa présence y est « naturelle » comme nous l'avons déjà dit.

✓ Sources alimentaires

Dans la peau du raisin, on retrouvera majoritairement du *trans*-picéide, biosynthétisé par la vigne en réponse à un stress environnemental (irradiation UV, infection fongique). Dans les baies de raisin, les polyphénols majoritairement présents appartiennent à une autre catégorie de composés phénoliques que les stilbènes comme nous avons également vu dans le paragraphe sur les composés chimiques des baies. De ce fait, nous ne pouvons pas vraiment dire que le resvératrol est un polyphénol du fruit, il ne peut être « caractéristique » du jus de raisin et encore moins du vin ! Cependant, il arrive parfois que les dérivés du resvératrol (présents dans les rafles) se retrouvent dans le vin, notamment lorsque les moisissures sont d'une telle importance qu'elles envahissent les grappes de raisin en incluant l'intégrité de la rafle. La macération ne concerne alors plus seulement les marcs du grain de raisin mais aussi les rafles qui les accompagnent, parfois toutes entières, selon l'intensité des moisissures. Il en résulte des teneurs en « resvératrol » dans les vins rouges telles, qu'elles peuvent faire penser qu'il est « constitutif » du raisin atteint de pourriture grise. De plus, certains dérivés du resvératrol : picéide, glucoside du resvératrol, astringine, glucoside de l'hydroxyresvératrol, peuvent « augmenter » de manière très sensible la teneur en resvératrol lui-même (multiplier parfois par 20 !) car ils sont des « précurseurs » du resvératrol, direct pour la picéide ou indirect pour l'astringine. [50] Ce sont tous ces éléments qui ont contribué au fait que le resvératrol est souvent considéré par les non spécialistes de ce domaine comme « le » polyphénol « caractéristique » du vin.

On retrouve également le resvératrol dans les baies de la canneberge (cranberries), mûres, myrtilles, grenades, la rhubarbe, et, dans les arachides (cacahuètes et produits dérivant), graines de soja, pignons de pin, poudre de cacao, et chocolat noir [52], [77], [78].

4.3.2 Les principales activités biologiques du resvératrol

Depuis plusieurs années maintenant le resvératrol fait l'objet d'un intérêt croissant en raison de ses puissantes propriétés anti-oxydantes et protectrices vis-à-vis de plusieurs pathologies évolutives. Il possède tellement d'activités biologiques importantes et intéressantes qu'il a acquis une place de choix parmi les polyphénols. [50]. En effet, *in vitro* et *in vivo*, le resvératrol a une action pléiotropique, il a montré de multiples propriétés prometteuses notamment des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, cardioprotectrices, anti-cancéreuses, des propriétés bénéfiques également sur le processus de vieillissement.... Il agit ainsi dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies chroniques notamment les maladies cardiovasculaires, neurodégénératives, métaboliques, cancers, etc. Ces différents effets passent par plusieurs voies de signalisation dont, NF- κ B, les sirtuines, certaines voies de l'apoptose mais aussi les microARN. Le resvératrol a de nombreuses cibles moléculaires [77], [84].

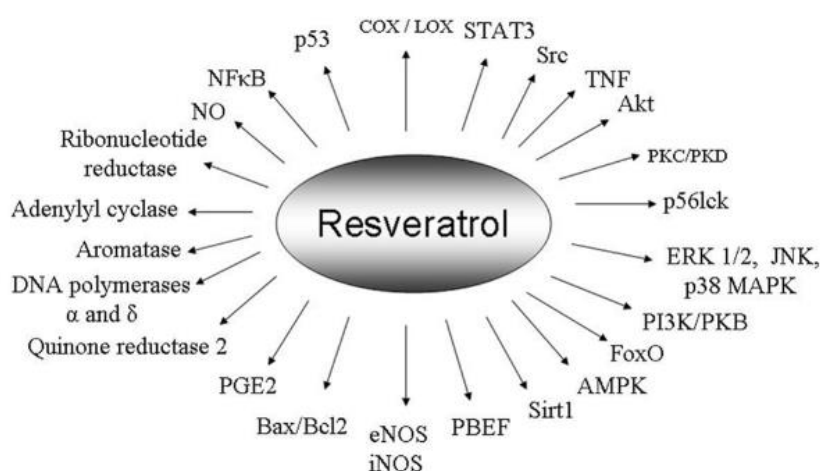


Figure 27 : Cibles moléculaires du resvératrol : en tant qu'agent pharmacologique, le resvératrol a un large spectre de cibles [84]

Nous allons donc voir plus en détail les potentielles activités biologiques du resvératrol, mais dans cette thèse nous ne traiterons que les principaux effets biologiques de ce composant, ceux qui reviennent le plus souvent dans la littérature, cette liste d'effets n'est pas exhaustive. De plus, il est important de souligner dès à présent, que l'usage clinique du resvératrol est soumis à certains obstacles, notamment, le manque d'évidence clinique à ce jour, car les observations s'appuyaient majoritairement sur des preuves indirectes, comme les études épidémiologiques, les études *in vitro* ou sur des animaux de laboratoire. Pour le moment, en raison du manque de preuves directes, beaucoup de ces résultats ne peuvent être étendus à l'Homme qu'avec la plus grande prudence. Et également à ce jour encore, certains effets biologiques du resvératrol sont incertains sur le long terme.

4.3.2.1 Activité anti-oxydante

4.3.2.1.1 Définition du stress oxydatif et des espèces réactives de l'oxygène (ERO)

Le stress oxydatif peut se définir comme un état de déséquilibre entre le phénomène de respiration, nécessaire à la vie des cellules humaines, et les espèces réactives de

l'oxygène (ERO), considérées comme des radicaux libres et toxiques, générées lors de ce processus.

En effet, lors de la respiration au sein des cellules, et plus précisément de la mitochondrie, l'oxygène s'oxyde en captant les électrons des molécules de glucose qui permettent de générer l'ATP, source d'énergie fondamentale à la vie cellulaire chez l'Homme. Ce mécanisme est propre aux cellules animales et ne s'observe pas chez les cellules végétales [85].

Les molécules biologiques sont formées d'atomes dont les couches externes sont pourvues de paires d'électrons appariés, conférant un état de stabilité aux molécules. Un radical libre est une espèce chimique capable d'exister de manière indépendante avec un ou plusieurs électrons libres non appariés sur la couche externe, lui conférant ainsi un état énergétique très instable, et de ce fait très réactif. En effet, il cherche alors à apparier cet électron célibataire avec un homologue d'une autre molécule.

Un agent oxydant est capable d'arracher un électron ou un atome d'hydrogène à une molécule qui passe à l'état oxydé.

Un agent réducteur est capable, quant à lui, de donner un électron ou un hydrogène à une molécule qui passe à l'état réduit.

Un agent antioxydant est donc un agent plus réducteur que les molécules qu'ils peut protéger et il cédera un électro plus facilement à l'agent oxydant afin de le stabiliser [86].

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) inclut les hydroperoxydes et les espèces radicalaires (encore appelées radicaux libres). A l'issue de la chaîne respiratoire mitochondriale, l'oxygène est normalement réduit en eau, mais dans 2 à 3% des cas ce processus présente des dysfonctionnements aboutissant à la formation des ERO [87].

En effet, l'oxygène est une espèce diradicalaire pouvant être activée au cours de la chaîne respiratoire, soit par réduction radicalaire : l'ajout d'un électron à la molécule d'oxygène (dioxygène) forme l'anion superoxyde, qui lui-même se transforme en peroxyde d'hydrogène par l'ajout d'un second électron, puis en radical hydroxyle très réactif, toute cette cascade de transformations aboutit à des radicaux libres, ce sont les espèces réactives de l'oxygène ; soit par des rayonnement UV, dont l'énergie peut inverser le spin d'un électron de l'oxygène aboutissant ainsi à l'oxygène singulet, espèce très réactive de l'oxygène également.

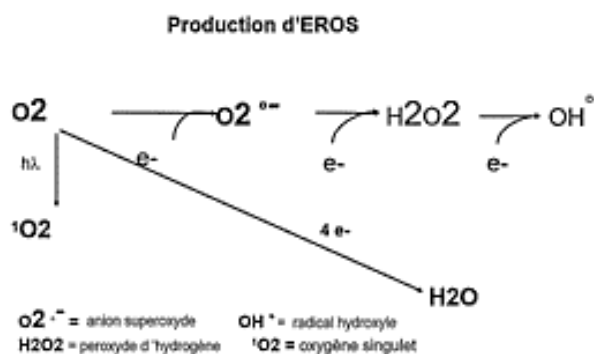


Figure 28 : Espèces radicalaires de l'oxygène (ERO) [88]

D'autres compartiments cellulaires, tels que le réticulum endoplasmique, la membrane plasmique et les peroxysomes sont le siège également de mécanismes radicalaires. La chaîne respiratoire n'est pas la seule source de stress oxydant. Tout système

impliquant de l'oxygène, et des agents réducteurs sont de potentiels libérateurs d'espèces réactives de l'oxygène.

Le stress oxydatif, cette toxicité, apparaît lorsque les espèces réactives de l'oxygène voient leur production augmentée ou lorsque les mécanismes physiologiques de défense antiradicalaire sont insuffisants. S'ajoutent à cela des agents pro-oxydants notamment des facteurs environnementaux, qui augmentent la quantité d'ERO dans notre organisme, comme la pollution, le tabac, l'alcool, les médicaments, le stress, la sédentarité, l'alimentation, les pesticides, les solvants, les UV, etc..., pouvant faire balancer cet équilibre pro-oxydation et anti-oxydation vers la pro-oxydation, c'est-à-dire cette toxicité, ce stress oxydant [87].

4.3.2.1.2 Conséquences du stress oxydatif

Cette toxicité et ces espèces réactives de l'oxygène sont en partie responsables de nombreux mécanismes pathologiques tels que :

- Le vieillissement cellulaire, les ERO endommagent les protéines, lipides et glucides Denham Harman [89] ;

- Les maladies cardiovasculaires : la théorie oxydative de l'athérosclérose validée par Steinberg *et al.* met en jeu l'oxydation par les ERO des acides gras polyinsaturés des lipoprotéines de basse densité (LDL) et des phospholipides membranaires, causant la peroxydation lipidique des membranes. Les LDL oxydées sont reconnues par les macrophages, et tout ceci aboutit à la formation de plaques d'athérome [86], [87] ;

- Les maladies neurodégénératives ;

- Le diabète : les ERO jouent un rôle dans les complications macro- et micro-angiopathiques ;

- Les cancers : les ERO sont à l'origine de mutation ou cassure au sein de l'ADN, qui constituent un facteur de risque dans l'initiation et le développement de cancers, de phénomènes d'amplification des signaux de prolifération et d'inhibition de gènes suppresseurs de tumeurs [87], [90].

4.3.2.1.3 Mécanismes de défense

Afin de neutraliser les espèces réactives de l'oxygène, l'organisme humain utilise deux systèmes de défense permettant de contrôler et parfois de réguler la production des ERO : l'un est endogène, de nature enzymatique, l'autre fait appel à des micronutriments antioxydants, incluant les polyphénols et notamment le resvératrol.

✓ Les enzymes anti-oxydantes

Il s'agit principalement des superoxydes dismutases (SOD) intracellulaires et extracellulaires, des catalases et des glutathion peroxydases. Elles vont permettre la réduction de l'anion superoxyde en oxygène et eau, limitant ainsi la production du radical hydroxyle, qui est l'espèce oxygénée la plus délétère. Les superoxydes dismutases vont piéger l'anion superoxyde, puis leur action sera complétée par les catalases qui vont transformer le peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène. Les glutathion peroxydases vont, quant à elles, s'attaquer également au peroxyde d'hydrogène mais aussi aux peroxydites et hydroperoxydes lipidiques.

✓ Les micronutriments anti-oxydants

Il s'agit de composés piègeurs de radicaux libres, appelés aussi « *scavengers* ». Ils sont principalement apportés par l'alimentation. Ils vont bloquer les réactions

d'oxydation radicalaire en chaîne et prévenir ainsi le phénomène de peroxydation lipidique au sein des cellules. Ce sont par exemple :

- Les oligoéléments : le cuivre, le zinc et le sélénium, ils sont des cofacteurs d'enzymes à activité antioxydante ;
- Les vitamines C (acide ascorbique) et E (α -tocophérol) ;
- Les caroténoïdes, l'ubiquinone et le glutathion ;
- Les polyphénols (resvératrol, quercétine...).

4.3.2.1.4 Pouvoir anti-oxydant du resvératrol

Le resvératrol a acquis une grande popularité en tant que puissant agent antioxydant, par sa capacité d'agir à la fois par une action directe en réduisant les espèces réactives de l'oxygène formées, ainsi que par une action indirecte en bloquant les systèmes enzymatiques formateurs d'espèces réactives de l'oxygène ou en stimulant d'autres mécanismes antioxydants endogènes [89].

Les études, *in vitro* et *in vivo*, concernant les effets antioxydants du resvératrol sont très nombreuses étant donné que cet effet est à l'origine de multiples processus pathologiques. Il a été démontré que le resvératrol a une activité anti-oxydante plus importante que la vitamine E, il limite fortement l'oxydation des LDL et possède un fort pouvoir anti-agrégant plaquettaire grâce à cette activité, ce qui fait de lui un excellent agent de lutte contre l'athérosclérose.

✓ Propriété réductrice du resvératrol

Cette propriété s'explique par la structure chimique même du resvératrol. Ce polyphénol, comme ses homologues, possède une structure aromatique avec une fonction phénol, qui lui confère une assez forte acidité. Cette fonction hydroxyle phénolique s'oxyde facilement pour délivrer un électron non liant à un radical de couple rédox élevé. Le radical phénoxy ainsi obtenu est beaucoup moins réactif par la délocalisation de l'électron sur le noyau aromatique, il est passé à l'état réduit. (Un agent réducteur est capable, quant à lui, de donner un électron ou un hydrogène à une molécule qui passe à l'état réduit.)

✓ Action sur les mécanismes anti-oxydants endogènes

En plus d'avoir un effet « *scavenger* » direct, c'est-à-dire piègeur de radicaux libres, le resvératrol peut agir de manière indirecte, soit en stimulant les mécanismes antioxydants endogènes, soit en inhibant les systèmes enzymatiques qui aboutissent à la formation d'espèces réactives de l'oxygène, comme chélater certains métaux catalyseurs de réactions oxydatives, par exemple le fer et le cuivre.

(Un agent antioxydant est donc un agent plus réducteur que les molécules qu'ils peut protéger et il cédera un électron plus facilement à l'agent oxydant afin de le stabiliser.)

Des chercheurs ont voulu mesurer la production d'espèces oxygénées radicalaires et les capacités antioxydantes ainsi que la biogénèse des mitochondries par le resvératrol. Cette étude s'est basée, *in vitro*, sur des cellules coronaires endothéliales aortique, elle a permis de montrer que le resvératrol était capable d'augmenter, *in vitro*, la biogénèse des mitochondries par un mécanisme impliquant la eNOS (Oxyde Nitrique Synthase endothéliale), ainsi que l'expression des gènes codant pour les différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale [91]. De plus, il est capable d'induire dans ce modèle, l'expression de la SOD et de la glutathion peroxydase, deux enzymes comme nous l'avons déjà vu, qui permettent de piéger les radicaux libres [77], [92].

✓ Inhibition de la peroxydation lipidique

La peroxydation lipidique est l'oxydation des acides gras polyinsaturés. Elle a lieu lorsqu'une espèce réactive de l'oxygène interfère avec un élément de la bicouche lipidique d'une membrane cellulaire. La formation de dérivés oxydés dans les membranes cellulaires entraîne des perturbations structurelles et fonctionnelles de ces dernières. Il arrive que cette réaction de peroxydation lipidique s'autocatalyse, notamment en présence d'oxygène, il y a ainsi une véritable réaction oxydative en chaîne, qui va entraîner une altération de la perméabilité membranaire. Cette réaction radicalaire se déroule en 3 phases :

- La phase d'initiation : un composé radicalaire va provoquer une rupture de liaison C-H (arrache un Hydrogène) à la chaîne d'un acide gras de la bicouche membranaire, il devient donc très réactif vis-à-vis de l'oxygène et se transforme en radical peroxyde ;
- La phase de propagation : le radical peroxyde formé va lui-même pouvoir arracher un hydrogène à un autre acide gras de la membrane voisine, créant ainsi un nouveau radical et se transforme en hydroperoxyde. Il y a maintien d'une réaction en chaîne ;
- La phase de terminaison : lors du couplage de deux radicaux pour donner une espèce moléculaire ou par l'intervention d'un composé anti-oxydant dit « briseur de chaîne » [93].

Le resvératrol s'est montré être particulièrement efficace dans l'inhibition de ce phénomène de peroxydation lipidique grâce à son action anti-oxydante. Une étude réalisée en 2008, sur des souches sauvages de levures *Saccharomyces cerevisiae*, a permis de démontrer cette activité du resvératrol. Il faut savoir que 30 % des gènes connus impliqués dans une maladie humaine ont des homologues fonctionnels chez ces levures et que *S. cerevisiae* a des réponses face au stress oxydant similaires chez les mammifères.

Les cellules de *S. cerevisiae* ont été exposées à différents stress oxydatifs : par le tétrachlorométhane (CCl_4), par le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et par le cadmium (Cd^{2+}). Le tétrachlorométhane va être modifié en radicaux qui vont attaquer les protéines et lipides, ce qui entraîne une peroxydation lipidique, ainsi qu'un dysfonctionnement cellulaire et une nécrose cellulaire. Le cadmium, quant à lui est un polluant cancérigène de l'environnement qui crée un stress oxydatif pouvant entraîner des lésions de l'ADN. Le peroxyde d'hydrogène génère un radical hydroxyle, qui est le plus toxique et réactif des espèces réactives de l'oxygène.

Cette étude prenait en compte des souches sauvages de *S. cerevisiae* de type BY4741 (WT), et aussi ses mutants isogéniques (*sod1*, *sod2*, *ctt*, *gsh*), nous nous intéresserons dans cette thèse qu'au type BY4741. Les cellules ont été incubées pendant une heure, à 28°C et sous agitation orbitale à 160 tr/min, dans trois milieux de culture différents : un milieu de culture témoin, le 2^{ème} contenant en plus 10 µg/ml de resvératrol et le 3^{ème} contenant en plus 10 µg/ml de la catéchine. Puis les trois cultures ont été soumises à un stress oxydatif, pour cela elles ont été mises en contact avec, pour le groupe A : 10 mM de CCl_4 , pour le groupe B : 2,5 mM d' H_2O_2 , et pour le groupe C : 2,5 mM $CdSO_4$, à 28°C, à 160 tr/min pendant 1h.

Après 72h d'incubation à 28°C, les colonies ont été comptées en % de survie. Les barres noires représentent le taux de survie des souches mises en milieu de culture témoin et ayant subies un stress oxydatif, les barres grises représentent celles pré-incubées avec du resvératrol et stressées, les barres blanches, celles pré-incubées avec de la catéchine et stressées.

Les résultats montrent que le resvératrol et la catéchine augmentent la tolérance de *S. cerevisiae* au stress oxydatif, c'est-à-dire qu'on observe bien une augmentation de la survie des souches pré-incubées. Les cellules de la souche WT ont donc acquis une tolérance à tous les stress lorsqu'elles sont pré-incubées avec du resvératrol ou de la catéchine. L'agent le plus pro-oxydant, le plus toxique, c'est avéré être l'H₂O₂, suivi de CCl₄ et du Cd²⁺.

De plus, comme nous l'avons déjà vu, l'une des cibles de l'attaque des radicaux libres est la membrane, qui conduit à la peroxydation lipidique. Cette étude a montré que tous les stress augmentaient les niveaux de peroxydation lipidique, mais également que le resvératrol et la catéchine ont tous deux des capacités similaires de réduction de l'oxydation de la membrane.

Le stress au peroxyde était le plus agressif pour la membrane, ce qui est conforme aux faibles taux de survie. Le traitement par ces deux polyphénols permet d'inhiber l'augmentation de la peroxydation lipidique provoquée par le peroxyde (en passant de 160% d'augmentation à 10%), et de supprimer l'augmentation induite par le CCl₄ et Cd²⁺. La protection conférée par le resvératrol et la catéchine contre l'oxydation membranaire semble être directement corrélée à l'acquisition de la tolérance, grâce à ces deux polyphénols, face au stress oxydatif des trois agents pro-oxydants. [94]

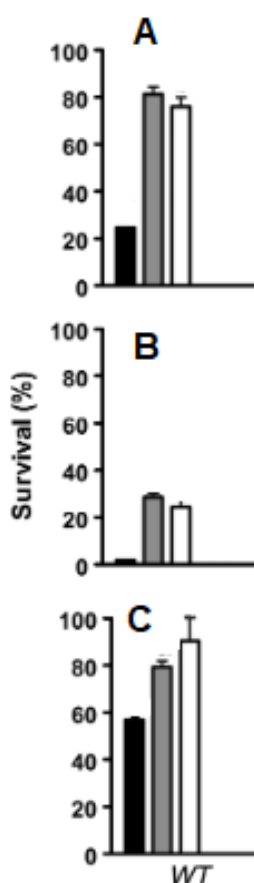


Figure 29 : Effet du resvératrol et de la catéchine sur les taux de survie des cellules *S. cerevisiae* de type BY4741 (WT) stressées avec du CCl₄ (A), du H₂O₂ (B), du CdSO₄ (C) [adaptée de Dani *et al.*] [94]

Les différents résultats de cette étude suggèrent que le traitement au resvératrol et à la catéchine pourrait réduire les taux élevés d'espèces réactives de l'oxygène, inhiber

l'augmentation de la peroxydation lipidique et augmenter la survie de cellules face à des stress oxydatif, cependant le potentiel anti-oxydant de ces polyphénols a été étudié principalement par des analyses *in vitro*, il est donc nécessaire de vérifier l'efficacité de ces composés *in vivo*.

4.3.2.2 Action anti-inflammatoire

4.3.2.2.1 Rappels sur l'inflammation : définition, les médiateurs, les étapes

✓ Définition de l'inflammation

L'inflammation est un processus naturel de défense de l'organisme. C'est l'ensemble des modifications tissulaires, vasculaires et humorales que produit l'organisme contre une agression traumatique physique (entorse, brûlure...), chimique (produit toxique...), ou infectieuse (bactérie...). Elle peut également être provoquée par une réaction immunitaire (allergie). La première description de l'inflammation est attribuable à Aulus Cornelius Celsus, à partir de l'observation de plaies infectées, il identifie quatre signes : rubor et tumor cum calor et dolor : rougeur et gonflement avec chaleur et douleur. Ce sont les signes cardinaux de la réaction inflammation locale aiguë, appelée vasculo-exsudative. Cette réaction peut également être systémique c'est-à-dire se généraliser à l'ensemble de l'organisme et elle se traduira par une altération de l'état général avec de la fièvre. Parfois les phases inflammatoires aiguës récidivent ou la phase vasculo-exsudative passe inaperçue. On observe alors une réponse inflammatoire subaiguë ou chronique pouvant se manifester à bas bruit pendant plusieurs mois, voire années. C'est le cas par exemple des maladies auto-immunes [95].

✓ Les médiateurs de l'inflammation

Il existe de multiples médiateurs chimiques de l'inflammation, provenant du plasma ou des cellules. Les médiateurs d'origine plasmatique sont présents dans le plasma sous forme de précurseurs et doivent être activés pour acquérir leur propriété inflammatoire. Les médiateurs d'origine cellulaire, quant à eux, sont soit préformés et séquestrés dans des granules intracellulaires (le stimulus inflammatoire entrainera la dégranulation), soit ils sont néoformés en réponse au stimulus. La plupart des médiateurs exercent leur action en se fixant sur des récepteurs membranaires des cellules cibles. Ils provoquent ensuite des réactions en cascade, c'est-à-dire qu'un médiateur peut déclencher la libération d'autres médiateurs inflammatoires, qui agissent de façon synergique (amplification) ou antagoniste (résistance) à l'action médiatrice initiale. La régulation de la réaction inflammatoire implique que les médiateurs soient rapidement inactivés, par un ou plusieurs inhibiteurs, ou détruits. Il y a trois systèmes plasmatiques qui interviennent dans l'inflammation : le système du complément, les kinines et le système de coagulation.

- Le système du complément : il est constitué de 9 protéines plasmatiques s'activant selon une réaction en cascade, aboutissant à la formation d'un complexe membranaire d'attaque capable de lyser les agents microbiens. Certaines fractions du complément jouent un rôle dans la perméabilité vasculaire, stimulent la libération d'histamine des mastocytes, permettent d'activer la voie d'autres médiateurs, notamment la voie de la lipo-oxygénase du métabolisme de l'acide arachidonique.

- Les kinines : ce sont des polypeptides formés à partir du kininogène plasmatique. La plus importante d'entre elles est la bradykinine. Leur action est forte mais limitée à la phase vasculo-exsudative. Elles permettent notamment d'augmenter la perméabilité vasculaire des capillaires, l'adhérence des polynucléaires neutrophiles aux cellules endothéliales, la contraction des cellules musculaires lisses.
- Le système de coagulation : sa mise en place aboutit à la formation de thrombine qui déclenche la formation de fibrine. L'inflammation active la fibrinogenèse, c'est-à-dire la formation de fibrine à partir du fibrinogène plasmatique, et par voie de conséquence la fibrinolyse (du fibrinogène plasmatique), qui entraîne la formation de plasmine, à partir de son précurseur le plasminogène, et la plasmine détruit la fibrine par protéolyse, tout ceci contribue donc à amplifier l'inflammation.
- Les amines vasoactives : ce sont des médiateurs cellulaires préformés, c'est-à-dire avant l'inflammation, stockés sous forme de granules cytoplasmiques. La dégranulation est déclenchée par des facteurs multiples tels qu'un traumatisme, choc thermique etc. Ce sont parmi les premiers médiateurs libérés lors du déclenchement de l'inflammation, dans la phase vasculo-exsudative. Il s'agit de la sérotonine et de l'histamine présent au sein des mastocytes du tissu conjonctif, des polynucléaires basophiles et des plaquettes. Leur action est rapide et fugace : ils permettent d'augmenter la perméabilité vasculaire, de contracter les fibres musculaires lisses et participent à la chimio-attraction des polynucléaires éosinophiles.
- Les cytokines pro- et anti-inflammatoires : ce sont des médiateurs peptidiques, solubles et néoformés, c'est-à-dire synthétisés et libérés par la plupart des monocytes et macrophages (aussi par les lymphocytes et autres cellules non leucocytaires). Elles jouent un rôle dans le déclenchement, l'amplification et la régulation du signal inflammatoire. Elles agissent à faible concentration, généralement localement c'est-à-dire à proximité de leur lieu de synthèse, par l'intermédiaire d'une fixation à des récepteurs membranaires. Les principales cytokines pro-inflammatoires sont IL-1 et IL-6 (IL : interleukine), TNF- α et les principales cytokines anti-inflammatoires sont IL-10, TGF.
- Les chimiokines : ce sont des cytokines à activité chimiotactique et ce sont des médiateurs néoformés, produits par les macrophages sur le lieu de la réponse inflammatoire, ils permettent principalement de recruter les leucocytes.
- Les médiateurs lipidiques = eicosanoïdes : ils sont synthétisés à partir de phospholipides membranaires sous l'action de la phospholipase A2. Ils comprennent le thromboxane A2, les prostaglandines et les leucotriènes.
- Les dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique : tout d'abord pour rappel l'acide arachidonique est un acide gras formé par la dénaturation des phospholipides membranaires, par la phospholipase A2 qui est activée par une agression initiale et/ou par divers médiateurs. Au cours de l'inflammation, l'acide arachidonique est le substrat de différentes enzymes. Il existe deux principales voies métaboliques de l'acide arachidonique : par la voie des cyclo-oxygénases (COX) et par la voie de la lipo-oxygénase (LOX). Les métabolites de l'acide arachidonique, intermédiaires et terminaux, ont des effets variables et parfois antagonistes au cours de l'inflammation.

- La voie des cyclo-oxygénases : COX1 conduit aux principaux médiateurs thromboxane A2 (puissant agrégant plaquettaire et vasoconstricteur) et des prostaglandines (le plus souvent vasodilatateurs, action chimiotactique, augmentent la perméabilité vasculaire, jouent sur la fièvre et la douleur).
- COX2 conduit, quant à lui, à la prostacycline (antiagrégant plaquettaire et vasodilatateur) et des prostaglandines également.
- La voie de la lipo-oxygénase : permet la formation de leucotriènes (médiateurs à action chimiotactique puissante, vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs, permettent l'augmentation de la perméabilité vasculaire).
- Les espèces réactives de l'oxygène : elles participent aussi à l'inflammation étant donné leur caractère toxique par le stress oxydatif sur l'organisme.

Les principales cellules de l'inflammation sont les polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles, les monocytes, les mastocytes et également les plaquettes. Les lymphocytes B et T jouent un rôle également dans la réaction inflammatoire, en présentant les antigènes.

De plus, nous savons que les mécanismes responsables de l'inflammation sont très complexes ; les voies de signalisation dont celles impliquant NF- κ B et l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) ainsi que la présence d'un stress oxydant sont impliqués dans ces mécanismes de l'inflammation.

- Le rôle de NF- κ B dans l'inflammation :

L'inflammation est déclenchée par la reconnaissance de l'infection par les mécanismes de l'immunité innée et de la réponse immunitaire acquise. NF- κ B a un rôle central dans la réponse inflammatoire. Son activation est une étape majeure de la réponse inflammatoire. Les protéines NF- κ B sont présentes dans la cellule sous forme de dimère p65 et p50, ce sont des activateurs transcriptionnels. Les dimères sont retenus dans le cytoplasme de la cellule sous forme inactive via leur interaction avec les molécules de la famille I κ B. Lors de signaux extracellulaires spécifiques, de stimuli de type cytokines, protéines bactériennes ou virales et de signaux de stress, les molécules I κ B sont phosphorylées par un complexe kinase. Ces phosphorylations entraînent l'ubiquitinylation des I κ B et donc leur dégradation par les protéasomes. NF- κ B va donc par conséquent ne plus être retenu par les I κ B et être activé. Il va être transloqué à l'intérieur du noyau et va se lier à des séquences d'ADN spécifiques, séquence promotrice, appelées site κ B, afin d'activer la transcription des gènes codant pour des médiateurs de l'inflammation. NF- κ B induit par exemple la synthèse des cytokines (IL-6, IL-1, TNF- α), des chimiokines, des molécules immunitaires effectrices telles que COX2, ICAM1, protéine C réactive... [96].

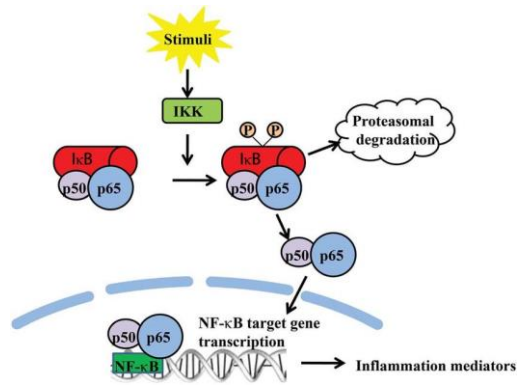


Figure 30 : Mode d'activation de NF-κB [97]

- ✓ Les étapes de la réaction inflammatoire (dans les grandes lignes)

Le processus inflammatoire se déroule en plusieurs phases :

- Phase vasculo-exsudative : qui comprend une congestion active et un œdème inflammatoire. Rapidement après l'agression, une congestion se met en place avec l'hémostase, en activant les facteurs de la coagulation. Elle est possible grâce à un mécanisme nerveux et chimique impliquant des médiateurs de l'inflammation et elle a pour conséquence une augmentation du flux vasculaire, de la pression hydrostatique, de la perméabilité vasculaire des capillaires et contraction des cellules musculaires lisses. On constate une rougeur et chaleur. L'œdème inflammatoire est dû à la fuite de liquide et de protéine des vaisseaux congestifs vers le milieu interstitiel, un gonflement des tissus apparaît ainsi qu'une douleur due à la compression des terminaisons nerveuses par ce gonflement. L'œdème a pour conséquence de limiter le foyer inflammatoire par une barrière fibrineuse, de concentrer à cet endroit les moyens de défenses humoraux et médiateurs chimiques mis en place par l'organisme, et de ralentir la circulation par hémococoncentration, ce qui favorise la phase suivante.
- Diapédèse leucocytaire : c'est la phase de recrutement des leucocytes. Il y a migration des leucocytes à travers la paroi vasculaire, qui est facilitée par le ralentissement circulatoire, en suivant un gradient de concentration des médiateurs inflammatoires, avec pour conséquence leur accumulation au niveau du foyer lésionnel inflammatoire. (Adhérence et passage des leucocytes dans les cellules endothéliales)
- Phase cellulaire : elle est caractérisée par la formation du « granulome inflammatoire » constitué de cellules de l'inflammation, recrutées au niveau du foyer inflammatoire, via la diapédèse. Dans un premier temps on retrouve en majorité des polynucléaires neutrophiles, puis les monocytes dont les macrophages vont assurer la détertion grâce à leur capacité de phagocytose. La détertion est l'élimination des tissus nécrosés, des agents pathogènes et du liquide. Si la détertion est incomplète, l'inflammation aiguë va devenir chronique, sinon la phase de cicatrisation se met en place.

4.3.2.2.2 Action du resvératrol sur l'inflammation

Le pouvoir antioxydant seul du resvératrol ne suffit pas à expliquer ses bienfaits dans de nombreuses pathologies. Étroitement imbriqués avec les phénomènes oxydants,

les phénomènes inflammatoires (chroniques) jouent un rôle majeur, directement ou indirectement, dans le développement de plusieurs pathologies notamment athérosclérose, cancers, diabète, arthrose, DMLA...

Les pathologies citées ci-dessus deviennent souvent des pathologies chroniques et les mécanismes adaptatifs, développés par les organismes, pour contrer les agressions sont si complexes qu'il arrive qu'ils soient eux-mêmes à l'origine de nouveaux désordres pathologiques, aboutissant à un cercle vicieux, où les mécanismes initialement développés pour la défense de l'organisme, se révèlent être de puissants pathogènes.

Il est souhaitable de développer de nouveaux composés pharmaceutiques qui auraient des activités anti-inflammatoires comparables à celles des AINS, sans leurs effets indésirables. Le resvératrol peut être une molécule prometteuse étant donné qu'il possède la capacité de moduler les signaux cellulaires de l'inflammation et que peu d'effets indésirables lui ont été établis à l'heure d'aujourd'hui.

Le resvératrol exerce son action anti-inflammatoire via plusieurs procédés :

- ✓ En métabolisant l'acide arachidonique via les cyclo-oxygénases (COX) et la lipoxigénase (LOX)

L'acide arachidonique (AA) est au cœur de l'inflammation en tant que substrat de différentes enzymes. Il est métabolisé par la voie des cyclo-oxygénases (COX) en prostaglandines (PG) essentiellement mais aussi en thromboxane A2, prostacycline, qui sont à l'origine de nombreuses réponses physiologiques ou pathologiques (médiateurs de la réaction inflammatoire). L'enzyme COX existe sous deux isoformes : la COX1 qui est exprimée de manière constitutive au sein de l'organisme, elle est importante dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse et la microcirculation gastrique, tandis que l'autre isoforme COX2 est inductible c'est-à-dire qu'elle est exprimée en réponse à des stimuli inflammatoires, elle est stimulée par d'autres médiateurs comme les cytokines.

Plusieurs études ont été réalisées sur l'effet anti-inflammatoire du resvératrol vis-à-vis des COX, et certaines « s'opposent ».

Dans certains modèles cliniques vivants, les effets anti-inflammatoires du resvératrol sont imputables au fait qu'il se lie aux sites actifs de la COX1, empêchant ainsi la liaison de COX1 avec l'AA et inhibant sa catalyse, et par conséquent la production de PG via COX1. Tandis que celles synthétisées par la COX2 sont inchangées [98].

En revanche, dans un autre modèle, la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2) est inhibée par l'action du resvératrol qui inhibe la transcription du gène spécifique pour la synthèse de COX2, entraînant une diminution de catalyse de l'AA et par conséquent une diminution de métabolites, notamment PGE2. [99]

L'acide arachidonique est également métabolisé par une autre voie, la voie de la lipoxigénase (LOX) produisant les leucotriènes. Le resvératrol est également capable d'inhiber la voie de la LOX5 [100].

Toutes ces études confondues amènent à la conclusion que le resvératrol possède un effet anti-inflammatoire, via les deux isoformes de l'enzyme COX, et de l'enzyme LOX, en inhibant la synthèse de métabolites de l'AA, médiateurs de l'inflammation.

- ✓ En inhibant l'activation de NF-κB

Le resvératrol est capable de bloquer l'activation de NF-κB, induite par des médiateurs de l'inflammation comme le TNF-α, les lipo-polysaccharides de la paroi bactérienne

(LPS), les céramides et l'H₂O₂. L'inhibition de NF-κB entraîne l'inhibition de la transcription de gènes codant pour d'autres médiateurs de l'inflammation, notamment l'inhibition de COX2, de cytokines, de complexe AP-1 etc, ainsi il diminue la réponse inflammatoire. Cet effet est observable sur différents types cellulaires dont les cellules myéloïdes, lymphoïdes, épithéliales et les macrophages [77].

✓ En modulant l'expression de cytokines

Une étude sur des échantillons sanguins de rats mâles a permis de mettre en évidence l'effet immunomodulateur du *trans*-resvératrol sur la production, *ex vivo*, de cytokines pro-inflammatoires via une stimulation par lipopolysaccharides (LPS) d'*Escherichia coli*.

Dans ces échantillons, il a donc été placé 100 U de LPS et du *trans*-resvératrol à des concentrations de 0 ; 0,01 ; 0,1 ; 1 ; et 10 μM, ils ont ensuite été incubés pendant 4h à 37°C, puis centrifugés. Grâce à la méthode ELISA, il a été déterminé les concentrations plasmatiques du facteur de nécrose tumoral (TNF-α), des interleukines IL-1β et IL-6, toutes les trois, des cytokines pro-inflammatoires.

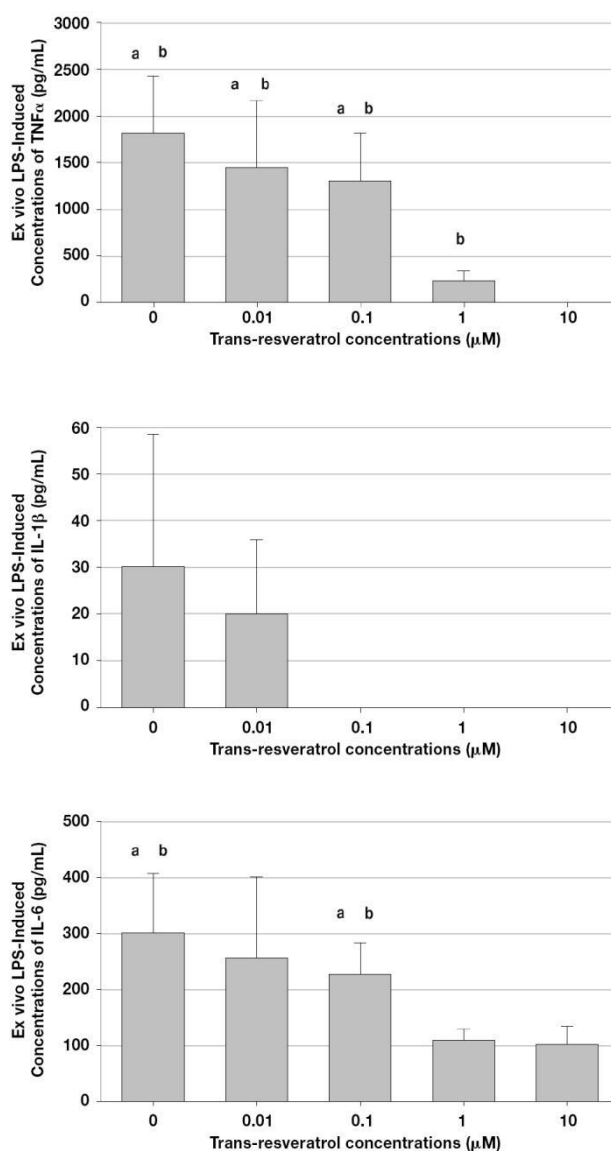


Figure 31 : Pouvoir inhibiteur du *trans*-resvératrol sur les cytokines pro-inflammatoires induites par le lipopolysaccharide (LPS) dans le sang de rats [101]

Le trans-resvératrol a diminué la production des cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6 de façon dose-dépendante. Ces résultats prouvent que le trans-resvératrol a un rôle important dans les processus pathologiques impliquant une surproduction de cytokines pro-inflammatoires [101].

Le resvératrol diminue les niveaux d'ARNm des cytokines pro-inflammatoires, notamment IL-1 β , IL-6, TNF- α . Et à l'inverse, il permet l'augmentation de l'expression de l'IL-10, cytokine anti-inflammatoire [100].

- ✓ Par son action inhibitrice de production de monoxyde d'azote (NO)

Le resvératrol inhibe la production de NO, par des macrophages activés, en diminuant l'expression de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) qui est impliqué dans les mécanismes de l'inflammation.

- ✓ Par son action modulatrice d'expression des microARN (miR)

Les microARN sont de petits ARN non codant simple brin, qui régulent la dégradation des transcrits ou bloquent la traduction des ARN messagers en s'y appariant. Ces molécules ont un impact sur la stabilité, ils interviennent dans l'homéostasie et la dysrégulation cellulaire. Récemment, les miARN ont fait l'objet d'un intérêt croissant car ils sont impliqués dans de multiples processus physiologiques importants comme la régulation de nombreuses voies de signalisation, régulation de processus tels que le développement, la différenciation ou la prolifération cellulaires [77]. Ils sont retrouvés dans de nombreux organismes (plantes, animaux, hommes, virus...). Plus de 1 500 miARN ont été retrouvés chez l'homme [100].

Une équipe française a montré que le resvératrol module l'expression de miARN impliqués dans l'inflammation. Sur une lignée cellulaire dérivée de monocytes sanguins humains (THP-1), le resvératrol module l'expression de plusieurs miARN, entraînant la diminution de l'expression de gènes impliqués dans la production de médiateurs pro-inflammatoires tels que des cytokines [77], [102], [103].

En 2010, les chercheurs de l'INSERM ont montré que le resvératrol jouait un rôle important au niveau de l'inflammation en modulant l'expression du miR-663. Le resvératrol effectue un rétrocontrôle positif sur le miR-663, lequel va aller inhiber la transcription du gène codant pour une protéine pro-inflammatoire, l'AP-1, qui va aboutir au contrôle de l'expression de gènes inflammatoires impliqués dans la production de prostaglandines. Le miR-663 (anti-inflammatoire) constitue bien ainsi, l'un des médiateurs de l'activité anti-inflammatoire du resvératrol [103].

D'autre part, il y aurait une implication du resvératrol dans la modulation d'expression des miARN codant pour le TGF β . Cela ferait de lui un adjuvant de traitement anti-cancéreux. (Voir propriétés anti-cancéreuses du resvératrol).

En 2015, une étude montre, que bien qu'aucun lien mécanistique entre un miARN en particulier et le resvératrol n'ait été identifié, les effets du resvératrol dépendent au moins en partie de la modification de l'expression d'une variété de miARN.

La plupart des miARN peuvent être classés comme suppresseurs de tumeurs (miR-663), oncogènes (miR-21), anti-inflammatoire (miR-663), pro-inflammatoire (miR-155).

Exemple d'impact de l'activité anti-inflammatoire du resvératrol sur l'**arthrite inflammatoire** :

Bien que les études cliniques chez l'homme soient peu nombreuses, les résultats obtenus grâce à l'étude de plusieurs modèles animaux ont montré l'efficacité du resvératrol dans l'amélioration de l'arthrite inflammatoire.

Une étude *in vivo* menée chez le lapin a étudié l'effet du resvératrol sur l'inflammation observée au cours de l'arthrite. Après deux semaines d'injection de resvératrol (10 µM/kg) au niveau du genou, une diminution significative de la destruction cartilagineuse a été observée. La perte de la matrice protéoglycane contenue dans le cartilage est également moins importante sous resvératrol. Cette étude suggère donc que l'injection intra-articulaire de resvératrol pendant la phase précoce de la pathologie pourrait protéger le cartilage contre le développement de l'arthrose [77], [104].

Une étude plus récente utilisant ce même modèle expérimental vient de confirmer l'effet protecteur du resvératrol au niveau articulaire en impliquant cette fois-ci le NO. En effet, l'injection de resvératrol a permis de réduire la production de NO au niveau synovial de manière dose-dépendante, et de limiter l'apoptose des chondrocytes. [77], [105]. De plus, le resvératrol possède un effet inhibiteur sur la sécrétion d'interleukines pro-inflammatoires (IL-6...) au niveau des chondrocytes [100].

L'activation de NF-κB est également fréquemment observée dans les cellules synoviales en cas d'arthrites, et nous avons déjà vu que le resvératrol permettait de bloquer l'activation de NF-κB, donc par conséquent d'inhiber l'inflammation.

Le resvératrol a également montré une efficacité dans la myocardite auto-immune et même dans l'encéphalomyélite auto-immune [77].

Exemple d'impact de l'activité anti-inflammatoire et anti-oxydante du resvératrol sur les **dégénérescences oculaires**, notamment **DMLA**, **cataracte** :

La dégénérescence maculaire liée à l'âge : DMLA : c'est en général la macula c'est-à-dire la zone centrale de la rétine qui est touchée. Cela entraîne une baisse de l'acuité visuelle puis la perte progressive de la vision centrale. La rétine est une grande consommatrice d'oxygène, ce qui signifie aussi qu'elle peut être le lieu de désordres, comme nous l'avons vu, de type peroxydations lipidiques qui conduisent à la dégénérescence des photorécepteurs de l'œil.

Le resvératrol pourrait prévenir la pathogénèse de la forme humide de la DMLA en diminuant l'inflammation, par diminution de la sécrétion d'IL-6 (cytokine pro-inflammatoire). De plus, il agit aussi en régulant le facteur de croissance vasculaire endothéliale (VEGF) impliqué dans l'angiogenèse de la rétine (c'est-à-dire la formation de nouveaux vaisseaux) [100].

In vitro, le resvératrol entraîne la réduction de la prolifération des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien, qui sont les premières cellules touchées au sein de la macula [106].

La cataracte : elle entraîne une baisse progressive de la vision due à l'opacification partielle ou totale du cristallin. Le radical hydroxyle contribue de manière importante au développement de la cataracte. Une étude sur le rat a montré l'effet bénéfique du resvératrol dans un modèle de cataracte induite par du sélénite de

sodium. Les chercheurs ont observé une augmentation des taux de glutathion peroxydase, permettant ainsi de limiter la production du radical hydroxyle, et à l'inverse une diminution d'un marqueur de peroxydation lipidique, le malondialdéhyde [107], [108].

4.3.2.3 Effet anti-âge et impact sur la longévité

4.3.2.3.1 Impact de la restriction calorique

Afin de faire face aux agressions, les cellules possèdent des systèmes de défense, mais parfois il s'avère que ces processus soient inefficaces, et dans ce cas un autre mécanisme rentre en jeu, c'est l'apoptose, c'est-à-dire la mort cellulaire. Un ratio élevé de cellules en apoptose traduit le vieillissement cellulaire conduisant ainsi plus rapidement à des pathologies notamment dégénératives ou cardiovasculaires.

Depuis 1935, de nombreuses études menées chez des espèces à courte durée de vie ont montré que la restriction calorique, protocole consistant en une diminution de l'apport calorique sans malnutrition, est actuellement le seul protocole connu qui allonge significativement la durée de vie, jusqu'à 50% chez la plupart des espèces animales, en engendrant un moindre phénomène apoptotique. [77], [109]. La restriction calorique retarde les manifestations d'un certain nombre de pathologies liées à l'âge et permet de maintenir l'intégrité des fonctions physiologiques. Ces études effectuées sur de nombreuses espèces ont démontré qu'une réduction de 25 à 50% des apports caloriques peut augmenter la durée de vie, améliorer la résistance au stress, ainsi que réduire, ou tout au moins, retarder le début des maladies liées à l'âge, et par conséquent ralentir le déclin fonctionnel. Plusieurs mécanismes permettent d'expliquer le rôle de la restriction calorique sur la longévité, la mitochondrie, la voie de l'insuline et de IGF-1 et les voies des sirtuines, comme nous allons le voir, jouent un rôle dans cette restriction [77], [110].

Il existe une régulation du métabolisme, au niveau des muscles, du foie et du tissu adipeux, qui implique la mitochondrie. Cette régulation métabolique vient de la capacité des cellules à réutiliser leur propre charge énergétique. Ce phénomène se voit lors d'un exercice physique, d'un jeûne ou pendant une restriction calorique.

Prenons l'exemple de la restriction calorique, du glucagon et des catécholamines sont libérés dans la circulation. Ces molécules vont pouvoir se fixer sur leurs récepteurs cibles, qui sont souvent couplés à une adénylyl cyclase capable d'hydrolyser l'ATP en AMPc. La régulation de plusieurs processus, comme la contraction cardiaque, la signalisation de l'insuline ou encore la libération de neurotransmetteurs, induit dans la cellule passe par l'AMPc. Initialement, l'AMPc permettaient uniquement l'activation de la protéine kinase A (PKA) ou les canaux ioniques dépendants de l'AMPc. Mais maintenant une nouvelle cible de l'AMPc a été identifiée, c'est EPAC (Exchange Protein directly Activated by cAMP). L'activation de EPAC par l'AMPc permet une sortie de calcium du réticulum par un mécanisme impliquant la phospholipase C- ϵ et une kinase dépendante à la fois du calcium et de la calmoduline (CamKII). [77] (biblio pileje 4). Cette sortie de calcium active ensuite une autre kinase qui aura pour cible l'AMPK (Adenosine MonoPhosphate activated protein Kinase). L'AMPK peut donc être activée de différentes manières soit directement en réutilisant le statut énergétique de la cellule (augmentation des niveaux d'AMP ou de NAD⁺) soit via la voie de l'AMPc. Une fois activée, l'AMPK peut augmenter l'activité de ses cibles comme la sirtuine 1 (SIRT 1) qui va pouvoir déacétyler PGC1- α . Cette cascade de réactions impliquant l'AMPK, SIRT 1 et PGC1- α participe à la régulation du statut cellulaire énergétique et au

contrôle de l'expression de gènes impliqués dans le métabolisme énergétique mitochondrial pour l'oxydation des acides gras et du glucose [77], [111].

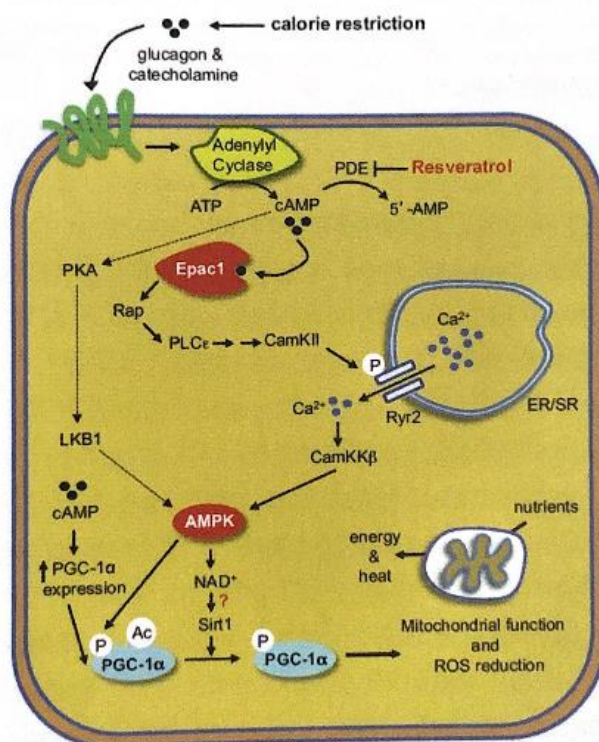


Figure 32 : Mécanismes par lesquels le resvératrol pourrait mimer la restriction calorique [111]

Une étude menée pendant vingt ans, au *Wisconsin National Primate Research Center*, sur des Macaques rhésus (*Macaca mulatta*) souligne les effets bénéfiques de la restriction calorique sur la mortalité et sur l'incidence des pathologies liées à l'âge. [112]. Les ressemblances organiques et fonctionnelles entre les macaques et l'Homme rendent envisageable l'extrapolation des résultats chez l'humain, néanmoins il n'existe pas à ce jour de réelle preuve chez l'Homme. Lorsque ces primates sont exposés à la restriction calorique on a pu observer des effets bénéfiques considérables comme : une diminution de la masse grasse et donc une diminution globale du poids, une augmentation de la sensibilité à l'insuline et par conséquent moins de diabète, une réduction de 50 % des atteintes cardiovasculaires et des adénocarcinomes de l'intestin (forme de cancer la plus fréquente de cette espèce de primates), et une préservation du volume de matière grise et donc moins d'atrophie cérébrale. Ce qui prouve l'effet bénéfique de cette restriction sur la mortalité et sur les facteurs qui conduisent habituellement à des pathologies liées à l'âge [112].

4.3.2.3.2 Les sirtuines

Une classe d'enzymes semble être à la base des modifications métaboliques induites par la restriction calorique. Il s'agit des désacétylases NAD-dépendantes (Nicotinamide Adénine Dinucléotide) d'histone, les sirtuines. Il existe sept isoenzymes humaines de sirtuines (SIRT = Silent Information Regulator), parmi elles SIRT 1,2,3 et 6 sont surexprimées en situation de restriction calorique, toutefois les deux isoenzymes les plus caractérisées sont SIRT 1 et 2. Le gène codant pour sirtuine 1 est appelé « gène de longévité ». Des résultats obtenus chez la levure *Saccharomyces*

cerevisiae expliquent pourquoi la restriction calorique étend la longévité chez cet organisme, et soulignent le rôle central de SIRT 2, la désacétylase d'histone de type 2. On sait également que cette protéine contrôle la durée de vie du nématode *Caenorhabditis elegans*. SIRT 1 désactiverait la protéine p53 (impliquée dans l'apoptose) et aurait un rôle dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.

Les sirtuines jouent un rôle dans la régulation des processus biochimiques par désacétylation de certaines protéines, en particulier des facteurs de transcription et des histones. Les histones sont des protéines présentes dans le noyau des cellules eucaryotes et sont étroitement liées à l'ADN, lorsqu'elles sont désacétylées, par les sirtuines, elles inhibent la transcription protéique. Le groupement acétyl prélevé est transféré au cofacteur NAD⁺, générant alors deux métabolites : le 1-O-acétyl-ADP-ribose et le nicotinamide, qui effectue un rétrocontrôle négatif sur la réaction enzymatique. Le nicotinamide étant un intermédiaire clé du métabolisme énergétique, cela semble promouvoir l'hypothèse du rôle de SIRT 1 dans le phénomène de longévité due à la restriction calorique. [113]. Les principales cibles de SIRT 1 sont le facteur suppresseur de tumeur p53, le facteur de transcription NF-κB impliqué dans la réponse inflammatoire, les facteurs de transcription FOXO (Forkhead box class O) impliqués dans le stress oxydatif, le récepteur PPAR-γ (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor) et son coactivateur transcriptionnel PGC-1α [114], [115].

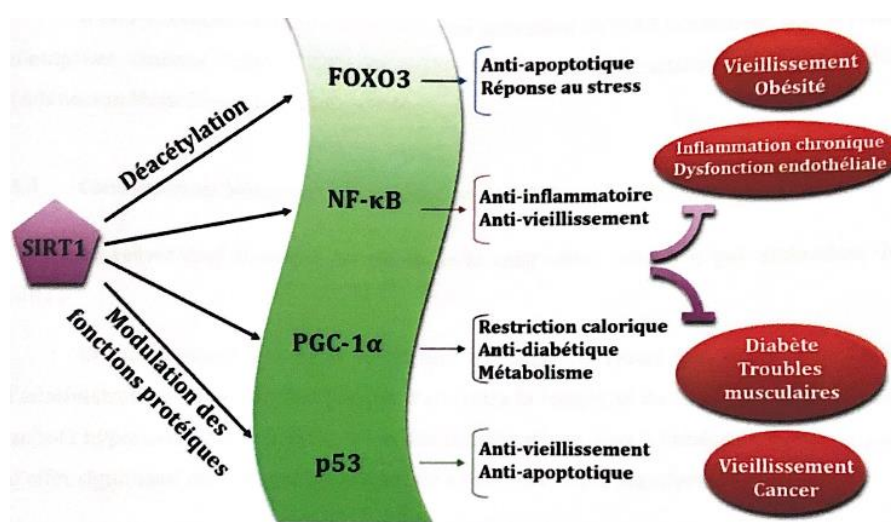


Figure 33 : Principales cibles et rôles dans les fonctions cellulaires de SIRT 1 [adaptée de Chung S. *et al.*] [114]

4.3.2.3.3 Les effets du resvératrol, un activateur de sirtuines

Le resvératrol aurait la capacité de mimer les effets de la restriction calorique par l'activation de SIRT 1, et ainsi d'augmenter la durée de vie de nombreuses espèces. Cependant, son effet sur l'Homme n'a pas encore été démontré compte tenu de la difficulté à mettre en place une telle étude. Plusieurs études *in vitro* ont mis en évidence des similarités de résultats lorsque des cellules subissaient un pré-traitement par du resvératrol ou lorsqu'on induisait une surexpression de SIRT 1. Le resvératrol est le composé naturel le plus puissant capable d'activer le gène SIRT 1 et le mécanisme correspondant montre des propriétés similaires à celui de la restriction calorique, mais le mode d'activation de SIRT 1 par le resvératrol reste controversé et sujet à polémique. Dans un premier temps, les expériences réalisées avec un fluorophore tendaient à montrer à la communauté scientifique que le resvératrol était

capable d'activer directement les sirtuines, mais dans un deuxième temps, d'autres études réalisées sans ce fluorophore ont montré que l'activation n'était plus là, le resvératrol agissait bien plus en amont dans la voie de signalisation impliquant les sirtuines. Ce n'est qu'en 2012, qu'une équipe américaine a mis en évidence les différents acteurs modulés par le resvératrol. Ils ont pu montrer que le resvératrol n'activait pas directement la sirtuine mais inhibait certaines phosphodiesterases responsables de la dégradation de l'AMPc en 5'-AMP (inactif) ce qui permet de maintenir la voie de signalisation impliquant l'AMPK et *in fine* d'activer SIRT 1 [77], [109], [111], [114], [116], [117].

Des études, *in vivo*, réalisées en 2006, ont montré que le resvératrol était capable de stimuler la sirtuine 1 et de désacétyler par conséquent ensuite sa cible PGC1- α pour l'activer. [118]. Certaines cellules ont la capacité de percevoir leur propre charge énergétique via leur régulation métabolique. En effet, il existe des « senseurs mitochondriaux », tel que l'AMPK, qui peuvent « évaluer » le niveau de production de l'ATP. Lorsque le besoin en énergie se fait sentir, cette enzyme, sensible au ratio ATP/AMP, active la SIRT 1. Il y a alors stimulation par SIRT 1 de l'expression de gènes de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le resvératrol pousse donc la cellule à fonctionner comme si elle était en manque d'énergie. Cette découverte explique de nombreux effets similaires de l'AMPK et de SIRT 1 dans le métabolisme énergétique. En effet, ces deux enzymes favorisent les réactions métaboliques génératrices d'ATP (comme l'oxydation des acides gras et des glucides) et réduit les réactions biochimiques consommatrices d'ATP (comme la lipogenèse) [77], [118].

De plus, cet effet mimétique de la restriction calorique ne serait que partiel car l'administration de resvératrol permet d'accroître la longévité de la souris recevant un apport hypercalorique, mais n'a pas d'effet significatif chez la souris recevant un apport calorique standard [117]. Chez les souris, un régime hypercalorique les conduit à une obésité, entraînant une réponse inflammatoire et des comorbidités, telles que le diabète et l'athérosclérose, ce qui diminue leur espérance de vie. L'administration de resvératrol en grande quantité (beaucoup plus que la prise journalière recommandée de 7,5 mg/kg/j), 22,4 mg/kg/j, permet l'activation de SIRT 1 et donc de prévenir ces complications, et d'allonger leur espérance de vie de manière similaire à une restriction calorique chez les souris, mais si l'apport calorique est standard alors on n'observe pas ces effets liés à l'obésité. [84]. En effet, on observe que le resvératrol n'augmente pas significativement l'espérance de vie chez un animal sain alors qu'il réduit notablement la mortalité chez l'animal obèse avec des facteurs de risques. Le resvératrol serait donc plus efficace pour contrebalancer les risques de comorbidités liées à l'obésité que comme élixir de vie chez les sujets sains [119], [120].

Le resvératrol, par l'activation de SIRT 1, permet une diminution du stress oxydatif au sein des cellules de l'endothélium vasculaire via la médiation du signal NF- κ B. [121], un effet cardio-protecteur en activant le facteur de transcription FOXO et en inhibant l'apoptose des cardiomyocytes induites par les phénomènes hypoxiques. [122], un effet cancéro-protecteur car on s'est aperçu que chez la souris mutée ne codant pas pour SIRT 1, le resvératrol n'apporte pas cet effet protecteur [123], et une neuroprotection impliquant trois cibles de SIRT 1 citées ci-avant : l'induction de l'expression de FOXO impliqué dans la résistance au stress oxydatif, l'inhibition de l'apoptose neuronale dépendante de p53 et la suppression de l'activité inflammatoire gliale induite par NF- κ B. Processus qui s'effectuent du manière indirecte cette fois par l'activation de AMPK par le resvératrol, qui induit une élévation des taux de NAD, substrat de SIRT 1 [116].

4.3.2.4 Activité au niveau cardiovasculaire

Les maladies cardiovasculaires constituent l'une des causes majeures de décès dans le monde. La prévalence de ces maladies est corrélée avec le niveau d'industrialisation des pays, les habitudes alimentaires et le mode de vie. Les principaux facteurs de risques cardiovasculaires sont : l'athérosclérose, l'hypertension artérielle, le diabète, l'obésité, les dyslipidémies, les antécédents familiaux, le tabagisme, l'âge et le sexe. La communauté scientifique a depuis longtemps fait preuve d'un intérêt certain pour le resvératrol en tant qu'agent améliorant la condition cardiovasculaire, notamment depuis qu'il est considéré comme responsable des bienfaits du vin rouge et impliqué dans le « French paradox ». Ce polyphénol aurait un impact majeur sur les maladies cardiovasculaires grâce au nombre important de cibles qu'il possède dans l'organisme, comme nous l'avons vu et tout particulièrement en ce qui concerne ses activités cardiovasculaires. Plusieurs mécanismes vont permettre d'établir un effet cardioprotecteur sur l'organisme, notamment en intervenant sur certaines étapes de l'athérosclérose, qui est à l'origine de la plupart de ces maladies.

4.3.2.4.1 L'athérosclérose et le resvératrol

4.3.2.4.1.1 Rappels sur l'athérosclérose

✓ Définition

L'athérosclérose est une maladie qui affecte les parois de vaisseaux sanguins : les artères. C'est un processus de dépôt de plaques d'athérome dans les artères, c'est-à-dire une accumulation de lipides dans l'intima, essentiellement de cholestérol, à un endroit précis de la paroi, ce qui la fragilise, et s'étendent vers la média. C'est une maladie ayant une composante inflammatoire, et qui est chronique, elle se déroule en plusieurs étapes et lentement dans le temps. Ceci va entraîner une réduction du flux sanguin circulant dans les artères, si l'artère coronaire est touchée alors cela peut provoquer un angor. Il peut également venir s'ajouter à l'athérosclérose des épisodes flash, dus à la formation d'un thrombus par rupture de la plaque d'athérome, tels que l'infarctus du myocarde ou l'AVC.

✓ Rappels sur la structure et fonction de la paroi artérielle

Une artère est constituée de trois tuniques :

- L'intima : la plus interne, dans la lumière de l'artère, le sang circule, il est en contact de l'intima qui est l'endothélium de l'artère, c'est une très fine monocouche de cellules endothéliales, qui repose sur une zone sous-endothéliale lâche et pauvre en cellules (tissu conjonctif), ayant pour fonction de barrière, de filtre entre les éléments se trouvant dans le sang et la structure interne de l'artère. De plus, l'intima va synthétiser des molécules pour réguler le tonus musculaire, via la sécrétion de monoxyde d'azote qui possède des propriétés vasodilatatrices, et des molécules qui empêchent le sang de coaguler.
- La média : la tunique moyenne, qui est constituée d'un réseau de collagène et d'élastine et surtout de cellules musculaires lisses permettant de propulser le sang dans l'artère, elles assurent aussi des fonctions métaboliques comme le catabolisme des lipoprotéines LDL.
- L'adventice : la couche la plus externe, qui va contrôler l'activité des cellules musculaires lisses de la média, grâce aux nerfs qu'elle contient, et qui apporte les nutriments, elle est formée de tissu conjonctif dense.

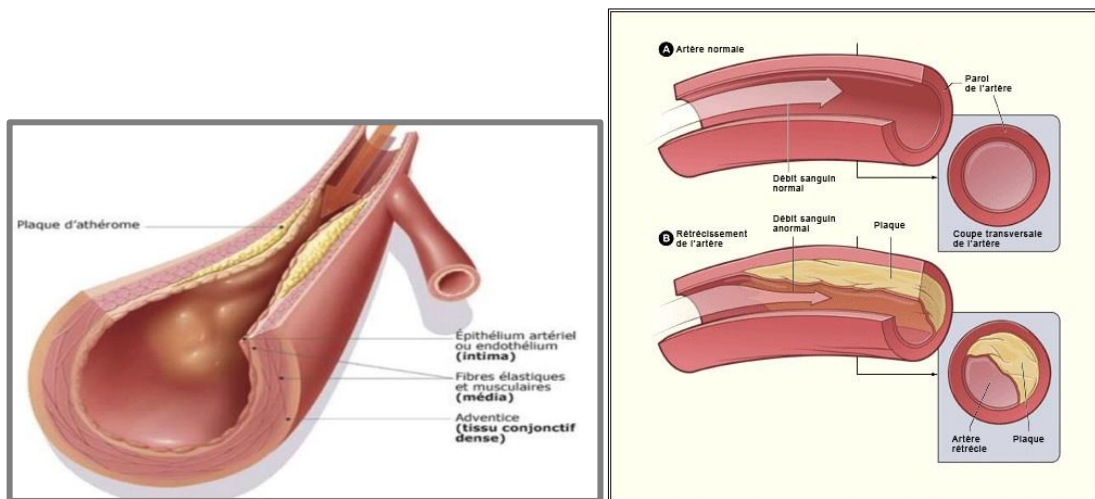


Figure 34 : Structure de la paroi artérielle et schéma d'artère saine et d'artère avec plaque d'athérome [124]

✓ Les différentes étapes de l'athérosclérose

1. Diffusion des LDL au niveau de l'intima et entrée dans l'espace interne de l'artère :

L'élément déclencheur va être une lésion (souvent au niveau de zones de contrainte mécanique comme des bifurcations) des cellules endothéliales de l'intima, ces cellules vont alors capter des monocytes qui se transformeront en macrophages pour nettoyer les déchets et réparer les cellules lésées, d'où l'inflammation. Mais surtout, il n'y aura plus le rôle de barrière de l'intima et ainsi des petites molécules, telles que les lipoprotéines de basse densité (LDL-Cholestérol), vont pouvoir s'infiltrer dans l'intima et passer dans la partie interne de l'artère. Ce phénomène est directement en relation avec la quantité de LDL-Cholestérol plasmatique en effet plus il y a de LDL dans la circulation sanguine, plus la probabilité qu'ils passent l'espace sous-endothélial est important et plus les macrophages internaliseront des LDL-oxydés.

2. Modification des LDL, activation des cellules endothéliales et formation de cellules spumeuses :

On retrouve ainsi dans l'espace sous-endothélial, des macrophages, des LDL-Cholestérol etc. C'est un espace qui demande beaucoup d'énergie, et pour cela des réactions d'oxydation se mettent en place, entraînant la formation d'espèces réactives de l'oxygène, qui attaqueront les lipides des lipoprotéines. Ce sont des réactions de peroxydation lipidique, qui forment des LDL-oxydés n'étant alors plus reconnus par les LDL-récepteurs, ainsi le cholestérol n'est plus transporté et délivré aux cellules et s'accumule dans le sous-endothélium des artères entraînant la formation de plaque d'athérome (les cellules se régulent d'elles-mêmes lorsqu'il y a trop de cholestérol en n'exprimant plus de LDL-récepteurs à leur surface).

Les LDL-oxydés entre dans les macrophages par les récepteurs *scavengers* entraînant une accumulation de cholestérol dans les macrophages, qui se transforment en cellules spumeuses, impossibles à dégrader et engendrent une réaction inflammatoire chronique locale, ainsi que la production par conséquent de cytokines pro-inflammatoires. On aura alors un phénomène d'auto-amplification de l'inflammation. Les macrophages jouent un rôle délétère important dans les différentes étapes de l'athérosclérose. On parle de stries lipidiques quand le cholestérol en trop grande quantité se cristallise dans l'espace sous-endothélial, il y a un épaississement

de l'intima. Elles apparaissent dès l'enfance, cependant c'est une structure réversible mais parfois elles évoluent vers la plaque d'athérome.

Les cellules endothéliales vont exprimer à leur surface des molécules, type ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule 1) et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule 1) induites par les cytokines, qui permettront l'adhésion des monocytes à l'endothélium vasculaire. Les monocytes recrutés sont eux aussi transformés en macrophages et cellules spumeuses, grâce à différents facteurs comme MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) et M-CSF (Monocyte Colony Stimulating Factor), et ainsi la plaque d'athérome ne cesse d'augmenter.

3. Prolifération des cellules musculaires lisses et migration de la media vers l'intima, formation d'une chape fibreuse autour d'un cœur lipidique :

Les macrophages synthétisent des facteurs de croissance et des facteurs chimioattractifs pour tenter de réparer la lésion. Ces facteurs vont aussi être reconnus par les cellules musculaires lisses de la media, elles vont perdre leur capacité à se contracter et vont se mettre à proliférer et migrer pour rejoindre l'intima en sécrétant de la matrice extracellulaire (collagène, élastine...), c'est la chape fibreuse. Les LDL-oxydés aboutissent à la formation de noyaux lipidiques que la chape vient recouvrir. La plaque d'athérome est formée. Il y aura aussi l'expression d'enzymes qui dégraderont la matrice extracellulaire, comme les métalloprotéinase matricielle (MMP), qui engendreront une instabilité de la plaque. Lors de l'augmentation du volume de la plaque athéromateuse, il se produit le plus souvent un mécanisme d'adaptation de l'artère, un « remodelage », c'est-à-dire qu'elle se dilate, elle augmente son diamètre permettant de préserver son calibre.

Selon sa composition elle sera stable ou instable, si elle est instable plusieurs conséquences seront possibles mais notamment une rupture de la plaque, entraînant un épisode ischémique aiguë.

4. En parallèle, on observe une perte de la production de NO par les cellules endothéliales.

5. L'évolution de la plaque se déroule sur plusieurs années et des complications majeures peuvent apparaître comme la rupture de la plaque d'athérome :

S'il y a rupture de la plaque alors le sous-endothélium, et notamment ses substances thrombogènes, et le sang se retrouvent en contact, ce qui va déclencher l'hémostase, adhésion et activation de l'agrégation plaquettaire, suivie de l'activation de la fibrinogenèse et création d'un thrombus, qui peut obstruer en partie ou totalement la lumière du vaisseau, si totale alors on aura d'abord une ischémie puis un AVC ou infarctus du myocarde. [125]

4.3.2.4.1.2 Impact du resvératrol sur l'athérosclérose

Le resvératrol agit sur des éléments clés impliqués dans la formation et le développement de la plaque d'athérome.

- Tout d'abord comme nous l'avons déjà vu avec l'activité anti-oxydante du resvératrol, celui-ci permet de diminuer l'oxydation des LDL-Cholestérol, qui est une étape clé de l'athérosclérose [77].

- De plus, il inhibe l'expression des ICAM-1 induite par l'IL-6 et la voie du TNF- α [77]. Le resvératrol permet en effet, d'inhiber la réaction inflammatoire associée à l'athérosclérose en régulant l'activité transcriptionnelle des COX, provoquant ainsi une diminution de la production de prostaglandines E. *In vitro*, il inhibe la production d'interleukines pro-inflammatoires, telles que l'IL-6 et IL-8 [126].

Une étude chez l'homme a également confirmé les effets potentiellement athéroprotecteurs du resvératrol. En effet, pendant 6 semaines, des individus sains ont ingéré 40mg de ce composé issu de *Polygonum cuspidatum*. On a alors pu constater une diminution significative de la production d'espèces réactives de l'oxygène dans les cellules sanguines mononuclées de ces sujets. Ces résultats ont été aussi obtenus sur des facteurs pro-inflammatoires, prédisposant au risque cardiovasculaire, tels que le taux de CRP et de TNF- α circulants [77], [127].

- Ce polyphénol induit également l'activité de l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), et ainsi une augmentation de la production de monoxyde d'azote (NO). Il favorise aussi la baisse de la tension artérielle en diminuant les concentrations sanguines d'angiotensine II et de l'endothéline [77].

- Rappels sur le monoxyde d'azote

Le monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO) est une molécule vasodilatatrice endogène formée à partir l'enzyme NO synthétase endothéliale, exprimée constitutivement, qui catalyse la formation de NO à partir de la L-Arginine et qui est libérée par les cellules endothéliales, les macrophages, les cellules du foie et les neurones. Sa production dépend de divers stimuli physiques et chimiques, le plus important étant la force de cisaillement. Le NO permet de diminuer la perméabilité endothéliale, il migre vers les cellules musculaires lisses et induit leur relaxation, réduisant le tonus des artères.

En présence de facteurs de risque cardiovasculaire, il peut y avoir une production excessive de substances endothéliales vasoconstrictrices comme le superoxyde (O_2^-). O_2^- inactive rapidement le NO, conduisant à la formation de peroxyde d'azote ($ONOO^-$) qui est un oxydant très puissant. De plus lors du processus de l'athérosclérose, il y a une surproduction de l'endothéline par les cellules musculaires lisses migrant vers l'intima et les LDL-oxydés qui stimulent l'expression du gène de l'endothéline.

Par conséquent, la réduction de l'activité du NO issu de l'endothélium provoque une altération de la relaxation vasculaire, une stimulation de l'agrégation plaquettaire et une augmentation de la prolifération des cellules musculaires lisses, tout ceci conduisant à un dysfonctionnement de l'endothélium et favorise l'athérosclérose [128].

- Impact du resvératrol sur la production de NO

Le resvératrol stimule l'activité de la NO synthase endothéliale et donc la production de NO, s'opposant ainsi aux substances vasoconstrictrices lors de l'athérosclérose. Il active directement la synthèse de eNOS ou de cGMP, qui agit sur une protéine kinase dépendante du cGMP, conduisant à l'activation des canaux potassiques, à l'induction de l'hyperpolarisation, et à la relaxation des cellules musculaires lisses vasculaires. Plusieurs modèles de souris, *in vivo*, ont permis de décrire l'amélioration de la dysfonction endothéliale. L'administration chronique de resvératrol, chez des rats Zucker obèses, a montré l'augmentation de l'expression d'eNOS, la diminution de la dyslipidémie et de l'hypertension artérielle [128].

De plus, la surproduction de NO entraîne une diminution de l'expression du gène ICAM-1 induit par IL-6, intervenant dans la composante inflammatoire de l'athérosclérose comme nous l'avons vu ci-dessus [77], [126].

Une étude sur des cellules endothéliales humaines de veine ombilicale a permis de démontrer l'action du *trans*-resvératrol sur la synthèse de NO, ainsi qu'en règle générale l'action des polyphénols du vin, car, à lui seul, le resvératrol ne pouvait pas

expliquer l'ensemble des effets du vin rouge sur l'expression de eNOS. Cependant il s'est avéré que l'expression de l'ARNm d'eNOS était de loin la plus stimulée par le resvératrol et de manière dose-dépendante.

Ces cellules ont été incubées pendant 24 heures dans un milieu, soit témoin contenant du DMSO, soit dans un milieu contenant des concentrations différentes de *trans*-resvératrol (de 0 à 33 μ M). L'expression de la eNOS a été mesurée par Western Blot, ainsi que l'activité du promoteur eNOS, l'expression de son ARNm a été mesurée par marquage et radiographie. Nous nous intéresserons qu'aux résultats du resvératrol.

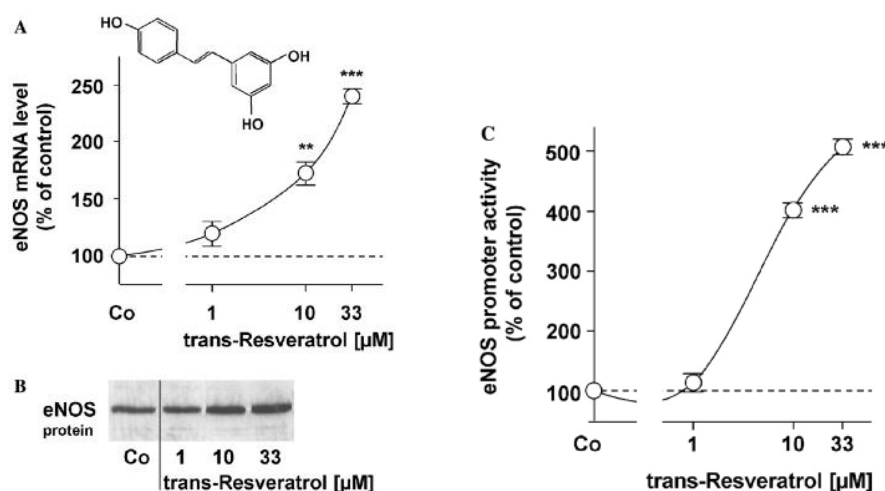


Figure 35 : Effet du resvératrol sur l'expression de l'ARNm (A) et de la protéine eNOS (B) et sur l'activité du promoteur eNOS (C) sur des cellules endothéliales humaines de veine ombilicale [129]

On voit ainsi que l'expression de l'ARNm de l'eNOS est stimulée en présence de resvératrol, de plus cette augmentation est dose-dépendante. L'activité du promoteur de eNOS suit également la même trajectoire. Pour la concentration en protéine eNOS, la radiographie montre bien que sa concentration est plus importante en présence de resvératrol et ce de manière dose-dépendante également. Le resvératrol augmente bien la synthèse de NO.

NO est une molécule anti-hypertensive, anti-thrombotique et anti-athérosclérotique. Il permet de diminuer l'expression de protéine chimioattractante comme MPC-1, de molécules et cellules d'adhérence de surface comme VCAM-1, ICAM-1, empêchant ainsi les leucocytes d'adhérer à l'endothélium vasculaire et leur migration dans la paroi endothéliale vasculaire. Ceci entraîne une protection vis-à-vis de la phase précoce de l'athérogénèse [129].

- Le resvératrol agit également en favorisant l'inhibition de l'agrégation plaquettaire, limitant ainsi la formation d'un thrombus pathologique, en réponse à une lésion de l'endothélium vasculaire, et ralentit la prolifération de cellules musculaires lisses au niveau de l'intima de cet endothélium [77].

4.3.2.4.2 Impact du resvératrol sur d'autres pathologies cardiovasculaires

4.3.2.4.2.1 L'insuffisance cardiaque

Le resvératrol pourrait également avoir des effets intéressants dans le métabolisme énergétique en cas d'insuffisance cardiaque.

Une étude menée sur des rongeurs insuffisants cardiaques, recevant du resvératrol pendant 8 semaines, a montré une réduction de 50% de la mortalité de ces animaux. Leur fonction cardiaque et l'énergie cellulaire des rongeurs ont été améliorées.

En effet, chez les insuffisants cardiaques, on rapporte une diminution des voies de transcription de la biogenèse mitochondriale dans les muscles cardiaques et squelettiques, associée à un dysfonctionnement de la contractilité du cœur. Ces voies de synthèse sont dépendantes d'un co-activateur important, PGC-1 α (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator 1-alpha) situé en amont de la chaîne métabolique et qui est capable d'activer une série de facteurs de transcription impliqués dans la biogénèse mitochondriale. L'activation de PGC-1 α est dépendante d'enzymes, les sirtuines, et nous avons vu que l'activité de ces dernières est modulée par le resvératrol [77].

4.3.2.4.2.2 L'infarctus du myocarde : ischémie/reperfusion (I/R) du myocarde

L'ischémie myocardique se définit par une interruption ou une réduction, en-dessous d'un seuil critique, du débit sanguin au niveau vasculaire cardiaque. Ceci a pour conséquence une inadaptation entre les apports en oxygène et les besoins de la cellule pour sa survie. C'est un phénomène qui peut intervenir, par exemple, à la suite d'un spasme artériel ou d'un thrombus, et entraîner la nécrose et l'apoptose des cardiomyocytes. Cependant, les lésions les plus graves sont produites, paradoxalement, pendant la phase de reperfusion. Cette étape de réoxygénation pourrait être à l'origine d'une extension des lésions. On constate lors de l'ischémie/reperfusion, une altération du métabolisme du NO, un dysfonctionnement mitochondrial et endothélial, une production excessive des ERO, un processus inflammatoire etc.

C'est ainsi que lors d'un infarctus du myocarde, l'on constate une ischémie/reperfusion qui induit des lésions de reperfusion et une modification de l'expression de certains miARN. Des études *in vivo* et *ex vivo* ont montré que le resvératrol était capable d'agir sur l'expression de certains de ces miARN impliqués dans les phénomènes de fibrose cardiaque en cas d'anomalie d'irrigation. Une étude comparant l'expression des miARN au niveau sanguin chez des patients sains et des patients ayant une maladie coronarienne a montré une différence d'expression de certains miARN. Ces miARN pourraient donc devenir des biomarqueurs de choix dans certaines pathologies cardiaques [77], [130].

Une étude sur des rats mâles, réalisée par Li-Man Hung *et al.* en 2003, a voulu démontré les effets protecteurs du resvératrol, sur le cœur des rats en I/R, incluant une diminution des troubles du rythme, une réduction de la taille de l'infarctus du myocarde et une diminution des taux plasmatiques de lactate déshydrogénase (LDH) et de créatine kinase (CK), des indicateurs de dommages cellulaires.

L'ischémie myocardique a été réalisée par un serrage temporaire de l'artère coronaire gauche (occlusion) pendant 1h, la reperfusion, quant à elle, a été réalisée en relâchant la tension appliquée à cette artère, pendant 3h. Du resvératrol (0,5 ou 1 mg/kg), du L-NAME (1 mg/kg) (Nitro-L-Arginine Methyl Ester, qui inhibe l'effet du resvératrol) ou du véhicule (diméthyl sulfoxyde 100 µl/kg) ont été injectés par voie intrapéritonéale à ces animaux. Avant et pendant la période d'ischémie ou de reperfusion, la fréquence et la durée des troubles du rythme, incluant la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire, ont été déterminées chez les animaux survivants, ainsi que les taux plasmatiques de LDH et CK, et la taille de l'infarctus du myocarde.

- ❖ En ce qui concerne les troubles du rythme, l'administration de resvératrol chez les rats soumis à une occlusion de l'artère coronarienne a entraîné une diminution de la durée de la fibrillation ventriculaire ainsi que la tachycardie ventriculaire. Par conséquent, le taux de mortalité des rats a également diminué.
- ❖ Les concentrations plasmatiques de LDH et CK en I/R ont été diminuées sous l'administration de resvératrol, de manière dose-dépendante.
- ❖ Pour la taille de l'infarctus du myocarde, on constate une réduction de la zone nécrotique avec l'administration de resvératrol et ce de manière dose-dépendante [131].

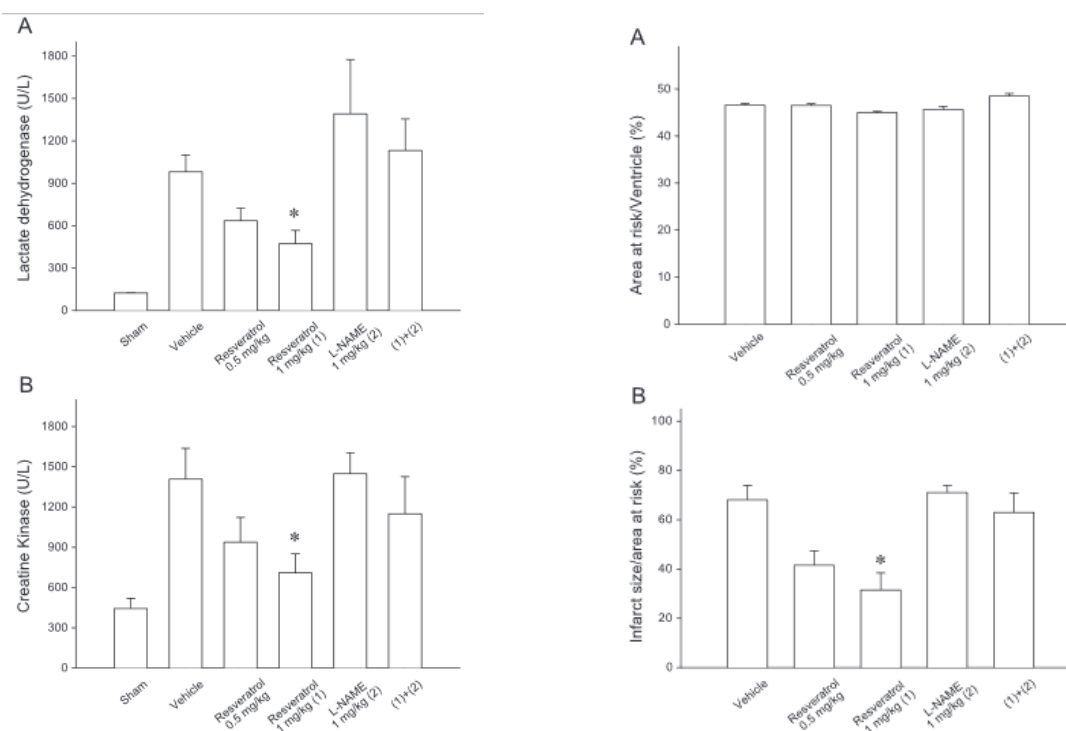


Figure 36 : Résultats de l'expérience : Effets du resvératrol sur :
 - A gauche : les taux plasmatiques de LDH (A) et de CK (B) à la fin de la période I/R
 - A droite : la taille de l'infarctus du myocarde : (A) Ratio de la zone à risque sur le ventricule total ; (B) Rapport entre la taille de l'infarctus et la zone à risque [122]

A l'heure actuelle, les études réalisées dans le but de démontrer les effets bénéfiques du resvératrol sur les maladies cardiovasculaires ont été réalisées *in vitro* ou sur des modèles d'animaux, aucune étude n'a montré ces effets bénéfiques sur des patients

souffrant de ces maladies. De plus, les concentrations de resvératrol détectées dans le plasma sont très faibles par rapport à celles administrées, suggérant que la biodisponibilité de celui-ci est limitée. Elle dépendra, en effet, fortement de la forme d'administration du resvératrol. Néanmoins, il est évident que ce polyphénol agit sur les différentes voies métaboliques impliquées dans la dysfonction endothéliale [128].

4.3.2.5 Action sur les maladies métaboliques

4.3.2.5.1 Action sur l'obésité

Le surpoids est principalement dû à un déséquilibre entre les apports et les dépenses énergétiques. La restriction calorique n'induit pas seulement une perte de poids globale par la diminution de la masse grasse, mais elle régule également de nombreuses voies métaboliques.

Le resvératrol possède un rôle intéressant dans la diminution du risque de comorbidités associées au surpoids car il a la faculté de mimer les effets de la restriction calorique, et notamment de reproduire l'action de SIRT1 [132]. (Voir paragraphe 4.3.2.3.1. restriction calorique)

Il accroît l'assimilation basale du glucose ainsi que la sensibilité des récepteurs à l'insuline au sein des adipocytes. Il inhibe la prolifération et la différenciation cellulaire des préadipocytes via la régulation de facteurs de transcription et d'enzymes spécifiques aux adipocytes, et aussi au travers de gènes régulateurs de la fonction mitochondriale. Il inhibe également la lipogenèse, au sein des adipocytes matures, par induction d'une sous-expression de gènes impliqués dans la lipogenèse. Et au contraire il stimule la lipolyse des adipocytes et induirait même leur mort cellulaire [133], [134].

Une supplémentation en resvératrol à long terme entraîne des effets bénéfiques sur les paramètres lipidiques. Chez des rats obèses supplémentés en resvératrol, les chercheurs ont montré une diminution significative des triglycérides plasmatiques dans le foie, des acides gras libres et du cholestérol [77], [135].

Une étude parue en 2006, menée par l'équipe de Baur *et al.*, a montré que le resvératrol pouvait améliorer certains paramètres du syndrome métabolique. Cette étude a été effectuée sur des souris, qui ont été nourries pendant 6 mois avec un régime standard ou un régime riche en calories contenant ou non du resvératrol (22mg/j/kg). Les animaux nourris avec le régime riche en calories supplémentés en resvératrol ont vécu plus longtemps que les 2 autres groupes. De plus, le foie sensible à un régime riche en calories a été protégé de la stéatose hépatique dans le groupe supplémenté contrairement au groupe témoin. Enfin, une biogenèse des mitochondries dans le foie et une augmentation du potentiel oxydatif mitochondrial (en particulier dans les muscles et le tissu adipeux brun) ont été spécifiquement observées chez les animaux supplémentés en resvératrol [77], [119].

Une étude publiée en 2011 voulait déterminer si le resvératrol pouvait avoir les mêmes effets que la restriction calorique d'un point de vue métabolique. Pour cela des patients obèses (IMC>31) ont reçu 150mg/j de resvératrol pendant 6 semaines. Les résultats ont montré un effet similaire du resvératrol et de la restriction calorique chez l'homme. (Un seul résultat est discordant, celui des lipides intramusculaires.) Pour corroborer ces résultats, l'étude a montré que la graisse intra-hépatique était diminuée [77], [136].

4.3.2.5.2 Action sur le diabète

Dans l'étude de Baur *et al.* vue précédemment chez les souris, il a également été mis en évidence que le resvératrol entraînait une glycémie à jeun et une insulïnémie (à jeun et post-prandiale) plus basse que les animaux des autres groupes non supplémentés en resvératrol, ceci est associé à une amélioration de la sensibilité à l'insuline grâce au resvératrol [77].

- ✓ Diminution de l'insulino-résistance et amélioration de la sensibilité à l'insuline (en lien avec paragraphe action du resvératrol sur l'obésité)

La masse grasse est en partie responsable de la perte de sensibilité des récepteurs cellulaires à l'insuline, ainsi une diminution de la masse grasse permet une diminution de l'insulino-résistance et une amélioration de la sensibilité à l'insuline. Une augmentation de l'activité du récepteur PPAR- γ , impliqué dans l'utilisation du glucose et des acides gras permet également une augmentation de la sensibilité à l'insuline. [137]. Une étude chez les souris a permis de mettre en évidence l'effet du resvératrol sur la phosphorylation de l'AMPK et par conséquent sur l'amélioration de la sensibilité à l'insuline, les rongeurs supplémentés en resvératrol développent moins de résistance à l'insuline. Des essais cliniques humains ont permis de montrer l'effet du resvératrol sur la diminution de la résistance à l'insuline via la phosphorylation de l'AMPK [138].

De plus, SIRT 1 aurait également un rôle dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. (voir paragraphe 4.3.2.5.1. action sur l'obésité)

- ✓ Effet hypoglycémiant

C'est l'activité du resvératrol la mieux documentée à ce jour. Il diminue de façon notable le taux de l'hémoglobine glyquée, qui est le reflet de la glycémie moyenne au long cours. En effet, le resvératrol est responsable de la phosphorylation de l'AMPK, ce qui va influencer sur plusieurs mécanismes impliqués dans le diabète, dont l'augmentation de l'expression de GLUT 4 (glucose transporter de type 4 insulino-dépendant), qui permet le transport de glucose dans les myotubes au niveau des cellules musculaires, adipeuses et hépatiques, entraînant ainsi une augmentation de la captation cellulaire du glucose, d'où l'effet hypoglycémiant du resvératrol. Il serait même hypoglycémiant *in vitro* en absence d'insuline [84], [139], [140]. Sur une étude de 72 volontaires humains, la présence de 250mg de resvératrol a montré qu'il permettait d'améliorer le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 [138].

Lagouge *et al.* a démontré que le resvératrol pourrait améliorer l'homéostasie du glucose chez les souris ayant un régime riche en graisse conduisant au diabète. Les effets bénéfiques du resvératrol ont été expliqués par sa capacité à activer PGC-1 α via l'activation de SIRT1. En effet, le resvératrol active l'AMPK, ce qui entraîne une augmentation du ratio NAD/NADH, il y a phosphorylation de PGC-1 α , facilitant sa désacétylation par SIRT1, et par conséquent son activation. PGC-1 α est un co-activateur de l'isoforme γ du récepteur peroxysome. Le Peroxysome induit l'activation d'enzymes mitochondriales clés de la chaîne respiratoire comme ATP synthase. PGC-1 α , en plus d'être un activateur d'enzymes mitochondriales, induit l'expression du gène qui code pour GLUT 4 dans le muscle squelettique, augmentant ainsi la consommation de glucose et donc favorise un effet hypoglycémiant [128].

- ✓ Préservation des cellules β des îlots de Langerhans et diminution de la sécrétion d'insuline

Dans le diabète, il existe parfois une insulino-résistance, ce qui provoque un phénomène compensateur de l'organisme : une hypersécrétion d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans. Grâce à ce phénomène, au début de la maladie, la glycémie est relativement bien régulée, mais sur le long terme, on observe une décompensation des cellules β du pancréas, avec une sécrétion d'insuline quantitativement et qualitativement inférieure.

De plus, la sécrétion d'insuline (glucose dépendante) résulte d'une cascade de réactions en chaîne activatrices, en relation avec l'entrée de glucose dans les cellules β , l'hyperpolarisation de la membrane mitochondriale interne et la production d'ATP. Quand le ratio ATP/ADP est suffisant, on observe une fermeture des canaux potassiques ATP-dépendants, la dépolarisation de la membrane plasmique, l'ouverture des canaux calciques voltage-dépendants et un afflux massif de calcium dans le cytosol. C'est cette augmentation de calcium intracellulaire qui déclenche la sécrétion d'insuline.

Le resvératrol agit à plusieurs niveaux. Il agit tout d'abord en diminuant la synthèse d'ATP, en inhibant l'oxydation du glucose. Il va également pouvoir atténuer la polarisation de la membrane interne mitochondriale, ralentissant ainsi la chaîne respiratoire (évitant des dysfonctionnements). Il influence donc de façon générale sur la sécrétion d'insuline et permet de réduire sa sécrétion, l'insulinémie diminue et par conséquent les cellules β des îlots de Langerhans sont moins stimulées et préservées. Ces effets ont été remarqué *in vitro* sur les cellules β des îlots pancréatiques de rongeurs.

Le resvératrol est également impliqué dans d'autres modifications métaboliques permettant de préserver les cellules β , comme l'inhibition de cytokines pro-inflammatoires via l'activation de la protéine SIRT1 [141].

4.3.2.6 Action sur les maladies neurodégénératives

A l'heure d'aujourd'hui, il est indéniable que nous vivons de plus en plus vieux, et les pathologies liées à l'âge ne cessent d'augmenter. Parmi elles, les maladies neurodégénératives ont une place importante. C'est dans ce cadre que les recherches se font actives. Le resvératrol, grâce à son impact sur le vieillissement, fait l'objet de nombreuses études dans les maladies neurodégénératives notamment la maladie d'Alzheimer.

4.3.2.6.1 Quelques rappels sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie du cerveau, c'est une affection neurodégénérative de type cognitive. Elle entraîne une détérioration progressive et définitive des cellules nerveuses provoquant une démence sénile, c'est-à-dire qu'il y a progressivement une détérioration intellectuelle, avec pertes de mémoire, troubles du langage, désorientation dans l'espace et dans le temps, troubles de l'humeur, du comportement, de la personnalité et une perte d'autonomie. Elle est la cause la plus fréquente des démences, et elle touche 1 à 5 % de la population âgée de plus de 65 ans.

Cette maladie associe trois types de lésions du tissu cérébral : les plaques séniles, la dégénérescence neurofibrillaire et l'atrophie corticale. D'un point de vue physiopathologie, deux protéines sont mises en cause : la protéine *tau* et le peptide β -amyloïde.

Le peptide β -amyloïde provient du clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée l'APP (Amyloid Precursor Protein) par une enzyme, la β -sécrétase. Ce peptide s'accumule dans le tissu neuronal pour former des dépôts extracellulaires de substance amyloïde appelés plaques séniles. La conformation en feuillets β lui confère son insolubilité et sa toxicité pour l'environnement neuronal. Ces plaques entraîneraient l'apoptose des neurones cholinergiques voisins. Préalablement à leur agrégation extracellulaire, les peptides β -amyloïde interagissent physiquement avec les mitochondries, affectant leur fonctionnement et entraînant une production accrue des ERO [116], [142].

La protéine *tau*, quant à elle, est une protéine du cytosquelette, qui s'accumule dans le cytoplasme des neurones sous sa forme hyperphosphorylée et prend ainsi une conformation hélicoïdale formant un ensemble de filaments anormaux, qui constituent les neurofibrilles. La forme normale de *tau* est impliquée dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal qui permet le transport axonal.

Les kinases impliquées dans l'hyperphosphorylation de cette protéine sont essentiellement des MAP-kinases (Mitogen Activated Protein). Dans des conditions normales, il existe un mécanisme de dégradation de la protéine *tau* anormale, via une liaison à l'ubiquitine qui signale aux protéasomes les protéines à dégrader. Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, le peptide β -amyloïde inhibe le fonctionnement du protéasome conduisant ainsi à l'accumulation et à l'agrégation des protéines *tau* hyperphosphorylées. L'ensemble entraîne ainsi une perturbation du transport neuronal d'où une dégénérescence.

Ce processus mène à la mort d'une quantité importante de neurones cholinergiques. Cela attient donc la transmission cholinergique en réduisant la quantité d'acétylcholine disponible et la qualité de sa réception, rendant inefficace le stockage des informations.

4.3.2.6.2 Effet neuroprotecteur du resvératrol

Dans une première étude menée chez la souris, le resvératrol a montré qu'il était capable de réduire les taux de peptide amyloïde secrété et son accumulation intracellulaire. Il exerce cet effet non pas en agissant sur leur production mais en favorisant leur dégradation par le protéasome. Il possède donc une activité anti-amyloïdogénique [143].

D'autres études ont permis de mettre en évidence que le resvératrol possède une forte activité inhibitrice sur la β -sécrétase (l'enzyme qui permet le clivage de l'APP et ainsi la production du peptide β -amyloïde.) [144]. Il ralentit aussi le processus apoptotique induit par ce peptide de manière concentration-dépendante, en empruntant la voie de la protéine kinase C [145].

L'étude de Karuppagounder *et al.*, en 2009, a prouvé qu'une supplémentation orale en resvératrol pendant 45 jours diminuerait le processus des plaques séniles [146].

Le resvératrol constitue donc une promesse d'avenir dans une pathologie où les thérapeutiques actuelles disponibles ont montré de nombreuses limites en termes d'efficacité notamment. De multiples études montrent sa capacité à ralentir la toxicité des plaques séniles, en intervenant notamment dans les mécanismes pro-apoptotiques, et par son action antioxydante permettant d'inhiber la formation d'espèces réactives de l'oxygène.

4.3.2.7 Action anti-cancéreuse

C'est en 1997, que Jang *et al.*, entreprirent la première étude *in vivo* sur un modèle animal en appliquant du resvératrol en topique sur des souris traités par un carcinogène. Ils observèrent une nette régression de l'incidence des cancers de la peau, et une diminution des lésions cutanées. Ils démontrèrent que le resvératrol est actif sur les trois étapes de cancérisation : l'initiation, la promotion et la progression [74]. L'année suivante, Dannenberg confirme ces propriétés et ajoute même des propriétés « préventives » au resvératrol [50]. Depuis de nombreuses publications ont confirmé ces résultats et de nombreuses recherches sont encore réalisées.

Le resvératrol a donc montré des propriétés intéressantes dans le domaine de la cancérologie, en particulier dans la progression de la tumeur et par sa sensibilité face aux agents chimio-thérapeutiques. De plus, n'oublions pas ses actions anti-oxydantes et anti-inflammatoires qui interviennent dans les processus cancéreux, en effet le resvératrol diminue la formation d'ERO, il inhibe les COX et LOX5 à l'origine de nombreuses molécules pro-inflammatoires.

4.3.2.7.1 Réduction de la progression de la tumeur par le resvératrol

Des études *in vitro* réalisées dans des cultures de cellules tumorales colorectales humaines ont montré que le resvératrol réduisait la progression de la tumeur en exerçant une forte inhibition de la prolifération de ces cellules tumorales en modulant les activités de cyclines et de kinases [77], [147].

Ces résultats ont été confirmés dans un modèle murin illustrant l'effet inhibiteur du resvératrol sur la progression du cancer de la prostate [148].

✓ Action sur l'angiogenèse

Le resvératrol possède une action inhibitrice de l'angiogenèse, en inhibant la prolifération des cellules endothéliales et des fibroblastes, que les cellules tumorales stimulent lors d'une tumeur.

4.3.2.7.2 Effet chimio-sensibilisateur du resvératrol

Ce dernier posséderait également un effet chimio-sensibilisateur en potentialisant les effets d'agents pharmacologiques. Une série de tests, sur 22 agents potentiellement anti-cancéreux ont été réalisés *in vitro*, en présence de resvératrol et grâce à ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, ces agents se sont alors révélés être plus efficaces. Plusieurs hypothèses permettraient d'expliquer cet effet chimio-sensibilisateur de tumeurs du resvératrol [77], [149].

✓ Action directe sur la molécule de chimiothérapie

Le resvératrol inhibe *in vitro* la prolifération des cellules cancéreuses du colon, il est capable de stopper le cycle cellulaire et d'améliorer l'absorption et le métabolisme de la molécule de chimiothérapie. Il a la capacité de sensibiliser les cellules tumorales chimiorésistantes en modulant les voies signalétiques des mécanismes de résistance eux-mêmes, permettant d'augmenter l'efficacité des cytotoxiques utilisés pour combattre les tumeurs [150].

✓ Régule les phénomènes d'apoptose

L'apoptose est un processus de mort cellulaire programmée par la cellule elle-même, il y aura une autodestruction suite à la production de signaux intracellulaires. Contrairement à la nécrose cellulaire, qui est un processus d'éclatement de la cellule suite à des lésions, l'apoptose permet une mort propre de la cellule, sans fuite de son contenu intracellulaire et n'entraînant ainsi aucun dommage pour les cellules voisines. Dans les cancers, une inhibition de l'apoptose a été remarquée, menant à une prolifération cellulaire incontrôlée.

L'activité antiproliférative exercée par le resvératrol sur les cellules cancéreuses serait en grande partie due à la régulation des signaux de mort conduisant à l'apoptose de ces cellules. Le resvératrol a pour cible notamment : Bcl-2 (B cell lymphoma), les récepteurs à domaine de mort Fas, Bax (BCL associated X protein), p53... L'apoptose est une source de défense importante contre le cancer pour éliminer les cellules cancéreuses, cependant ce processus ne doit pas être exagéré et bien régulé.

- La résistance à l'apoptose se fait via une surexpression de protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2 et une sous-expression ou mutation des protéines pro-apoptotiques telles que Bax. L'expression de Bcl-2 et Bax est régulée par le gène suppresseur de tumeur p53, qui est une protéine régulatrice de fonctions cellulaires comme réparer l'ADN et/ou induire l'apoptose de cellules endommagées, elle favorise l'expression de Bax et diminue l'expression de Bcl-2.

Le resvératrol induit l'expression du gène suppresseur de tumeur p53, il inhibe Bcl-2 induisant une diminution de l'activité anti-apoptotique et augmente l'expression de Bax permettant l'activité pro-apoptotique de celle-ci [151].

- Le resvératrol est capable également d'induire la mort cellulaire des cellules cancéreuses en modulant les taux des récepteurs à domaine de mort Fas [152].

✓ Inhibe l'activation de NF-κB

NF-κB possède un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire en entretenant la prolifération cellulaire et en limitant les phénomènes d'apoptose par l'activation de l'expression de gènes anti-apoptotiques. Nous avons déjà vu que le resvératrol pouvait inhiber l'expression de gènes médiateurs de l'inflammation régulés par NF-κB, il inhibe l'activité anti-apoptotique de ce dernier, il modifie le mécanisme des cellules tumorales pour les rendre plus sensibles aux traitements chimio-thérapeutiques [149].

✓ Action sur l'expression des microARN

Le rôle du resvératrol sur ces petites molécules d'ARN semble se révéler une piste de choix dans le domaine de la cancérologie.

Des expérimentations cellulaires menées par une équipe française ont permis de montrer que le resvératrol était capable d'induire la surexpression de certains miARN suppresseurs de tumeurs, modulant ainsi l'expression du gène codant pour TGF-β1 (transforming growth factor β1). TGF-β1, une fois fixé sur son récepteur, induit des voies de signalisation cellulaires fréquemment altérée dans les cancers. En effet dans les cancers colorectaux métastatiques, il a été démontré que la surexpression de TGF-β1 étaient corrélée au grade (sévérité) de la tumeur.

Une étude publiée en 2003 a montré la même action inhibitrice du resvératrol sur miARN-21 impliqué dans les cancers pancréatiques [77] ([153]).

Chez l'homme les données sont encore limitées mais des pistes prometteuses émergent. Les résultats d'une étude clinique menée chez 20 patients souffrants de cancer colorectal ont mis en évidence que l'administration quotidienne de 500 mg ou 1 g de resvératrol pendant 8 jours était associée à une réduction de 5% de la prolifération cellulaire tumorale. Il s'agit de la première étude clinique montrant un effet bénéfique du resvératrol pour limiter le processus tumoral, effet certes encore mineur mais qui confirme l'intérêt potentiel de ce composé dans le traitement du cancer [154].

On a pu constater également, que le récepteur de l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) jouait un rôle essentiel dans les cancers de la prostate, du sein, et des poumons. Chez les femmes atteintes du cancer du sein, l'expression du récepteur à l'IGF-1 est significativement plus importante dans les cellules cancéreuses du sein que dans les tissus sains.

Il a été démontré chez la souris que le taux circulant d'IGF-1, hormone peptidique sécrétée par le foie dont la structure chimique ressemble à l'insuline, était diminué suite à l'administration de resvératrol.

Il a également constaté une diminution de ce taux circulant chez l'Homme, pour des prises de resvératrol allant de 500 mg à 5 g/j. Ceci laisse entrevoir de nouvelles propriétés pour le resvératrol dans le cancer [155], [156].

4.3.2.8 Action anti-infectieuse

4.3.2.8.1 Antifongique :

Il a été démontré que le resvératrol diminue la biosynthèse de l'ergostérol, qui est le principal stérol qui compose la membrane fongique de *Candida albicans*. Il permet de renforcer l'action d'un antifongique systémique indiqué dans le traitement des candidoses, le fluconazole (Triflucan®) [157].

4.3.2.8.2 Antibactérienne :

Certaines études mettent en évidence que le resvératrol possède une action inhibitrice sur les bactéries à gram négatif, notamment *Helicobacter pylori* et *Chlamydia pneumoniae*. Il pourrait donc jouer un rôle contre la genèse des cancers gastriques impliquant *Helicobacter pylori*, ainsi que dans les gastrites chroniques, les ulcères gastriques et duodénaux. Le resvératrol agissant sur *Chlamydia pneumoniae* pourrait intervenir dans des problèmes respiratoires tels que la pneumonie et la bronchite. [158] On a également observé que l'huile extraite des pépins de raisin avait un effet inhibiteur sur la croissance de *Staphylococcus aureus* et *Escherichia coli*. Il a notamment été montré que le resvératrol entraînerait l'induction de dommage oxydatifs sur la membrane bactérienne d'*E. coli*, et il a été ainsi suggéré que l'utilisation de resvératrol aiderait les thérapies dans lesquelles les antibiotiques sont inefficaces [159].

4.3.2.8.3 Antivirale :

L'étude d'Evers *et al.* a montré que le resvératrol pouvait inhiber la multiplication du cytomégalovirus (CMV) s'il est administré jusqu'à 4h après l'infection. Il bloque l'activation du récepteur de l'EGF (Epidermal Growth Factor) et la phosphatidyl-inositol 3-kinase, l'enzyme qui permet les signaux de transduction intracellulaire. Ce qui

prouve que le resvératrol bloque les étapes d'attachement et de pénétration du CMV, et sa réplication dans la cellule.

Par un autre mécanisme, le resvératrol bloque également la réplication de l'herpès (HSV) en agissant au niveau de la réplication de l'ADN viral [160].

4.3.2.9 Conclusion sur les activités biologiques du resvératrol et les controverses actuelles

Comme nous venons de le voir, le resvératrol est une molécule multipotente, possédant de nombreuses activités biologiques, et cette liste n'est pas exhaustive, cette thèse ne référence pas toutes les propriétés de ce composé aux multiples facettes. Cependant, il est nécessaire de souligner que les principales études réalisées pour le moment sont des études *in vitro*, ou sur des animaux de laboratoire, mais très peu à l'échelle humaine. De plus, les doses utilisées lors des tests *in vitro* sont des doses bien plus importantes que celles pouvant être retrouvées *in vivo* chez les animaux ou chez l'Homme. En effet, lors de l'administration de resvératrol *in vivo* chez les animaux, ou lors de la consommation de resvératrol (en complément alimentaire, par le vin, le fruit ...) chez l'Homme, on a pu constater que les doses de resvératrol retrouvées étaient faibles. Une raison majeure de la discordance des résultats obtenus *in vitro/in vivo*, pourrait être la faible biodisponibilité du resvératrol *in vivo* et particulièrement après administration par voie orale, car celui-ci est vite métabolisé. Ainsi lors d'études chez l'Homme, les concentrations de resvératrol au niveau des sites d'action sont parfois insuffisantes pour démontrer une efficacité chez les humains. Il est donc essentiel d'être vigilant sur l'extrapolation des effets des tests réalisés *in vitro* à l'Homme et il est nécessaire de réaliser plus d'essais cliniques chez l'Homme. La notion d'effet sur le long terme est également importante à souligner, en effet pour les résultats soient statistiquement significatifs, des études longues et sur une population importante sont nécessaires [76].

Un véritable engouement autour de cette molécule a eu lieu il y a quelques années, en lien notamment avec le « French paradox », cependant les controverses expliquées ci-dessus, ainsi que certaines études actuelles, notamment les travaux d'une équipe américaine en 2014 dans la région de la Toscane [75], semblent revenir sur cet engouement et mettent plus en valeur les vertus de l'ensemble des polyphénols contenus dans le vin et *in fine* dans le raisin. En effet, les activités biologiques et les effets bénéfiques sur la santé seraient la résultante d'une synergie d'action des différents composés phénoliques [76]. Malgré ce constat, le resvératrol, à lui seul, reste une molécule aux propriétés santé prometteuses. D'autres études semblent mettre en avant, que l'efficacité du resvératrol ne serait pas nécessairement dépendante de sa concentration circulante, mais que le temps d'action dans l'organisme de ce dernier, serait la constante la plus importante concernant son efficacité. Il est un candidat prometteur pour la prévention et la thérapie de maladies chroniques, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments, de par ses actions sur une multitude de cibles moléculaires. Malgré cela, n'oublions pas qu'il subsiste de nombreuses questions encore sans réponse, concernant la dose efficace et les sources les plus adaptées pour révéler sa pleine efficacité, sa toxicité et ses effets sur le long terme.

5 Les usages de la vigne et du raisin : entre les remèdes d'hier et d'aujourd'hui

5.1 Usages chez les anciens

Comme nous avons déjà pu le voir tout au long de cette thèse, la vigne fait partie des plus anciennes plantes cultivées par l'Homme et son utilisation remonte à l'antiquité avec les usages médicaux des feuilles et des raisins essentiellement.

Elle est globalement l'une des espèces végétales les plus importantes au monde en raison des nombreuses utilisations de ses fruits dans la production de vin, jus de raisin et autres aliments/boisson. La valeur médicale et nutritionnelle des raisins a été proclamée pendant des milliers d'années, et les feuilles de vigne rouge sont utilisées depuis un grand nombre d'années pour ses bienfaits au niveau de la circulation veineuse [49], [52], [161], [162].

5.1.1 Utilisation des raisins et des produits dérivés

✓ Le raisin

Dès le Néolithique ils sont consommés et utilisés dans l'alimentation, sous forme séchée également.

De plus, ils ont été utilisés pour traiter un éventail de problèmes de santé, dont le cancer, le choléra, la variole, la nausée, les infections oculaires, la peau, les reins et les maladies du foie. Les baies de raisins sont prescrites comme laxatifs et comme diurétiques en cas de troubles gastro-intestinaux et circulatoires.

✓ Les cures uvales

Au XVIII^{ème} siècle, on recommande les cures de raisins appelées « cures uvales », de « *uva* », raisin en latin, aux propriétés équilibrantes et diurétiques, recommandées contre la constipation car il est riche en fibres, contre les engorgements du foie, des reins et des intestins, et qui permettent de soigner de nombreuses pathologies telles que l'obésité, la goutte, les calculs, les rhumatismes, les maladies de peau...

Il s'agit d'une monodiète, pendant laquelle l'on se nourrit strictement de raisin ou de son jus, dans le but d'éliminer les toxines accumulées dans l'organisme. La richesse du raisin en potassium lui confère cette action diurétique et détoxifiante. Les bienfaits constatés après une cure uvale sont une revitalisation générale (diminution de la fatigue, nervosité...), un teint plus éclat et une peau assainie, une amélioration du sommeil, une résolution des troubles du transit, des douleurs liées à l'accumulation d'acide dans l'organisme comme des douleurs rhumatismales, d'arthrose etc.

✓ Le verjus

Le verjus est le jus acide extrait des raisins non mûrs (dits aussi raisins verts). Sa saveur est très acide et astringente. Le sirop de verjus était employé comme diurétique et pouvait être employé pour combattre l'obésité.

✓ La décoction de raisins secs

Les décoctés de raisins étaient utilisés contre la toux, les maux de gorge et les affections de l'appareil respiratoire. Ils sont émoullissants et laxatifs, ils guérissent la constipation et la soif.

✓ Les pépins de raisins

Une huile comestible est extraite, par pression, à partir des pépins de raisins. Sa richesse en acides gras insaturés la rend précieuse en diététique, elle diminuait la cholestérolémie pour les anciens.

✓ Le vin

Les raisins sont consommés, depuis la préhistoire, en tant que tels ou alors broyés pour la confection de produits dérivés, et notamment pour la fabrication de vin un peu plus tard, qui était réputé comme un remède divin aux nombreuses vertus thérapeutiques par toutes les civilisations. Il était considéré comme un puissant antiseptique, analgésique, utilisé contre la fièvre, en anesthésie, pour son action euphorisante et apaisante de chagrins, en soins gynécologiques, contre les dysménorrhées, hémorroïdes, constipation etc. (voir paragraphe 1.3. les prémices des vertus thérapeutiques du vin)

✓ Le jus de raisin

A maturité le raisin broyé donne un jus qui est une boisson énergétique car le raisin est riche en glucides et elle possède un effet diurétique car il est riche en eau et potassium.

5.1.2 Utilisation des feuilles

La première mention de l'utilisation des feuilles de Vigne rouge en phytothérapie est apparue au XVII^{ème} siècle. Elles étaient utilisées surtout, en usage externe et interne en infusion, pour traiter les jambes lourdes grâce à leurs propriétés astringentes et rafraîchissantes, mais aussi pour arrêter les saignements, l'inflammation, la douleur et la diarrhée.

En usage externe, elles étaient préconisées comme nous l'avons dit, pour favoriser la circulation veineuse, à raison de deux poignets de feuilles pour un litre d'eau à bouillir et à utiliser en bain. (En lien avec paragraphe 5.2.1.). Mais également, contre la conjonctivite, 15 à 20 g de feuilles pour un litre d'eau en lavage oculaire. Et aussi pour combattre l'hyperménorrhée douloureuse, les hémorroïdes, les phlébites douloureuses...

En usage interne, la vigne rouge était préconisée comme tonique veineux et capillaire, par exemple lors de varices, troubles de la circulation veineuse, post-phlébite..., comme remède de la ménopause contre les bouffées de chaleur, les rougeurs du visage, la couperose, comme antispasmodique, contre l'obésité etc

5.1.3 Utilisation de la sève

La sève, appelée « pleurs de vigne », qui s'écoule après la taille de la vigne, constituait un remède populaire utilisé en collyre contre l'inflammation des paupières et la conjonctivite.

5.2 Thérapeutiques modernes

Aujourd'hui encore, la vigne rouge est utilisée en phytothérapie. L'Agence européenne du médicament reconnaît l'usage « médicalement bien établi » de la vigne rouge dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique et de ses manifestations (jambes lourdes et douloureuses, varices, crampes des mollets, démangeaisons, etc.). La durée de traitement recommandée est de 12 semaines, 4 semaines pouvant être nécessaire pour ressentir ses effets bénéfiques.

De plus, les chercheurs n'ont jamais totalement abandonné l'idée de traiter certains troubles par des produits naturels, comme les produits de la vigne par exemple, mais cette « thérapeutique naturelle » a été quelque peu mise de côté avec l'arrivée des nombreuses innovations scientifiques, pharmaceutiques et médicales au cours des deux derniers siècles. Cependant, depuis quelques années, les thérapeutiques naturelles reviennent au centre de nos préoccupations. De nombreux scientifiques se sont de nouveau intéressés aux produits de la vigne, et notamment au raisin et ses multiples propriétés biologiques et thérapeutiques. C'est surtout par la richesse en composés phénoliques que les produits de la vigne présentent un intérêt, à la fois d'un point de vue médical, diététique et cosmétologique. Mais malgré ces nombreuses propriétés théoriques que nous avons vues, il n'y a encore à ce jour que peu d'applications pratiques, du fait du manque d'études réalisées chez l'Homme. Nous allons dans cette thèse aborder plus en profondeur deux utilisations en officine de la vigne, et terminerons par l'aspect alimentaire de cette plante.

5.2.1 La vigne et la circulation veineuse

La vigne rouge est sans aucun doute l'une des plantes veinotoniques les plus réputées. Elle permet de diminuer la fragilité des capillaires sanguins et soulage les sensations de jambes lourdes. Ce sont les tanins et les anthocyanes contenus dans les feuilles de vigne rouge qui ont une activité vitaminique P protectrice des veines et facilitent la circulation du sang.

5.2.1.1 Quelques rappels sur la circulation veineuse des membres inférieurs

La circulation sanguine regroupe deux systèmes, le système artériel et le système veineux. Pour faire simple, le sang est expulsé par le cœur, via les artères, pour irriguer

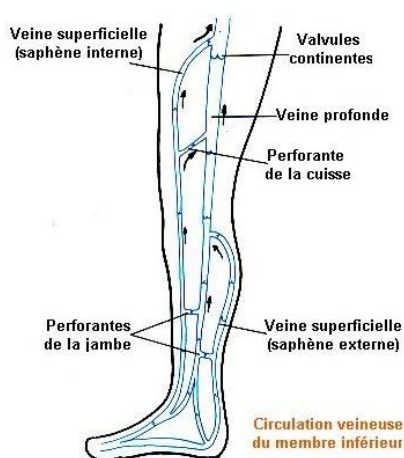


Figure 37 : Circulation veineuse du membre inférieur

tous les organes, puis il revient vers le cœur, une fois ses missions d'oxygénation et d'apport de nutriments accomplies, en empruntant le réseau des veines et veinules. Il existe deux réseaux veineux du membre inférieur, un réseau veineux superficiel, qui est présent en surface, sous la peau, qui transporte 10 % du sang vers le cœur, et qui comprend les veines saphènes, et un réseau profond, qui draine 90 % du sang veineux vers le cœur, par des grosses veines plus profondes. Ces deux réseaux sont reliés par des veines perforantes. Le réseau veineux des membres inférieurs est un réseau valvulé, c'est-à-dire que les veines contiennent des valvules qui empêchent le reflux de sang vers les pieds [163]–[165].

5.2.1.2 Quelques rappels sur l'insuffisance veineuse

L'insuffisance veineuse est l'une des affections chroniques les plus fréquentes dans les pays développés, touchant principalement les femmes. Elle se caractérise par une mauvaise circulation du sang dans les veines. En effet, ces dernières peinent à effectuer leur mission, qui est de ramener le sang des pieds vers le cœur, provoquant ainsi des sensations de jambes lourdes, gonflées (surtout au niveau des chevilles), des douleurs, des crampes, des varices, parfois des démangeaisons et pouvant aller vers des troubles graves de la circulation et entraîner des ulcères. Les varices, c'est-à-dire les veines gonflées/dilatées, douloureuses et sinueuses, sont le symptôme le plus typique et le plus fréquent de l'insuffisance veineuse, c'est le réseau veineux superficiel qui en est responsable.

✓ Physiopathologie de l'insuffisance veineuse

L'insuffisance veineuse désigne tout dysfonctionnement de la circulation, sur le trajet de retour du sang des membres inférieurs vers le cœur. Ce dysfonctionnement de la circulation est dû à un problème au niveau des valvules, qui sont les petits clapets anti-reflux au niveau des veines des membres inférieurs, si elles sont anormalement trop éloignées (dilatation des veines, problème congénital d'aplasie valvulaire...) alors il y aura un reflux veineux, une stase du sang et une hyperpression veineuse, provoquant des troubles au niveau de la microcirculation et de la peau, aboutissant à une insuffisance veineuse chronique. Le retour veineux est principalement assuré par le cœur, le diaphragme, qui a un rôle d'aspiration, et une série de pompes musculaires au niveau du mollet, plante du pied et cuisse. Lors de la marche, l'écrasement de la semelle plantaire permet de dynamiser le retour veineux, puis la pompe musculaire du mollet, en contractant et relâchant les muscles du mollet permet le retour veineux, ainsi que le système abdomino-diaphragmatique qui pompe le sang vers le cœur.

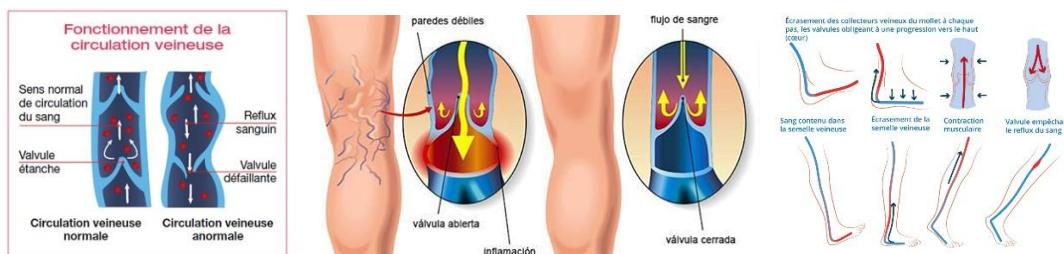


Figure 38 : Comparaison circulation veineuse anormale et saine (à gauche et centre), et mécanisme du retour veineux à la marche (à droite) [166], [167]

✓ Facteurs favorisant l'insuffisance veineuse

- Les femmes sont plus touchées que les hommes, et de loin ;
- L'âge ;
- Les antécédents familiaux ;
- L'obésité ;
- La sédentarité ;
- La station debout ou assise prolongée ;
- L'alitement prolongé ;
- L'exposition à la chaleur ;
- La grossesse ;
- Les compressions temporaires (vêtements serrés...) ;
- Les modifications hormonales (contraception orale...) ;

- Certains sports (squash, tennis...)
- Etc

✓ Symptômes

Les symptômes sont variés et peu spécifiques : sensation de lourdeur, pesanteur, tension dans le mollet, paresthésies c'est-à-dire sensation de fourmillement, engourdissement, picotement, et extrémité chaude, parfois un prurit, et des douleurs récurrentes. On peut également dépister des signes de stase veineuse avec un œdème du pied ou des varicosités bleutées au niveau de la cheville et de l'arche plantaire, pouvant entraîner des lésions cutanées et des ulcères pour les formes les plus graves et avancées. La principale complication est la thrombose veineuse superficielle ou profonde, avec risque de phlébite et embolie pulmonaire.

La symptomatologie est majorée au cours de la journée, après une station debout ou assise prolongée, par la chaleur (exemple le chauffage au sol), et elle est améliorée par le froid, la surélévation des membres inférieurs, l'exercice physique et la contention veineuse. En découle donc des conseils pour prévenir ou améliorer ces symptômes.

✓ Les conseils de prévention et mesures hygiéno-diététiques

Il n'y a pas de traitement définitif mais des actions préventives, en diminuant notamment l'hypertension veineuse. Il faut tout d'abord, lutter contre les facteurs de risque : l'obésité, les stations assises ou debout prolongées, éviter les vêtements trop serrés, et aussi les bottes qui compriment les mollets etc. Mais aussi avoir une activité physique adaptée et régulière, par exemple la natation, et à la portée de tous, une heure de marche à pied par jour, effectuer des massages régulièrement, et prendre des douches fraîches, éviter de surchauffer les habitations et éviter le chauffage au sol. Il est important de penser à surélever les jambes notamment lors de la nuit, ou les pieds de lit, pour faciliter le retour veineux et éviter la stase veineuse. Il existe aussi des séances de drainage lymphatique manuel, par des kinésithérapeutes, pour faciliter la circulation lymphatique et sanguine [163]–[165].

5.2.1.3 Les mesures thérapeutiques contre l'insuffisance veineuse et l'activité de la vigne rouge et ses composants sur la circulation veineuse

Le pharmacien joue un rôle important dans l'éducation du patient pour la prévention des maladies veineuses. La prise en charge de l'insuffisance veineuse permet de diminuer les symptômes et de prévenir les complications. Afin de soulager les symptômes de l'insuffisance veineuse, le pharmacien doit prodiguer les bons conseils concernant l'hygiène de vie et il dispose également de moyens mécaniques, de médicaments et de compléments alimentaires veinotoniques pour cela.

5.2.1.3.1 La contention veineuse

Le marché de la compression veineuse est un domaine en pleine croissance. Pour les sujets sensibles, mais aussi lors de long voyage en avion ou en voiture par exemple, il est de plus en plus conseillé de porter une contention veineuse. C'est le pharmacien qui représente le plus souvent la personne ressource pour choisir le type de contention le plus adapté et en définir la taille par la prise de mesures. La compression est l'arme numéro une, c'est un procédé mécanique, non agressif et médicalement reconnue comme étant particulièrement efficace et ayant peu de contre-indication. La pression constante exercée sur la jambe, de la cheville vers le genou ou le haut de la jambe, par le bas, agit sur les veines externes pour diminuer leur volume, et donc par

conséquent accélérer le retour veineux. Elle s'oppose ainsi à l'hyperpression, et augmente la vitesse circulatoire de la cheville et évite la stase veineuse. Il existe plusieurs « forces », classes de contention, à adapter en fonction du degré de sévérité de l'insuffisance veineuse. Les bas de contention (ou collants, ou chaussettes) doivent être enfilés le matin, juste avant le lever, en position assise ou allongée, et retirés le soir au coucher [163]–[165].

5.2.1.3.2 Les veinotoniques

Les médicaments allopathiques y compris les phytomédicaments, les compléments alimentaires à base de plantes, l'aromathérapie et l'homéopathie constituent les différents moyens actuellement utilisés pour traiter l'insuffisance veineuse. Ils permettent notamment d'améliorer la circulation veineuse et de prévenir les complications telles que les télangiectasies, les varices, les œdèmes, les troubles trophiques ou les ulcères de jambe.

Les veinotoniques sont une classe de composés destinés à traiter les troubles de la circulation veineuse. Ils sont également appelés phlébotoniques. Certains produits sont d'origine synthétique, mais la plupart sont fabriqués à partir de plantes. Ils sont administrés par voie orale ou en application cutanée.

Ils agissent en augmentant le tonus veineux, c'est-à-dire qu'ils renforcent la tonicité des parois des veines, en stimulant la circulation du sang et en luttant contre l'altération des capillaires, ils diminuent leur perméabilité et augmentent leur résistance. Et, ils possèdent également une action anti-inflammatoire contre l'œdème et l'inflammation qui apparaît généralement au niveau de la cheville dû à la stase veineuse, ils corrigent également les troubles lymphatiques. Ils seront donc actifs sur la lourdeur, la douleur, la sensation de gonflement, les crampes, les paresthésies...

Les veinotoniques ont peu d'effets indésirables, toutefois le choix du médicament veinotonique ou complément alimentaire doit prendre en compte chaque cas particulier, notamment les potentiels traitements chroniques associés des patients [163], [168].

5.2.1.3.2.1 Les veinotoniques par voie orale

Les veinotoniques à action systémique sont retrouvés sous deux statuts différents :

- ✓ Les médicaments, le plus souvent à base de plantes, disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM). Cette classe de composés a hautement été critiquée pour manque de preuve d'efficacité et a été radiée de la liste des produits remboursés car le service médical rendu a été jugé insuffisant par la Commission de la transparence et la Haute Autorité de Santé.
- ✓ Les compléments alimentaires dont les revendications doivent correspondre à des référentiels mis à jour.

Ils sont utilisés par voie orale en cure d'un à trois mois, parfois en continu. Ils peuvent également être conseillés de façon ponctuelle, comme par exemple pour un voyage long courrier et lors d'un séjour dans un pays chaud.

La plupart des molécules actives, composant les veinotoniques à base de plantes, sont des polyphénols (coumarines et flavonoïdes sensu lato) ou des saponosides.

Six plantes, les plus couramment, utilisées en cas de maladie veineuse sont :

- Feuilles de vigne rouge (tanins condensés et anthocyanosides) ;
- Rhizome de fragon ou petit houx (saponosides stéroïdiques) ;
- Feuilles de ginkgo (flavonoïdes) ;
- Feuilles d'hamamélis (tanins et flavonoïdes) ;
- Ecorce de marronnier d'Inde (hétérosides coumariniques "esculoside" et flavonoïdes) et marron d'Inde (saponosides triterpéniques) ;
- Sommités fleuries de mélilot (hétérosides coumariniques "escine" et flavonoïdes).

Mais la liste est non exhaustive, nous pouvons également citer : le fruit de la myrtille, les sommités fleuries de salicaire, les écorces d'agrumes...

Des extraits de ces drogues végétales ou leurs molécules plus ou moins purifiées sont très souvent présents dans la composition des médicaments veinotoniques. A côté de ces molécules issues de plantes, des molécules d'hémisynthèse peuvent également être indiquées, comme par exemple l'héspéridine méthylchalcone, obtenue à partir des écorces d'agrumes, ou la troxérutine contenu dans le Ginkor fort[®], obtenue à partir du rutoside. Mais aussi des molécules de synthèse comme l'acide flavodique contenu dans l'Intercyton[®].

Les principes actifs provenant de la synthèse totale sont moins utilisés pour soulager les symptômes de l'insuffisance veineuse, probablement du fait du risque majoré d'apparition d'effets indésirables et de contre-indications par rapport aux médicaments à base de plantes [168].

Voici quelques exemples de veinotoniques à base d'extraits de vigne rouge (*Liste non exhaustive*) :

- Endotelon[®] de Sanofi : extrait de pépins de raisin : d'oligomères procyanidines ;
- Antistax[®] de Boehringer Ingelheim : extrait sec de feuille de vigne rouge ;
- Elusanes Vigne rouge[®] de Pierre Fabre : extrait sec de feuille de vigne rouge.

À côté des médicaments à visée veinotonique, sont commercialisés des compléments alimentaires à base de feuille de vigne rouge, c'est-à-dire un extrait sec, préparé à partir de feuilles de vigne rouge obtenu par une extraction dans l'eau, utilisés dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique et de ses manifestations (12 semaines de traitement).

Quelques exemples de compléments alimentaires à base d'extraits de vigne rouge (*Liste non exhaustive*) :

- Vitiven Arkogélules[®] d'Arkopharma : poudre de vigne rouge, extrait de feuille (*Vitis vinifera*) ;
- Vigne rouge[®] de S.I.D. Nutrition : extrait de feuille de vigne rouge ;
- Veinomix Granions[®] : association de plusieurs composés et notamment extrait de vigne rouge, extrait de pépins de raisin ;
- Vigne rouge Bio[®] d'Herbesan : extrait aqueux de feuille de vigne rouge ;
- Vigne rouge[®] de Super Diet : extrait de feuille de vigne rouge ;

5.2.1.3.2.2 Les topiques locaux

Ces médicaments topiques, appliqués localement sur la peau, utilisés en phlébologie peuvent être utilisés sous forme de crème ou de gel. Ils permettent un soulagement

immédiat de la sensation de jambes lourdes en stimulant la circulation veineuse et en s'opposant à la vasodilatation. Les tanins astringents de la feuille de vigne provoquent une vasoconstriction des petits vaisseaux superficiels, qui stimulent la circulation, favorisent le retour veineux et réduisent la sensation de gonflement. Ils permettent de renforcer l'action des veinotoniques administrés par voie orale. Pour une action optimale, ils sont appliqués en massage, par des mouvements circulaires, partant du pied et de la cheville et remontant jusqu'au genou ou cuisse suivant les symptômes. Les applications peuvent être répétées deux à quatre fois par jour selon la sensation de lourdeur. Pour ressentir une sensation de fraîcheur supplémentaire, ils peuvent être stockés au réfrigérateur [168].

Quelques exemples de produits à base d'extraits de vigne rouge (*Liste non exhaustive*) :

- Veinoflux Gel® Jambes légères et effet froid d'Arkopharma : association de plusieurs plantes qui favorisent la circulation veineuse, notamment la vigne rouge, l'hamamélis, le fragon, le marronnier d'inde, le camphre ;
- Gel Antistax® double fraîcheur de Boehringer Ingelheim.

5.2.1.3.2.3 Activité pharmacologique de la vigne rouge et de ses composants sur la circulation veineuse

La plupart des molécules actives, extraites de la vigne rouge, composant les veinotoniques sont des polyphénols. On retrouve principalement des anthocyanosides, des flavonoïdes, des tanins hydrolysables, des oligomères proanthocyanidoliques (OPC), des acides phénols, du resvératrol.

✓ Les tanins

Les tanins se fixent sur les constituants de la matrice extracellulaire, ce qui modifie les charges électriques des polysaccharides de la paroi vasculaire et permet le rapprochement des monomères de collagène. Ils se fixent sur le collagène et l'élastine. De plus, les tanins préservent les éléments de la matrice extracellulaire en s'opposent à l'action enzymatique des protéases de type collagénase et élastase, en formant des complexes enzyme-tanin qui précipite.

✓ Les anthocyanes

Les anthocyanosides présents en grande quantité dans les feuilles et dans les baies de raisin rouge, sont responsables de l'augmentation de la résistance et de la diminution de la perméabilité des capillaires ce qui lui octroie une action anti-œdémateuse. On leur attribue également une activité anti-oxydante et anti-inflammatoire.

Les anthocyanes inhibent une enzyme : l'angiotensine, qui a une action vasoconstrictrice ; or, lors de troubles vasculaires comme les varices ou les sensations de jambes lourdes, il faut une action vasodilatatrice pour compenser la vasoconstriction existante.

✓ Les Oligomères Proanthocyanidoliques (OPC)

Les OPC se lient au collagène, une protéine essentielle des articulations, des ligaments, de la peau, des os et de l'intérieur des artères. Ils exercent une puissante action protectrice, inhibant (freinant) l'inflammation et l'oxydation. Ils se fixent sur les parois veineuses des tissus très vascularisés ou riches en glycosaminoglycanes comme les cartilages. En effet, les chaînes polysaccharidiques sont chargées

négativement, ces charges négatives proviennent des chondroïtines sulfates et des acides uroniques.

Ils vont tous permettre ainsi, en se liant à la paroi veineuse, de diminuer la perméabilité de la membrane, d'augmenter la résistance à la stase veineuse.

5.2.2 La vigne et la cosmétique

A l'heure d'aujourd'hui, le nombre de cosmétiques ne cesse d'augmenter dans les rayons des grandes surfaces, des magasins de beauté, des parapharmacies et pharmacies, et nous pouvons même dire qu'ils envahissent nos commodes. Plusieurs types de soins ont vu leur marché exploser et notamment celui de l'anti-âge. De plus, les consommateurs deviennent de plus en plus exigeants en termes de qualité, ils n'accordent plus une confiance aveugle aux marques et sont en quête de produits naturels, sans conservateurs, et en particulier sans parabènes, sans colorants, sans parfum etc ..., mais ils veulent toujours une efficacité sans faille, notamment dans la lutte contre le vieillissement cutané. Les laboratoires cosmétiques ont donc dû évoluer et s'adapter aux nombreux critères des consommateurs pour les satisfaire. C'est alors que le raisin, aux vertus anti-oxydantes déjà connues depuis des années, a refait son apparition dans les cosmétiques anti-âge. Nous détaillerons dans cette thèse une des grandes marques cosmétologiques spécialisées dans la vinothérapie, Caudalie, mais tout d'abord nous allons voir rapidement quelques rappels sur la peau et le vieillissement cutané.

5.2.2.1 Quelques rappels sur la peau et ses fonctions

Chez l'homme, la peau est l'un des organes, complexe, les plus importants du corps, sa surface et sa masse représente environ 2 m² pour 5 kilos de poids. Ainsi, la peau est un véritable organe au même titre que le foie par exemple. Elle est une barrière entre le milieu extérieur et intérieur de notre corps, dont le fonctionnement a deux finalités :

- La première, assurer la communication entre notre propre organisme et le milieu environnant ;
- La deuxième, protéger notre organisme des agressions extérieures.

Sur le plan anatomique, la peau est constituée de 2 parties principales :

- Une partie qui est constituée de plusieurs couches, une couche superficielle, la couche la plus externe constitue l'épiderme, et une couche interne plus épaisse constituant le derme et l'hypoderme. Le derme est un tissu de soutien et qui donne le tonus à la peau, il est traversé de nombreux vaisseaux et nerfs, et constitue la zone d'implantation des annexes cutanées. L'hypoderme, quant à lui, constitue un « coussin graisseux » qui vient recouvrir et protéger les muscles et les os sous-jacents ;
- Une partie « annexes cutanées », qui regroupe les glandes cutanées (glandes sudoripares eccrines, apocrines et sébacées) et les phanères (poils : cheveux et ongles) constituant le tégument.

Les fonctions de la peau sont multiples et souvent méconnues. Tout d'abord, elle permet le maintien de la température corporelle grâce à différents mécanismes thermorégulateurs, notamment avec la sécrétion de la sueur. De plus, c'est un organe à diverses actions. En effet, c'est un organe sensoriel, la peau permet à notre

organisme d'avoir une sensibilité à la pression, à la chaleur et à la douleur. Mais elle est aussi, un organe qui participe à la synthèse de substances essentielles à notre organisme comme la vitamine D par exemple. Un organe immunitaire, qui permet de présenter les antigènes, de vascularisation, notamment avec les vaisseaux sanguins du derme qui sont de véritables réservoirs, ils représentent 10 % du sang chez l'adulte et lors d'un exercice physique, ces vaisseaux se contractent et favorisent un apport sanguin au muscle. C'est également un organe de relation sociale et de la communication, en effet la peau à travers sa couleur, sa texture et son odorat transmet des messages sociaux et sexuels. La peau module aussi « la thymique » grâce à ces cellules qui produisent des endomorphines qui sous l'action des UV vont réguler la thymique de l'individu. (Syndromes dépressifs plus fréquents l'hiver par exemple).

Et pour finir, un des rôles qui va d'autant plus nous intéresser ici dans cette thèse, c'est son rôle de barrière de protection du milieu extérieur. La peau est une barrière physique qui protège les tissus et les organes des agressions extérieures. La peau protège notre organisme des traumatismes mécaniques (chocs...), des toxines chimiques (les ERO par exemple, le stress oxydant, les radicaux libres...), des UV, c'est une protection contre les rayons du soleil, notamment grâce à sa pigmentation, et aussi des agents infectieux, des micro-organismes, tels que les bactéries et les champignons. Mais elle garantit également les échanges entre les milieux extérieurs et intérieurs, par exemple en évitant les pertes de fluide corporel comme l'eau et elle représente une membrane semi-perméable face au liquide extérieur, c'est-à-dire qu'elle permet la pénétration cutanée des médicaments et cosmétiques par exemple. [169]

Cependant, toute altération de la peau va retentir sur une ou plusieurs de ces fonctions. Nous allons maintenant évoquer le vieillissement cutané.

5.2.2.2 Quelques rappels sur le vieillissement cutané

Comme tous les autres organes, la peau est soumise au vieillissement. Le vieillissement cutané est très variable selon les individus. En effet, il est conditionné par la génétique et par des facteurs individuels, tels que l'âge, la carence oestrogénique de la ménopause par exemple, ce sont les facteurs intrinsèques (vieillissement chronologique), et il est conditionné par des facteurs extrinsèques c'est-à-dire des facteurs d'environnement dominés par les expositions excessives aux UV (photo-vieillissement) et le tabac.

✓ Définition du vieillissement de la peau

Le vieillissement cutané est un processus physiologique naturel, appelé sénescence. Il touche chacun d'entre nous au fur et à mesure que les années passent. C'est un phénomène additionnant les dégâts au niveau des cellules de la peau (mutations génétiques et dégénérescence) et des couches profondes contenant le collagène et les fibres élastiques. Il en résulte une perte d'élasticité de la peau, des rides puis un relâchement.

✓ Les causes du vieillissement cutané

Les mécanismes physiopathologiques du vieillissement intrinsèque rejoignent ceux du vieillissement de tous les autres organes. Les facteurs chronologiques et génétiques déterminent le vieillissement cutané intrinsèque. De plus, la peau est soumise à des agressions extrinsèques qui, au fil du temps, amplifient le phénomène de vieillissement intrinsèque.

- Les facteurs intrinsèques :

La peau est soumise, comme tous les autres organes, au phénomène de vieillissement intrinsèque, qui est déterminé génétiquement. Ce vieillissement fait partie de notre hérédité. Ainsi, deux personnes du même âge, ayant eu un mode de vie semblable et vécu dans des conditions environnementales identiques, pourront paraître, d'un point de vue cutané, avoir un âge différent. Les mécanismes biologiques sont complexes, et liés à un déséquilibre entre les phénomènes de dégradation cellulaire (formes actives de l'oxygène par exemple) et les systèmes de réparation (anti-oxydants, enzymes de réparation de l'ADN, etc ...). Les mécanismes de réparation de l'ADN jouent un rôle majeur dans la lutte contre le vieillissement.

Il y a un déclin du fonctionnement des systèmes de réparation qui interviennent dans les phénomènes de vieillissement, dû à l'âge, mais aussi à l'action des espèces réactives de l'oxygène (ERO), les altérations génétiques, les déficiences en enzymes, intervenant dans la réparation de l'ADN qui ne fonctionnent plus correctement. Ou encore, lorsque le protéasome, qui est un système protéolytique impliqué dans de nombreuses fonctions cellulaires, et notamment dans la protéolyse des protéines oxydées, ne fonctionne plus correctement, on observe également ce déclin du fonctionnement des systèmes de réparation. De plus, les fibroblastes, des cellules de la peau, perdent leur capacité de prolifération et de synthèse de la matrice extra-cellulaire. La nutrition interviendra également dans la balance entre les phénomènes de dégradation et les systèmes de réparation cellulaire qui conduisent au vieillissement cutané, notamment en modifiant le stress oxydatif par la restriction calorique et par l'apport d'anti-oxydants.

De plus, il a été démontré que la carence œstrogénique liée à la ménopause, accentue brusquement le vieillissement cutané dit chronologique.

A côté du vieillissement cutané intrinsèque, viennent s'ajouter des facteurs extrinsèques, qui amplifient le vieillissement de la peau.

- Les facteurs extrinsèques :

Au sein des causes extrinsèques, ce sont surtout les rayonnements ultra-violet (UV) qui sont le principal facteur responsable du vieillissement extrinsèque. Les UVB mais également les UVA, jouent un rôle prépondérant. Le rayonnement UV a un mécanisme d'action qui est double : soit il agit par interaction directe sur l'ADN cellulaire (mode d'action principal des UVB), soit il agit de façon indirecte par le biais de la formation des espèces réactives de l'oxygène (mode d'action principal des UVA). Le photo-vieillessement est secondaire à des mécanismes complexes de mieux en mieux étudiés, mais nous ne rentrerons pas ici dans le détail de ces mécanismes.

Suite à ces différents mécanismes, il en résulte une altération de l'ADN nucléaire et mitochondrial mais aussi une activation d'enzymes, notamment les métalloprotéinases, capables de dégrader la matrice extracellulaire.

Parmi les autres facteurs extrinsèques qui contribuent aussi au vieillissement cutané, au premier rang après les UV, nous allons retrouver le tabac qui entraîne une diminution de l'oxygénation des tissus, et qui plus est, majore le photo-vieillessement. D'autres addictions peuvent être en cause comme l'alcool, les drogues (notamment le crack qui entraîne un vieillissement impressionnant). Le stress également. Mais aussi d'autres facteurs environnementaux, tels que la pollution atmosphérique pourrait avoir également un impact. En effet, nous savons que la pollution par l'ozone déclenche l'oxydation des lipides des membranes des cellules épidermiques et produit des radicaux libres ainsi qu'une perte en vitamines E et C anti-oxydantes, mais pour le

moment peu de documentations sont parues en ce qui concerne le vieillissement cutané. Les autres rayonnements (infra-rouges, rayons-X, rayons gamma, etc ...) interviennent, quant à eux, dans une moindre mesure [170], [171].

✓ Les conséquences néfastes de ce vieillissement

Avec l'âge, les différentes structures cutanées sont modifiées à la fois sur le plan morphologique, atrophie des différentes couches de la peau, et fonctionnel. Les principales conséquences sont un déclin des fonctions de défense, la peau plus fine sera plus fragile et protégera moins bien des agressions extérieures, un déclin aussi des fonctions de cicatrisation, de perception et de thermorégulation du tissu cutané [171].

✓ Prévention et traitements

Le vieillissement cutané fait partie intégrante de notre patrimoine génétique, alors prévenir ou limiter les effets délétères des facteurs de vieillissement extrinsèque sont les moyens les plus efficaces pour retarder le vieillissement cutané. Pour cela, il faut avoir une bonne hygiène de vie, notamment un régime riche en agents anti-oxydants tels que la vitamine E ou le sélénium, supprimer toutes les drogues, au premier rang desquelles le tabac, pratiquer une activité sportive régulière, nettoyer sa peau quotidiennement et l'hydrater, etc, permettraient de limiter les effets du vieillissement cutané. Mais surtout, avoir une éducation à l'égard du soleil dès l'enfance, c'est-à-dire ne pas s'exposer aux heures les plus chaudes, utiliser des écrans solaires, qui devront couvrir les spectres UVB mais aussi UVA, car attention les rayons UVA étant constants dans la journée et passant à travers les vitres et les nuages, l'application de crème solaire lors d'activités en plein air est utile mais n'est pas suffisante, une modification des habitudes vestimentaires et comportementales devra être additionnelle à cette pratique.

Concernant les traitements, il en existe un grand nombre, en passant par les substances chimiques actives comme les rétinoïdes, les alpha-hydroxyacides, ou par des techniques mécaniques comme le laser, les injections de toxine botulinique, la chirurgie etc. Mais également, l'utilisation de cosmétiques anti-âge, contenant des actifs permettant de piéger les radicaux libres et ainsi de protéger la peau, est possible. Ces actifs, notamment les composés phénoliques, sont reconnus aujourd'hui pour avoir des effets bénéfiques sur notre peau. Nous retrouvons ces composés dans les baies de raisin, et c'est ce que l'entreprise Caudalie a exploré, il y a maintenant une vingtaine d'années [171].

5.2.2.3 Les cosmétiques anti-âges à base de raisin

La cosmétique anti-âge ne date pas d'aujourd'hui. En effet, de nombreux laboratoires ont commercialisé des produits à base de vitamine E, un anti-oxydant connu depuis des années, mais les résultats attendus de cette molécule se sont avérés décevants. Les galénistes ont alors multiplié les études et recherches pour trouver une nouvelle famille de molécules ayant des propriétés anti-oxydantes encore plus efficaces que la vitamines E. C'est alors que l'idée d'introduire des polyphénols dans les formules a vu le jour.

Les sources de polyphénols dans le règne végétal sont nombreuses. Mais ce sont ceux issus des pépins de raisin qui se sont révélés être les plus faciles à extraire [12]. L'extraction des polyphénols a été mise au point par le professeur Masquelier en 1964. Demeurer là alors encore un problème pour les galénistes : la grande oxydabilité des

polyphénols. En effet, ces composés sont très instables au contact de l'oxygène et de la lumière, ce qui par conséquent rend impossible leur incorporation tel quel dans les formules galéniques, au risque qu'une coloration brune n'apparaisse. C'est le professeur Vercauteren qui trouva la solution pour stabiliser les polyphénols et éviter leur oxydation. [La solution a été un procédé d'encapsulation des polyphénols, en substituant l'hydrogène des groupements polyphénoliques par un acide gras à longue chaîne]. C'est ainsi, que cette innovation permit au laboratoire Caudalie de voir le jour, puis d'autres laboratoires s'inspirèrent du même principe, pour mettre au point leurs produits à base de polyphénols de raisin, permettant de lutter contre la formation de radicaux libres qui entraînent le vieillissement des cellules de la peau.

Nous retrouvons aujourd'hui dans plusieurs marques de cosmétologie des produits à base de composants de la baie de raisin, voici quelques exemples :

- Toute la gamme de la marque Vinali ;
- La marque l'Occitane exploite les tanins, les vitamines et acides présents dans le raisin pour sa gamme anti-âge, permettant ainsi une action exfoliante douce, éclaircissante et protectrice ;
- Lancôme, utilise les polyphénols de raisin et vitamine C et E dans son fluide Age Fight® ;
- Bioderma, qui exploite les activités du resvératrol dans sa crème réparatrice cicabio®, mais aussi ;
- Clarins, Biotherm avec des soins corporels à base de pépins de raisins
- etc

Mais la marque qui exploite le plus, les différentes parties de la vigne, est Caudalie, qui depuis plus de vingt ans maintenant, décline une gamme complète de soin pour le visage et le corps grâce à de multiples brevets. Nous allons voir un peu plus en détail ce laboratoire.

5.2.2.3.1 Caudalie

✓ L'histoire de Caudalie

La marque Caudalie, qui désigne en terme œnologique l'unité de mesure de la durée en bouche des arômes du vin après la dégustation, est née, tout d'abord, en 1993, de la rencontre entre un couple, Mathilde et Bertrand Thomas, et le Professeur Joseph Vercauteren, directeur du laboratoire de pharmacognosie à la Faculté de pharmacie de Bordeaux à l'époque. C'est lors des vendanges, au cœur des vignes du Château Smith Haut Lafitte, le domaine des parents de Mathilde, à Bordeaux, que le Professeur Vercauteren leur dit une phrase qui changea leur vie : « savez-vous que vous jetez des trésors ? ». Il leur expliqua que les pépins de raisins contiennent les plus puissants anti-oxydants du règne végétal.

Puis deux ans plus tard, en 1995, Caudalie est la première marque à proposer en cosmétique des produits riches en polyphénols de pépins de raisin stabilisés, c'est ainsi que les trois premiers produits de la gamme (qui existent toujours) ont vu le jour. Les polyphénols d'extraits de pépins de raisin ont une action anti-oxydante et anti-ride.

Caudalie fut la première marque, en 1997, à utiliser et breveter la stabilisation du resvératrol, un actif naturel aux propriétés anti-âge et raffermissantes. Puis en 2001, en s'associant avec le laboratoire de recherche du Docteur Sinclair, Caudalie va encore plus loin en associant au resvératrol l'acide hyaluronique micro et déposer ainsi

un nouveau brevet. Le resvératrol est « un véritable trésor de jeunesse ». Comme nous l'avons déjà dit la vigne est une des premières espèces végétales sur terre, et elle est dotée d'une force incroyable, qui lui permet de résister aux attaques du froid, du vent, de la pluie ! Il faut savoir qu'un cep de vigne peut vivre 100 ans car la vigne a ce pouvoir de produire du resvératrol pour se défendre et se régénérer.

Une nouvelle découverte, en 2005, par le Professeur Vercauteren, a été inspirée d'une tradition ancestrale, qu'était l'utilisation, par les jeunes filles des vignobles français, de la sève des sarments de vigne, elles s'en enduisaient le visage et les mains pour atténuer leurs tâches et illuminer leur teint. C'est ainsi, qu'en étudiant la sève qui coule des sarments de vigne (« les pleurs ») et après plusieurs années de recherche, que le professeur réussit à identifier, isoler, extraire et stabiliser une molécule exclusive faisant l'objet d'un nouveau brevet. Cette molécule est la viniférine qui estompe les tâches et réveille l'éclat du teint.

Encore aujourd'hui, la marque ne cesse de se développer. Dernièrement en 2018, un nouveau brevet Vinergy a vu le jour avec la collaboration du Docteur David Sinclair de la Harvard Medical School à Boston, un as de la longévité. Cette nouvelle molécule contre le vieillissement cutané se retrouve dans le Sérum Premier Cru® de la marque [172].

✓ Les extraits de vigne et les ingrédients des produits de Caudalie

Le laboratoire Caudalie utilise des ingrédients exclusifs comme les polyphénols de la cuticule des pépins de raisins, la viniférine de la sève de vigne, l'eau de raisin bio, le resvératrol de sarments de vigne, la vinolevure extraite de la levure de vin, mais aussi des huiles végétales et des huiles essentielles, notamment l'huile de pépins de raisin, mais également huile de jojoba, amande douce, avocat, abricot, du beurre de karité, des cires végétales, des huiles essentielles de rose, lavande, néroli etc ..., et des plantes et actifs bio-technologiques comme nous l'avons déjà dit le resvératrol, la viniférine, des polyphénols, des tanins, des raisins verts, du marc de raisin, mais aussi de la camomille, cassis, myrtille, argile rose, blanche, acide hyaluronique, vitamine E etc.

- L'eau végétale extraite des raisins est une eau nourricière gorgée de substances actives, elle est riche en oligo-éléments apaisants comme les eaux thermales : calcium, potassium, et contient également des sucres hydratants : saccharides, lui conférant ainsi des vertus hydratante et apaisante. Elle dynamise le système naturel d'irrigation de l'épiderme pour diffuser l'eau en continu et donc hydrate intensément la peau, et elle aide à limiter la déshydratation cutanée en agissant comme un patch végétal pour maintenir l'eau au cœur des cellules. Elle permet également de protéger les peaux sensibles en diminuant notamment les rougeurs cutanées. On retrouve en actif principal cette eau de raisin bio dans la gamme Vinosource®, mais également dans les d'autres collections.
- Les polyphénols d'extraits de pépins de raisin utilisés depuis plus de 20 ans chez Caudalie servent de bouclier anti-oxydant pour défendre la peau de ces agressions. Ils permettent de protéger la peau de l'oxydation, qui est responsable de 4 rides sur 5, et elle est préservée en acide hyaluronique, un agent repulpant naturel. Comme nous l'avons vu la peau subit quotidiennement des agressions tels que la pollution, le stress, le tabac etc ..., ces agressions génèrent des radicaux libres qui sont responsables de 80% des signes du vieillissement cutané.

- Le resvératrol extrait de sarments de vigne permet de raffermir la peau, en stimulant l'activité des protéines de jeunesse de celle-ci, de la resculpter en redessinant l'ovale du visage, en favorisant la production d'élastine et la synthèse de collagène, et de la lisser en augmentant la production naturelle d'acide hyaluronique. 1 tonne de sarments permet d'obtenir 5 kg de resvératrol stabilisé. Le resvératrol est l'actif « star » de la gamme Resveratrol[lift][®] de Caudalie, nouveau brevet anti-vieillessement en collaboration avec le Docteur David Sinclair de la Harvard Medical School.
- La viniférine extraite de la sève des sarments de vigne permet de prévenir l'apparition des tâches en contrôlant la tyrosinase, enzyme responsable de la surproduction de mélanine, mais elle permet aussi de corriger celles déjà existantes toujours en régulant la production de mélanine et, elle illumine et unifie le teint pour une peau plus éclatante. La viniférine pulvérise des records d'efficacité contre les tâches, elle est 62 fois plus efficace que la vitamine C. Elle est à l'origine de la création du sérum Vinoperfect[®], un best-seller de la gamme partout dans le monde.
- La vinolevure, extraite de la paroi de la levure de vin, a des propriétés hydratantes et fortifiantes. Elle serait capable de retenir jusqu'à cent fois son volume en eau, ce qui évite la déshydratation, et renforce aussi les défenses immunitaires de la peau.
- L'huile de pépins de raisin qui est un excellent anti-oxydant qui régénère, hydrate et nourrit la peau. On la retrouve dans les soins spa vinothérapie de Caudalie, et également dans l'huile sèche, concentré minceur de Caudalie et dans les compléments alimentaires Vinexpert[®]. (voir paragraphe 5.2.3. la vigne et compléments alimentaires anti-âge) [173], [174].

✓ La vinothérapie

La vinothérapie conjugue des actifs naturels issus de la vigne et du raisin à des rituels de soins, prodiguant ainsi des soins uniques au monde. C'est en 1999, que Caudalie crée le premier Spa Vinothérapie. Cette naissance vient de la découverte d'une source d'eau chaude à plus de 540 mètres sous terre, dans le domaine du Château Smith Haut Lafitte, de plus, le couple ayant toujours eu l'envie de créer un lieu unique de bien-être, cette source s'est alors imposée à eux !

Ces soins « uniques au monde », aux bénéfices visibles « immédiatement », selon la marque, allient les vertus d'une eau de source naturellement chaude, riche en minéraux et oligo-éléments, aux plus récentes découvertes scientifiques sur les bienfaits de la vigne et du raisin. Caudalie exploite ainsi, l'huile des pépins de raisin, le jus, les marcs etc ..., pour réaliser des massages, des enveloppements, des bains, des gommages, dans le but de détendre, retrouver de l'éclat, du tonus et limiter les marques de l'âge de la peau. De plus, elle a une grande expertise des huiles de beauté extraites de fruits, de fleurs ou de plantes.

5.2.3 La vigne et les compléments alimentaires anti-âge

A côté des produits cosmétiques anti-âge, il y a le marché des compléments alimentaires anti-âge qui viennent compléter l'action de ces produits cosmétiques. Ce

sont des compléments alimentaires antioxydants, permettant de remédier au vieillissement cellulaire prématuré.

Des molécules extraites de la vigne se retrouvent dans la composition de ces compléments alimentaires, notamment le resvératrol, mais aussi les polyphénols des extraits de pépins de raisin. Ils pourront ainsi avoir une action contre le vieillissement, au niveau de la peau mais également sur d'autres cellules qui composent notre organisme. Ils favorisent la microcirculation, préservent le bien-être circulatoire et renforcent les vaisseaux. Les OPC anti-oxydants protègent les yeux des rayons Ultra-Violets.

Ces composés stimulent la microcirculation cutanée et redonnent de l'éclat à la peau, ils la protègent grâce à leur action antioxydante, et permettent de réhydrater la peau en stimulant la synthèse des lipides épidermiques.

Le laboratoire Caudalie a développé son propre complément alimentaire anti-âge, le Vinexpert®. Ces capsules vont agir au cœur du derme, les rides seront diminuées, la peau plus ferme et lisse, mieux hydratée et efficacement protégée des radicaux libres. Ils parlent d'une « jeunesse de l'intérieur » ! Ce complément est destiné à toutes les peaux dévitalisées, fatiguées, manquant d'éclat, avec rides et ridules, et présentant une sécheresse cutanée. Il possède dans sa formule un excellent anti-oxydant : l'huile de pépins de raisin, qui va permettre de régénérer et nourrir la peau ; du resvératrol qui aura, quant à lui, une action anti-ride et de fermeté ; de l'huile de bourrache pour améliorer la souplesse et l'élasticité de la peau et bien d'autres ingrédients.

D'autres laboratoires ont commercialisé leur complément alimentaire anti-âge contenant des composés issus de la vigne, par exemple :

- Laboratoire Pileje : Generactive Resveratrol +® ;
- Laboratoire Nutrixeal : OPC de raisin®, 95% d'OPC d'extrait de pépins de raisins ;
- Laboratoire Léro : Léro Derm®, extrait de pépins de raisins ;
- Laboratoire Vit'all+® : Pépin de raisin 150 mg, source d'oligo-procyanidines ;
- Laboratoire Solgar : Extrait de pépins de raisin 100 mg ;
- etc

5.2.4 Le fruit de la vigne et l'alimentation

✓ Le raisin : frais et sec

C'est bien entendu le fruit de la vigne que nous consommons, et cela depuis des milliers d'années. Le raisin peut se consommer frais, tel quel, comme raisin de table, appelé « raisin à dessert ». Il se présente aussi sous forme séchée, et peut être utilisé généralement dans l'alimentation, lors de l'élaboration de plats mijotés par exemple. Le séchage du raisin se réalisait le plus souvent à l'air libre, avec un temps de séchage pouvant varier de 5 à 30 jours selon les variétés et le climat. Mais il se pratique maintenant de plus en plus dans des séchoirs à convection d'air chaud, permettant d'avoir une meilleure hygiène, un contrôle plus précis de la température et du degré hygrométrique de l'air, et permettant un gain de temps considérable.

C'est l'un des fruits les plus riches d'un point de vu nutritionnel et très énergétique, souvent utiles lors d'exercice physique intense ou prolongé, mais aussi lors d'effort intellectuel.

✓ Le vin et jus de raisin

Depuis plusieurs années la production de jus de raisin ne cesse d'augmenter. C'est le deuxième produit de transformation du raisin après le vin. Son utilisation est

essentiellement alimentaire, mais des études sont en cours pour démontrer d'éventuelles actions, des anti-oxydants, sur les nausées et vomissements dus aux chimiothérapies, sur les dégénérescences neuronales.

Mais ce fruit va surtout avoir une valeur économique importante pour la confection de vins et alcools via la fermentation alcoolique du raisin frais ou du son jus. Parmi les espèces de *Vitis*, *Vitis vinifera* est actuellement la culture fruitière la plus cultivée dans le monde en raison de son utilisation dans la production de vin [49], [162].

✓ L'huile de pépin de raisin

Les pépins de raisin contiennent en général 15 à 18 % d'huile (de 8 à 20 % d'huile, aux extrêmes). Ils vont être, dans un premier temps, broyés à froid pour obtenir une sorte de farine, puis cette farine est agglomérée en petits bouchons ou pellets, pour en extraire l'huile, les pellets vont être arrosés d'un solvant, et pour finir il y aura séparation de l'huile et du solvant par distillation. L'huile obtenue est qualifiée d'huile brute. En effet, l'huile brute va être raffinée avant d'être consommable. Pour cela, il y aura un décirage de l'huile, c'est-à-dire qu'on la neutralise, on élimine les acides gras libres et les acides gras à point de fusion élevé ou cires, qui confèrent à l'huile un trouble à basse température. Puis on décolore l'huile et enfin on la désodorise. On obtient ainsi une huile à la saveur douce, qui est fluide et inodore. Il faut triturer environ 7 kg de pépins de raisin pour obtenir un litre d'huile.

L'huile de pépins de raisin est riche en composés phénoliques, en acides gras et en vitamines. Elle est riche notamment en oméga-6 c'est-à-dire en acides gras polyinsaturés indispensables à l'organisme, comme l'acide linoléique, en acide gras monoinsaturés comme l'acide oléique, en vitamine E (tocophérol), en flavonoïdes : quercétine, acides phénoliques : acide gallique, stilbènes : *trans-resvératrol*, tanins : proanthocyanidines, procyanidines (catéchine, épicatechine...), OPC etc. Elle est bien plus riche en vitamine E, qui est un très bon anti-oxydant, que l'huile de soja et l'huile d'olive.

Elle possède une importance économique pour l'industrie pharmaceutique et cosmétique comme nous l'avons vu, en effet elle est excellente pour la peau, elle peut s'appliquer en massage sur tout le corps, pour ses propriétés nutritives, apaisantes, hydratantes, protectrices et anti-oxydantes, permettant de lutter contre le vieillissement cutané. Mais elle prend également une place importante dans le secteur alimentaire, son utilisation dans les préparations culinaires a bien augmenté. Elle est utilisée comme huile culinaire dans l'assaisonnement des salades et en huile de cuisson. Son avantage est qu'elle ne dégage pas, lors de la cuisson, d'acroléine, qui est une molécule particulièrement irritante pour le tube digestif.

L'huile de pépins de raisin a des propriétés bénéfiques pour la santé qui sont principalement détectées par des études *in vitro*, telles que des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, cardioprotectrices, anti-microbiennes et anti-cancéreuses. La vitamine E, grâce à son activité anti-oxydante, a des propriétés antitumorales et neuroprotectrices, et c'est pour cette raison que l'utilisation de l'huile de pépins de raisin a été suggérée pour retarder le processus de vieillissement et prévenir l'apparition de certaines maladies chroniques. Elle s'opposerait également à la formation de lésions sur les parois des artères (plaque d'athérome) et abaisserait la cholestérolémie ainsi que la lipidémie.

Ses différentes propriétés testées par des études *in vitro* (différentes cellules incubées avec de l'huile de pépins de raisin), ont été étendues à des tests précliniques et cliniques, car même si les bienfaits des extraits de pépins de raisin sont reconnus, on ne sait, à l'heure d'aujourd'hui, que peu de choses sur l'utilisation des huiles de pépins de raisin dans la santé chez l'homme. De plus, dans les modèles animaux et chez

l'homme, les résultats peuvent parfois être contradictoires et différents de ceux obtenus dans les expériences *in vitro*.

En effet, il a été démontré chez un modèle murin, que les polyphénols présents dans les pépins de raisin étaient capables d'inhiber la libération d'acide arachidonique (AA). Cependant, les acides gras polyinsaturés, tel que l'acide linoléique contenu en grande quantité dans l'huile de pépins de raisin, peuvent être convertis en acide arachidonique et entraîner un excès de celui-ci. Cette grande quantité d'AA dans l'organisme provoque des situations : pro-thrombotique, car il contribue à la formation de thrombus et athérome, pro-inflammatoire et pro-oxydante dû à la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines (médiateurs de l'inflammation). Il y a donc un effet délétère dû aux acides gras polyinsaturés de l'huile de pépins de raisin sur les organismes murins. Cependant, d'autres études chez les rats, ont montré que l'huile de pépins de raisin avait un effet neuroprotecteur grâce à son pouvoir d'éliminer les radicaux libres et de supprimer l'inflammation, et un effet protecteur sur les lésions hépatiques aiguës grâce à ses propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-apoptotiques. Nous voyons donc que les études peuvent se contredire sur les effets bénéfiques ou non de cette huile.

Chez l'homme, une étude a été réalisée pour évaluer les effets de la consommation d'huile de pépins de raisin sur l'inflammation et la résistance à l'insuline. Les deux groupes étudiés étaient sous un régime amaigrissant, l'un sous consommation d'huile de pépins de raisin, l'autre d'huile de tournesol. Les médiateurs de l'inflammation étaient diminués dans le groupe des huiles de pépins de raisin, et également l'agrégation plaquettaire. Il a été aussi observé une augmentation du HDL-Cholestérol et une diminution du LDL-Cholestérol. Mais les mêmes résultats n'ont pas été retrouvés chez les modèles animaux. Cela prouve bien qu'il est nécessaire d'avoir des essais cliniques bien conçus pour pouvoir évaluer les effets de l'huile de pépins de raisin sur le profil lipidique chez l'homme. De plus, pour le moment la plupart des études cliniques ont été réalisées sur des échantillons de petite taille, il faut donc être prudent sur l'interprétation des résultats.

Il est donc à ce jour encore trop tôt pour trancher sur l'efficacité sur la santé de l'huile de pépins de raisin chez l'homme, malgré le fait que les preuves *in vivo*, et surtout *in vitro*, suggèrent des effets cardioprotecteurs et anticancéreux. Par ailleurs, les quantités de constituants de cette huile, ayant des propriétés cardioprotectrices, des activités anti-inflammatoires et anti-cancéreuses, sont petites et nécessitent une consommation d'une grande quantité d'huile pour atteindre les effets bénéfiques convoités, or une consommation excessive d'huile entraînerait des effets délétères par leur richesse en acides gras polyinsaturés [159], [175].

Conclusion

Depuis des millénaires, la médecine et la pharmacie ont su tirer profit d'une des plus anciennes plantes présente sur terre : la vigne. C'est l'une des cultures les plus importantes au monde et elle a une valeur profondément enracinée dans la culture humaine. Utilisée depuis toujours en phytothérapie, notamment dans l'insuffisance veineuse, elle n'a cessé depuis de révéler de nombreuses autres vertus. Cela fait quelques décennies que l'utilisation de la vigne, de son fruit et ses composants, sous quelques formes que ce soit, attire de nombreux chercheurs et amène à de multiples interrogations. L'une des plus importantes a été le « French paradox », qui a permis de faire le lien entre le vin, et *in fine* les composants du raisin, et les maladies cardiovasculaires. Bien que ce paradoxe soit à ce jour controversé, il a permis de soulever et ouvrir la porte à de nombreuses recherches sur les composés phénoliques et aujourd'hui encore de nombreuses études voient le jour, notamment dans le domaine de la cancérologie, les maladies neurodégénératives, cardiovasculaires etc.

Ces polyphénols présents dans la vigne et le raisin, et notamment le resvératrol, ont de nombreuses activités bénéfiques pour la santé qui ont été mises en avant. Depuis le début des années 90, le resvératrol a suscité beaucoup d'intérêt et de nombreuses recherches ont vu le jour. Cependant avant d'imaginer un avenir en tant que médicament pour le resvératrol il reste un long chemin à parcourir. En effet, des essais cliniques doivent être réalisés en plus grand nombre, ainsi que plus d'études concernant sa biodisponibilité, sa toxicité, la dose nécessaire pour exercer ses effets biologiques sur la santé. De nombreuses questions subsistent sur le resvératrol comme : serait-il intéressant de tirer parti de ses métabolites, peut-être actifs, étant donné que le resvératrol se métabolise rapidement ? Ou faudrait-il envisager des stratégies pour obtenir de nouvelles formulations pour le protéger et le stabiliser ? Mais encore, quel serait les effets à long terme de l'administration de resvératrol à des doses supérieures aux sources alimentaires ? Qu'en est-il de sa toxicité ? Y'aurait-il une différence entre dose préventive et thérapeutique ? Le resvératrol n'est ainsi pas encore prêt d'être un médicament malgré ses vertus santé prometteuses déjà connues. Cependant à l'heure actuelle il est déjà commercialisé sous différentes formes, notamment en compléments alimentaires et en cosmétique. Malgré la grande quantité de recherches menées sur la phytochimie de la vigne, il reste encore beaucoup à faire dans ce domaine.

L'utilisation de cette plante à l'officine perdure, et n'est pas prête à disparaître, étant donné la voie d'avenir que ses composants lui prodiguent. De plus, notre époque est marquée par la quête d'une vie plus saine et du recours à des produits plus naturels. Nous avons vu par exemple en cosmétique, le laboratoire Caudalie qui a su tirer les bénéfices de produits naturels : « la vigne est un trésor de bienfaits et de richesse inépuisables ».

De ce fait, un spa de Vinothérapie chez Caudalie, un verre de vin rouge à l'apéritif, même si ces éléments ne permettent d'être qu'en contact d'une faible quantité de composés phénoliques bénéfiques pour la santé, nous ne devrions pas nous en priver ! Mais toujours avec modération bien sûr !

« Qui aime le vin aime la vie ! »

« La tendance actuelle est de trouver des arguments santé pour des produits alimentaires inutiles à notre équilibre mais qui sont agréables. Arrêtons de chercher des justifications scientifiques à leur consommation. Savourons-les plutôt sans arrière-pensée, mais avec modération ! »

Docteur Laurent Chevallier, nutritionniste à Montpellier

« A votre santé » : l'expression vient de cette longue histoire médicinale du vin et le fait de trinquer avec le breuvage tiré d'un même flacon étant, dans les temps reculés, une garantie qu'il ne contenait pas de poison !

Liste des figures

Figure 1: L'apparition du vin.....	12
Figure 2 : La cueillette du raisin (tombe de Nakht à Thèbes)	13
Figure 3 : Feuille fossilisée de vigne sauvage	15
Figure 4 : Schéma des différentes parties de la plante - Cep de Vigne	24
Figure 5 : Planche botanique de <i>Vitis vinifera</i> L.	24
Figure 6 : Cep et sarments de vigne	25
Figure 7 : Feuille de vigne	26
Figure 8 : Photographies et schéma d'une fleur de vigne et vigne en fleurs	27
Figure 9 : Dessins et coupes d'une baie de raisin et son pépin	29
Figure 10 : Cycle de développement de la vigne	29
Figure 11: Les stades phénologiques de la vigne d'après Baggiolini (1952) et Eichhorn et Lorentz (1977).....	31
Figure 12 : Squelette de base des flavonoïdes au sens large et flavone.....	41
Figure 13 : Structures chimiques des principaux flavonols aglycones présents dans le raisin (substitution du cycle B).....	42
Figure 14 : Structure chimique du cation flavylum	42
Figure 15 : Structures chimiques des principaux anthocyanidols chez <i>Vitis</i> (substitution du cycle B)	43
Figure 16: Structures chimiques de l'acide gallique et de l'acide hexahydroxydiphénique.....	44
Figure 17: Structure chimique de base des flavan-3-ols.....	44
Figure 18 : Structures chimiques de la (+)-catéchine et de l'(-)-épicatéchine	45
Figure 19: Structures chimiques d'un dimère procyanidol (liaison C4-C8) (B-4) et d'un polymère de flavanols n unités d'extension.....	45
Figure 20 : Structures chimiques de l'épicatéchine gallate, l'épigallocatechine gallate et l'épigallocatechine	45
Figure 21: Structures chimiques de quelques acides hydroxybenzoïques	46
Figure 22 : Structures chimiques de quelques acides hydroxycinnamiques	47
Figure 23 : Formule de l'acide tartrique et structure chimique de l'acide caftarique ..	47
Figure 24 : Structures chimiques des stilbènes les plus abondants dans le raisin : resvératrol, picéide et ϵ -viniférine	48
Figure 25 : Structures chimiques des deux isomères du resvératrol et de son dérivé glycosylé	59
Figure 26 : Photographies de <i>Veratrum album</i> var. <i>grandiflorum</i> et <i>Polygonum cuspidatum</i>	60
Figure 27 : Cibles moléculaires du resvératrol : en tant qu'agent pharmacologique, le resvératrol a un large spectre de cibles	61
Figure 28 : Espèces radicalaires de l'oxygène (ERO).....	62
Figure 29 : Effet du resvératrol et de la catéchine sur les taux de survie des cellules <i>S. cerevisiae</i> de type BY4741 (WT) stressées avec du CCl ₄ (A), du H ₂ O ₂ (B), du CdSO ₄ (C) [adaptée de Dani et al.].....	66
Figure 30 : Mode d'activation de NF- κ B.....	70
Figure 31 : Pouvoir inhibiteur du trans-resvératrol sur les cytokines pro-inflammatoires induites par le lipopolysaccharide (LPS) dans le sang de rats	72
Figure 32 : Mécanismes par lesquels le resvératrol pourrait mimer la restriction calorique.....	76
Figure 33 : Principales cibles et rôles dans les fonctions cellulaires de SIRT 1 [adaptée de Chung S. et al.].....	77
Figure 34 : Structure de la paroi artérielle et schéma d'artère saine et d'artère avec plaque d'athérome.....	80

Figure 35 : Effet du resvératrol sur l'expression de l'ARNm (A) et de la protéine eNOS (B) et sur l'activité du promoteur eNOS (C) sur des cellules endothéliales humaines de veine ombilicale	83
Figure 36 : Résultats de l'expérience : Effets du resvératrol sur : - A gauche : les taux plasmatiques de LDH (A) et de CK (B) à la fin de la période I/R - A droite : la taille de l'infarctus du myocarde : (A) Ratio de la zone à risque sur le ventricule total ; (B) Rapport entre la taille de l'infarctus et la zone à risque.....	85
Figure 37 : Circulation veineuse du membre inférieur.....	96
Figure 38 : Comparaison circulation veineuse anormale et saine, et mécanisme du retour veineux à la marche.....	97

Bibliographie

- [1] « Néolithique - Introduction - Frise chronologique histoire du vin - Inrap ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.inrap.fr/dossiers/Archeologie-du-Vin/Histoire-du-vin/Du-vin-des-le-VIe-millenaire-avant-notre-ere>.
- [2] « Histoire de la vigne et du vin : les origines ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.histoire-pour-tous.fr/dossiers/5155-histoire-de-la-vigne-et-du-vin-les-origines.html>.
- [3] M. Vauche, « Les bienfaits du vin rouge sur la santé et l'avenir du resvératrol en tant que médicament », Thèse d'exercice, Université Grenoble Alpes, France, 2016.
- [4] J.-R. Pitte, *Aux sources du vin et de l'ivresse*. 2013.
- [5] F. Bouquet, « Propriétés pharmacologiques de la vigne rouge », Thèse d'exercice, Université Lille, France, 2010.
- [6] « Histoire de la vigne depuis l'origine ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vignobletiquette.com/apprendrelevin/histoiredela%20vigne.html>.
- [7] « LE VIN EN ÉGYPTÉ ANTIQUE ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.passion-egyptienne.fr/Pages%20de%20cadres/page%20vin%20egypte.htm>.
- [8] « Chiffres clés | CNIV ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.intervin.fr/etudes-et-economie-de-la-filiere/chiffres-cles>.
- [9] par Infodujour, « La Chine, premier pays producteur de raisin au monde ! », *Infodujour.fr*, 26-oct-2016. .
- [10] K. Chira, J.-H. Suh, C. Saucier, et P.-L. Teissèdre, « Les polyphénols du raisin », *Phytothérapie*, vol. 6, n° 2, p. 75-82, avr. 2008.
- [11] E. Demelin, « Le raisin et ses applications thérapeutiques », Thèse d'exercice, Université de Limoges. Faculté de médecine et de pharmacie, France, 2012.
- [12] Cathiard-Thomas M., Pezard C., *La santé par le raisin et la vinothérapie : prévention des cancers et des affections cardiovasculaires, soins anti-âge et minceur*. Librairie de Médecis, 1998.
- [13] Garrier G., *Histoire sociale et culturelle du vin*, Larousse. 2008.
- [14] « Le Vin et la médecine / Revue Le Rouge & le Blanc », *France Culture*. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.franceculture.fr/emissions/lessai-et-la-revue-du-jour-14-15/le-vin-et-la-medecine-revue-le-rouge-le-blanc>.
- [15] Guigui P., Brissaud S., *Une autre histoire du vin*, Apogee. 2018.
- [16] M. Lagrange, *Le vin et la médecine : à l'usage des bons vivants et des médecins*. Féret, 2004.
- [17] « Histoire de la vigne et du vin : le XIXe siècle en France (1/2) ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.histoire-pour-tous.fr/histoire-de-france/4943-histoire-de-la-vigne-et-du-vin-le-xixe-siecle-en-france-12.html>.
- [18] Actimage, « Appellation d'origine protégée - Appellation d'origine contrôlée », *INAO*. [En ligne]. Disponible sur: [/Les-signes-officiels-de-la-qualite-et-de-l-origine-siqo/appellation-d-origine-protgee-appellation-d-origine-controlee](https://www.inao.fr/les-signes-officiels-de-la-qualite-et-de-l-origine-siqo/appellation-d-origine-protgee-appellation-d-origine-controlee).
- [19] « Vin et divin: la place du vin dans les religions du Livre par la Cité des Civilisations du Vin », *Vin et Société*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.vinetsociete.fr/node/555>.
- [20] Johnson H, *Une histoire mondiale du vin de l'antiquité à nos jours*. Hachette, 1990.
- [21] S. Renaud et M. de Lorgeril, « Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease », *The Lancet*, vol. 339, n° 8808, p. 1523-1526, juin 1992.
- [22] N. E. Allen *et al.*, « Moderate Alcohol Intake and Cancer Incidence in Women », *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 101, n° 5, p. 296-305, mars 2009.
- [23] D. Vauzour, A. Rodriguez-Mateos, G. Corona, M. J. Oruna-Concha, et J. P. E. Spencer, « Polyphenols and Human Health: Prevention of Disease and Mechanisms of Action », *Nutrients*, vol. 2, n° 11, p. 1106-1131, nov. 2010.

- [24] E. Universalis, « ANGIOSPERMES », *Encyclopædia Universalis*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.universalis.fr/encyclopedie/angiospermes/>.
- [25] The Angiosperm Phylogeny Group, « An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV », *Bot. J. Linn. Soc.*, vol. 181, n° 1, p. 1-20, mai 2016.
- [26] « FranceAgriMer - De la vigne au vin ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.franceagrimer.fr/filiere-vin-et-cidriculture/Vin/La-filiere-en-bref/Mieux-connaître-le-vin/De-la-vigne-au-vin>.
- [27] C. Rivière, A. D. Pawlus, et J.-M. Mérillon, « Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae », *Nat. Prod. Rep.*, vol. 29, n° 11, p. 1317-1333, oct. 2012.
- [28] L. Levadoux, *La vigne et sa culture*, 1ère édition. Presses Universitaires de France, 1961.
- [29] F. Dupont, J.-L. Guignard, et J.-M. Pelt, *Botanique: les familles de plantes*. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson, 2015.
- [30] « Le cep de vigne, porte-greffe du cépage ». [En ligne]. Disponible sur: <http://closlassay.free.fr/pages/cep.htm>.
- [31] Botineau M., *Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs*, Lavoisier. 2010.
- [32] Jeanmonod D. ; Figeat M. ; Spichiger R., *Botanique systématique avec une introduction aux grands groupes de champignons*, 4ème édition. PPUR, 2016.
- [33] Retourner D., *La vigne*, Rustica. 2010.
- [34] Girre L., *Les plantes et les médicaments*. Delachaux et Niestlé, 2006.
- [35] « Características botánicas - lavid - es ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.lavid.eu/index.php/caracteristicas-botanicas.html>.
- [36] « règne végétal > vigne > cep de vigne image - Dictionnaire Visuel ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/regne-vegetal/vigne/cep-de-vigne.php>.
- [37] « règne végétal > vigne > feuille de vigne image - Dictionnaire Visuel ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ikonet.com/fr/ledictionnairevisuel/regne-vegetal/vigne/feuille-de-vigne.php>.
- [38] Coste H., *Flore descriptive et illustrée de la France*. Paris: Albert Blanchard librairie scientifique et technique, 2006.
- [39] « La reproduction sexuée et la nutrition de la vigne », *Travaux pédagogiques histoire-geo-svt*, 13-juin-2018. .
- [40] Deloire A., « Fiche anatomie du raisin ». 05-déc-2007.
- [41] Ecole du vin muscadelle, « Les différents constituants du raisin et du vin ». Isabelle Roberty.
- [42] Compant S. ; Bertoni G., « Biologie et physiologie de la vigne ». INP - ENSAT École Nationale Supérieure Agronomique de Toulouse.
- [43] B. Bloesch, « Stades phénologiques repères de la vigne », vol. 40, p. 4, 2008.
- [44] « STADES PHENOLOGIQUES DE LA VIGNE », *IFV Occitanie*. .
- [45] Huglin P. ; Schneider C., *Biologie et écologie de la vigne*, 2ème édition. Paris: Lavoisier Tec & Doc, 1998.
- [46] Blouin J. ; Guimberteau G., *Maturation et maturité des raisins*. Bordeaux: Féret, 2000.
- [47] Ollat N. ; Diakou-Verdin P. ; Carde JP. ; Barrieu F. ; Gaudillère JP. ; Moing A., « Grape berry development : a review », 2002.
- [48] Coombe BG., « Research on Development and Ripening of the Grape Berry », vol. 43, n° 1, 1992.
- [49] K. Ali, F. Maltese, Y. H. Choi, et R. Verpoorte, « Metabolic constituents of grapevine and grape-derived products », *Phytochem. Rev.*, vol. 9, n° 3, p. 357-378, sept. 2010.
- [50] Vigor C. ; Crauste C. ; Vercauteren J., « Vin blanc et santé. Un vin qui n'a pas « à rougir » de sa couleur ». ibmm université montpellier, 2013.

- [51] Carles J., *La Chimie du vin*. Paris, France: PUF, 1977.
- [52] Bruneton J., *Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales*, 4eme édition. Lavoisier Tec & Doc, 2009.
- [53] A. Escarpa et M. C. Gonzalez, « An Overview of Analytical Chemistry of Phenolic Compounds in Foods », *Crit. Rev. Anal. Chem.*, vol. 31, n° 2, p. 57-139, avr. 2001.
- [54] Sarni-Manchado P. ; Cheynier V., *Les polyphénols en agroalimentaire*. Lavoisier Tec & Doc, 2005.
- [55] N. Balasundram, K. Sundram, et S. Samman, « Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses », *Food Chem.*, vol. 99, n° 1, p. 191-203, janv. 2006.
- [56] F. Fang, J.-M. Li, Q.-H. Pan, et W.-D. Huang, « Determination of red wine flavonoids by HPLC and effect of aging », *Food Chem.*, vol. 101, n° 1, p. 428-433, janv. 2007.
- [57] M. D'Archivio, C. Filesi, R. D. Benedetto, R. Gargiulo, C. Giovannini, et R. Masella, « Polyphenols, dietary sources and bioavailability », p. 14.
- [58] K. E. Heim, A. R. Tagliaferro, et D. J. Bobilya, « Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships », *J. Nutr. Biochem.*, vol. 13, n° 10, p. 572-584, oct. 2002.
- [59] C. Perret et R. Tabacchi, « Analyse de tannins inhibiteurs de la stilbène oxydase produite par *Botrytis cinerea* Pers.: Fr », 2001.
- [60] K. Amrani Joutei, « Localisation des anthocyanes et des tanins dans le raisin : étude de leur extractibilité », thesis, Bordeaux 2, 1993.
- [61] « theses.fr – BENOIT LABARBE , Le potentiel polyphénolique de la grappe de vitis vinifera var. Gamay noir et son devenir en vinification beaujolaise ». [En ligne]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2000ENSA0015>.
- [62] L. Frémont, « Biological effects of resveratrol », *Life Sci.*, vol. 66, n° 8, p. 663-673, janv. 2000.
- [63] Lefief-Delcourt A., *Le raisin malin*. Leduc.S, 2010.
- [64] D. W. de Lange, « From red wine to polyphenols and back: A journey through the history of the French Paradox », *Thromb. Res.*, vol. 119, n° 4, p. 403-406, janv. 2007.
- [65] L. L. Stanley et M. J. Patricia Mazier, « Potential explanations for the French paradox », *Nutr. Res.*, vol. 19, n° 1, p. 3-15, janv. 1999.
- [66] *World health statistics annual 1989 = Annuaire de statistiques sanitaires mondiales 1989*. Genève: World Health Organization, 1989.
- [67] H. Tunstall-Pedoe *et al.*, « Estimation of contribution of changes in coronary care to improving survival, event rates, and coronary heart disease mortality across the WHO MONICA Project populations », *The Lancet*, vol. 355, n° 9205, p. 688-700, févr. 2000.
- [68] WHO MONICA Project Principal Investigators, « The world health organization monica project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): A major international collaboration », *J. Clin. Epidemiol.*, vol. 41, n° 2, p. 105-114, janv. 1988.
- [69] P. Ducimetière, « La fréquence de la maladie coronaire en France et le "paradoxe français". », *médecine/sciences*, vol. 16, n° 10, p. 1040, 2000.
- [70] « About the Seven Countries Study », *Seven Countries Study | The first study to relate diet with cardiovascular disease*. .
- [71] A. S. S. Leger, A. L. Cochrane, et F. Moore, « FACTORS ASSOCIATED WITH CARDIAC MORTALITY IN DEVELOPED COUNTRIES WITH PARTICULAR REFERENCE TO THE CONSUMPTION OF WINE », *The Lancet*, vol. 313, n° 8124, p. 1017-1020, mai 1979.
- [72] Université de Californie, Davis - P.L. TEISSEDE, A.L. WATERHOUSE, R.L. WALZEM, B. GERMAN, E.N. FRANKEL, A.J. CLIFFORD, « Composés phénoliques du raisin et du vin et santé. » 1995.
- [73] A. Furiga, A. Lonvaud-Funel, et C. Badet, « In vitro study of antioxidant capacity and antibacterial activity on oral anaerobes of a grape seed extract », *Food Chem.*, vol. 113, n° 4, p. 1037-1040, avr. 2009.

- [74] M. Jang *et al.*, « Cancer Chemopreventive Activity of Resveratrol, a Natural Product Derived from Grapes », *Science*, vol. 275, n° 5297, p. 218-220, janv. 1997.
- [75] R. D. Semba *et al.*, « Resveratrol Levels and All-Cause Mortality in Older Community-Dwelling Adults », *JAMA Intern. Med.*, vol. 174, n° 7, p. 1077-1084, juill. 2014.
- [76] « Vin rouge : les bienfaits du resvératrol mis en doute », 16-mai-2014. [En ligne]. Disponible sur: <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/05/16/22355-vin-rouge-bienfaits-resveratrol-mis-doute>.
- [77] Service médico-scientifique Pileje, « Le resvératrol, le polyphénol aux propriétés santé prometteuses ». .
- [78] J. Burns, T. Yokota, H. Ashihara, M. E. J. Lean, et A. Crozier, « Plant Foods and Herbal Sources of Resveratrol », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, n° 11, p. 3337-3340, mai 2002.
- [79] « Resvératrol - Société Chimique de France ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.societechimiquedefrance.fr/resveratrol.html>.
- [80] M. Adrian, P. Jeandet, J. Veneau, L. A. Weston, et R. Bessis, « Biological Activity of Resveratrol, a Stilbenic Compound from Grapevines, Against Botrytis cinerea, the Causal Agent for Gray Mold », *J. Chem. Ecol.*, vol. 23, n° 7, p. 1689-1702, juill. 1997.
- [81] P. Jeandet, A.-C. Douillet-Breuil, R. Bessis, S. Debord, M. Sbaghi, et M. Adrian, « Phytoalexins from the Vitaceae: Biosynthesis, Phytoalexin Gene Expression in Transgenic Plants, Antifungal Activity, and Metabolism », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 50, n° 10, p. 2731-2741, mai 2002.
- [82] « Encyclopedia of Life ». [En ligne]. Disponible sur: <https://eol.org/pages/1083440/details>.
- [83] « Fichier:Reynoutria japonica 001.jpg », *Wikipédia*. .
- [84] S. Mukherjee, J. I. Dudley, et D. K. Das, « Dose-Dependency of Resveratrol in Providing Health Benefits », *Dose-Response*, vol. 8, n° 4, p. dose-response.0, oct. 2010.
- [85] J. O. Defraigne et J. Pincemail, « STRESS OXYDANT ET ANTIOXYDANTS », *Rev Med Liège*, p. 10, 2008.
- [86] H. Sies, « Oxidative stress: oxidants and antioxidants », *Exp. Physiol.*, vol. 82, n° 2, p. 291-295, mars 1997.
- [87] J. Pincemail, K. Bonjean, K. Cayeux, et J.-O. Defraigne, « Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante », *Nutr. Clin. Métabolisme*, vol. 16, n° 4, p. 233-239, déc. 2002.
- [88] M. Funck, « Cours n°8 : Introduction aux radicaux libres et espèces réactives de l'oxygène », p. 10.
- [89] L. Gil del Valle, « Oxidative stress in aging: Theoretical outcomes and clinical evidences in humans », *Biomed. Aging Pathol.*, vol. 1, n° 1, p. 1-7, janv. 2011.
- [90] R. Barouki, « Stress oxydant et vieillissement », *médecine/sciences*, vol. 22, n° 3, p. 266-272, mars 2006.
- [91] A. Csiszar *et al.*, « Resveratrol induces mitochondrial biogenesis in endothelial cells », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 297, n° 1, p. H13-H20, juill. 2009.
- [92] Z. Ungvari *et al.*, « Resveratrol attenuates mitochondrial oxidative stress in coronary arterial endothelial cells », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 297, n° 5, p. H1876-H1881, nov. 2009.
- [93] T. Hennebelle, S. Sahpaz, et F. Bailleul, « Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif », *Phytotherapie*, vol. 2, n° 1, p. 3-6, janv. 2004.
- [94] C. Dani, D. Bonatto, M. Salvador, M. D. Pereira, J. A. P. Henriques, et E. Eleutherio, « Antioxidant Protection of Resveratrol and Catechin in *Saccharomyces cerevisiae* », *J. Agric. Food Chem.*, vol. 56, n° 11, p. 4268-4272, juin 2008.
- [95] « RÉACTION INFLAMMATOIRE, Cinq millénaires de connaissances sur l'inflammation - Encyclopædia Universalis ». [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.universalis.fr/encyclopedie/reaction-inflammatoire/1-cinq-millennaires-de-connaissances-sur-l-inflammation/>.

[96] H. L. Pahl, « Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors », p. 14.

[97] « Fig. 2 Schematic NF- κ B pathway (modified from ref. 40). NF- κ B dimers:... », *ResearchGate*. [En ligne]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Schematic-NF-kB-pathway-modified-from-ref-40-NF-kB-dimers-composed-of-p65-and-p50_fig2_259988389.

[98] L. M. Szewczuk, L. Forti, L. A. Stivala, et T. M. Penning, « Resveratrol is a Peroxidase-mediated Inactivator of COX-1 but Not COX-2 A MECHANISTIC APPROACH TO THE DESIGN OF COX-1 SELECTIVE AGENTS », *J. Biol. Chem.*, vol. 279, n° 21, p. 22727-22737, mai 2004.

[99] K. Subbaramaiah *et al.*, « Resveratrol Inhibits Cyclooxygenase-2 Transcription and Activity in Phorbol Ester-treated Human Mammary Epithelial Cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 273, n° 34, p. 21875-21882, août 1998.

[100] N. Latruffe *et al.*, « Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation: MicroRNA-dependent anti-inflammatory effect of resveratrol », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1348, n° 1, p. 97-106, août 2015.

[101] J.-F. Marier, K. Chen, P. Prince, G. Scott, J. R. E. del Castillo, et P. Vachon, « Production of ex vivo lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α , interleukin-1 β , and interleukin-6 is suppressed by trans-resveratrol in a concentration-dependent manner », *Can. J. Vet. Res.*, vol. 69, n° 2, p. 151-154, avr. 2005.

[102] E. Tili *et al.*, « Resveratrol modulates the levels of microRNAs targeting genes encoding tumor-suppressors and effectors of TGF β signaling pathway in SW480 cells », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 80, n° 12, p. 2057-2065, déc. 2010.

[103] E. Tili *et al.*, « Resveratrol decreases the levels of miR-155 by upregulating miR-663, a microRNA targeting JunB and JunD », *Carcinogenesis*, vol. 31, n° 9, p. 1561-1566, sept. 2010.

[104] N. Elmali, O. Baysal, A. Harma, I. Esenkaya, et B. Mizrak, « Effects of Resveratrol in Inflammatory Arthritis », *Inflammation*, vol. 30, n° 1, p. 1-6, avr. 2007.

[105] J. Wang, J.-S. Gao, J.-W. Chen, F. Li, et J. Tian, « Effect of resveratrol on cartilage protection and apoptosis inhibition in experimental osteoarthritis of rabbit », *Rheumatol. Int.*, vol. 32, n° 6, p. 1541-1548, juin 2012.

[106] « Phytochemicals and age-related eye diseases | Nutrition Reviews | Oxford Academic ». [En ligne]. Disponible sur: <https://academic-oup-com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/nutritionreviews/article-abstract/66/8/465/1833110>.

[107] S. Doganay, M. Borazan, M. Iraz, et Y. Cigremis, « The Effect of Resveratrol in Experimental Cataract Model Formed by Sodium Selenite », *Curr. Eye Res.*, vol. 31, n° 2, p. 147-153, janv. 2006.

[108] K. Head, « Natural Therapies for Ocular Disorders Part Two: Cataracts and Glaucoma », *Alternative Medicine Review*, 01-avr-2001. [En ligne]. Disponible sur: <http://link.galegroup.com.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/doc/A74510830/AONE?sid=googlescholar>.

[109] B. Agarwal et J. A. Baur, « Resveratrol and life extension », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1215, n° 1, p. 138-143, 2011.

[110] J. G. Wood *et al.*, « Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans », *Nature*, vol. 430, n° 7000, p. 686-689, août 2004.

[111] S.-J. Park *et al.*, « Resveratrol Ameliorates Aging-Related Metabolic Phenotypes by Inhibiting cAMP Phosphodiesterases », *Cell*, vol. 148, n° 3, p. 421-433, févr. 2012.

[112] R. J. Colman *et al.*, « Caloric Restriction Delays Disease Onset and Mortality in Rhesus Monkeys », *Science*, vol. 325, n° 5937, p. 201-204, juill. 2009.

[113] K. G. Tanner, J. Landry, R. Sternglanz, et J. M. Denu, « Silent information regulator 2 family of NAD- dependent histoneprotein deacetylases generates a unique product, 1-O-acetyl-ADP-ribose », p. 5.

- [114] S. Chung, H. Yao, S. Caito, J. Hwang, G. Arunachalam, et I. Rahman, « Regulation of SIRT1 in cellular functions: Role of polyphenols », *Arch. Biochem. Biophys.*, vol. 501, n° 1, p. 79-90, sept. 2010.
- [115] B. L. Tang, « Sirt1's systemic protective roles and its promise as a target in antiaging medicine », *Transl. Res.*, vol. 157, n° 5, p. 276-284, mai 2011.
- [116] B. L. Tang, « Resveratrol is neuroprotective because it is not a direct activator of Sirt1—A hypothesis », *Brain Res. Bull.*, vol. 81, n° 4, p. 359-361, mars 2010.
- [117] Y. Hu, J. Liu, J. Wang, et Q. Liu, « The controversial links among calorie restriction, SIRT1, and resveratrol », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 51, n° 2, p. 250-256, juill. 2011.
- [118] M. Lagouge *et al.*, « Resveratrol Improves Mitochondrial Function and Protects against Metabolic Disease by Activating SIRT1 and PGC-1 α », *Cell*, vol. 127, n° 6, p. 1109-1122, déc. 2006.
- [119] J. A. Baur *et al.*, « Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet », *Nature*, vol. 444, n° 7117, p. 337-342, nov. 2006.
- [120] K. J. Pearson *et al.*, « Resveratrol Delays Age-Related Deterioration and Mimics Transcriptional Aspects of Dietary Restriction without Extending Life Span », *Cell Metab.*, vol. 8, n° 2, p. 157-168, août 2008.
- [121] Z. Ungvari *et al.*, « Resveratrol increases vascular oxidative stress resistance », *Am. J. Physiol.-Heart Circ. Physiol.*, vol. 292, n° 5, p. H2417-H2424, mai 2007.
- [122] C.-J. Chen, W. Yu, Y.-C. Fu, X. Wang, J.-L. Li, et W. Wang, « Resveratrol protects cardiomyocytes from hypoxia-induced apoptosis through the SIRT1–FoxO1 pathway », *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 378, n° 3, p. 389-393, janv. 2009.
- [123] G. Boily, « Sirt1-null mice develop tumors at normal rates but are poorly protected by resveratrol », p. 12.
- [124] « Artères des Membres », *Chirurgie Vasculaire De Savoie*. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.chirurgie-vasculaire-savoie.fr/les-interventions/art%C3%A8res-des-membres>.
- [125] Brousseau T., « Cours d'Enseignements Coordonnés - Nutrition et Maladies Métaboliques - Faculté de Pharmacie Lille ». 2013.
- [126] B. S. Wung, M. C. Hsu, C. C. Wu, et C. W. Hsieh, « Resveratrol suppresses IL-6-induced ICAM-1 gene expression in endothelial cells: Effects on the inhibition of STAT3 phosphorylation », *Life Sci.*, vol. 78, n° 4, p. 389-397, déc. 2005.
- [127] H. Ghanim *et al.*, « An Antiinflammatory and Reactive Oxygen Species Suppressive Effects of an Extract of Polygonum Cuspidatum Containing Resveratrol », *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 95, n° 9, p. E1-E8, sept. 2010.
- [128] M. Frombaum, S. Le Clanche, D. Bonnefont-Rousselot, et D. Borderie, « Antioxidant effects of resveratrol and other stilbene derivatives on oxidative stress and NO bioavailability: Potential benefits to cardiovascular diseases », *Biochimie*, vol. 94, n° 2, p. 269-276, févr. 2012.
- [129] T. Wallerath, H. Li, U. Gödtel-Ambrust, P. M. Schwarz, et U. Förstermann, « A blend of polyphenolic compounds explains the stimulatory effect of red wine on human endothelial NO synthase », *Nitric Oxide*, vol. 12, n° 2, p. 97-104, mars 2005.
- [130] P. Mukhopadhyay, S. Mukherjee, K. Ahsan, A. Bagchi, P. Pacher, et D. K. Das, « Restoration of Altered MicroRNA Expression in the Ischemic Heart with Resveratrol », *PLOS ONE*, vol. 5, n° 12, p. e15705, déc. 2010.
- [131] L.-M. Hung, M.-J. Su, et J.-K. Chen, « Resveratrol protects myocardial ischemia–reperfusion injury through both NO-dependent and NO-independent mechanisms », *Free Radic. Biol. Med.*, vol. 36, n° 6, p. 774-781, mars 2004.
- [132] F. Picard *et al.*, « Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR- γ », *Nature*, vol. 429, n° 6993, p. 771, juin 2004.
- [133] C. A. Baile *et al.*, « Effect of resveratrol on fat mobilization », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1215, n° 1, p. 40-47, 2011.

- [134] S. Rayalam, J.-Y. Yang, S. Ambati, M. A. Della-Fera, et C. A. Baile, « Resveratrol induces apoptosis and inhibits adipogenesis in 3T3-L1 adipocytes », *Phytother. Res.*, vol. 22, n° 10, p. 1367-1371, 2008.
- [135] L. Rivera, R. Morón, A. Zarzuelo, et M. Galisteo, « Long-term resveratrol administration reduces metabolic disturbances and lowers blood pressure in obese Zucker rats », *Biochem. Pharmacol.*, vol. 77, n° 6, p. 1053-1063, mars 2009.
- [136] S. Timmers *et al.*, « Calorie Restriction-like Effects of 30 Days of Resveratrol Supplementation on Energy Metabolism and Metabolic Profile in Obese Humans », *Cell Metab.*, vol. 14, n° 5, p. 612-622, nov. 2011.
- [137] A. Kennedy *et al.*, « Conjugated linoleic acid-mediated inflammation and insulin resistance in human adipocytes are attenuated by resveratrol », *J. Lipid Res.*, vol. 50, n° 2, p. 225-232, janv. 2009.
- [138] J. Ruivo, C. Francisco, R. Oliveira, et A. Figueiras, « The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems », p. 16.
- [139] P. Palsamy et S. Subramanian, « Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic β -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats », *J. Cell. Physiol.*, vol. 224, n° 2, p. 423-432, 2010.
- [140] H.-C. Su, L.-M. Hung, et J.-K. Chen, « Resveratrol, a red wine antioxidant, possesses an insulin-like effect in streptozotocin-induced diabetic rats », *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.*, vol. 290, n° 6, p. E1339-E1346, juin 2006.
- [141] J.-H. Lee *et al.*, « Overexpression of SIRT1 Protects Pancreatic β -Cells Against Cytokine Toxicity by Suppressing the Nuclear Factor- κ B Signaling Pathway », vol. 58, p. 8, 2009.
- [142] M. Manczak, T. S. Anekonda, E. Henson, B. S. Park, J. Quinn, et P. H. Reddy, « Mitochondria are a direct site of Ab accumulation in Alzheimer's disease neurons: implications for free radical generation and oxidative damage in disease progression », p. 13.
- [143] P. Marambaud, H. Zhao, et P. Davies, « Resveratrol Promotes Clearance of Alzheimer's Disease Amyloid- β Peptides », *J. Biol. Chem.*, vol. 280, n° 45, p. 37377-37382, nov. 2005.
- [144] S.-Y. Jeon *et al.*, « β -secretase (BACE1)-inhibiting stilbenoids from Smilax Rhizoma », *Phytomedicine*, vol. 14, n° 6, p. 403-408, juin 2007.
- [145] Y.-S. Han, W.-H. Zheng, S. Bastianetto, J.-G. Chabot, et R. Quirion, « Neuroprotective effects of resveratrol against β -amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C », *Br. J. Pharmacol.*, vol. 141, n° 6, p. 997-1005, 2004.
- [146] S. S. Karuppagounder, J. T. Pinto, H. Xu, H.-L. Chen, M. F. Beal, et G. E. Gibson, « Dietary supplementation with resveratrol reduces plaque pathology in a transgenic model of Alzheimer's disease », *Neurochem. Int.*, vol. 54, n° 2, p. 111-118, févr. 2009.
- [147] D. Delmas, P. Passilly-Degrace, B. Jannin, M. C. Malki, et N. Latruffe, « Resveratrol, a chemopreventive agent, disrupts the cell cycle control of human SW480 colorectal tumor cells », *Int. J. Mol. Med.*, vol. 10, n° 2, p. 193-199, août 2002.
- [148] C. E. Harper, B. B. Patel, J. Wang, A. Arabshahi, I. A. Eltoum, et C. A. Lamartiniere, « Resveratrol suppresses prostate cancer progression in transgenic mice », *Carcinogenesis*, vol. 28, n° 9, p. 1946-1953, sept. 2007.
- [149] S. C. Gupta, R. Kannappan, S. Reuter, J. H. Kim, et B. B. Aggarwal, « Chemosensitization of tumors by resveratrol », *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1215, n° 1, p. 150-160, 2011.
- [150] D. Colin *et al.*, « Effects of resveratrol analogs on cell cycle progression, cell cycle associated proteins and 5fluoro-uracil sensitivity in human derived colon cancer cells », *Int. J. Cancer*, vol. 124, n° 12, p. 2780-2788, 2009.

- [151] E. Pozo-Guisado *et al.*, « Resveratrol-induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells involves a caspase-independent mechanism with downregulation of Bcl-2 and NF- κ B », *Int. J. Cancer*, vol. 115, n° 1, p. 74-84, 2005.
- [152] D. Delmas *et al.*, « Resveratrol-induced Apoptosis Is Associated with Fas Redistribution in the Rafts and the Formation of a Death-inducing Signaling Complex in Colon Cancer Cells », *J. Biol. Chem.*, vol. 278, n° 42, p. 41482-41490, oct. 2003.
- [153] P. Liu *et al.*, « Resveratrol induces apoptosis of pancreatic cancers cells by inhibiting miR-21 regulation of BCL-2 expression », *Clin. Transl. Oncol.*, vol. 15, n° 9, p. 741-746, sept. 2013.
- [154] K. R. Patel *et al.*, « Clinical Pharmacology of Resveratrol and Its Metabolites in Colorectal Cancer Patients », *Cancer Res.*, vol. 70, n° 19, p. 7392-7399, oct. 2010.
- [155] H. M. Khandwala, I. E. McCutcheon, A. Flyvbjerg, et K. E. Friend, « The Effects of Insulin-Like Growth Factors on Tumorigenesis and Neoplastic Growth », *Endocr. Rev.*, vol. 21, n° 3, p. 215-244, juin 2000.
- [156] V. A. Brown *et al.*, « Repeat Dose Study of the Cancer Chemopreventive Agent Resveratrol in Healthy Volunteers: Safety, Pharmacokinetics, and Effect on the Insulin-like Growth Factor Axis », *Cancer Res.*, vol. 70, n° 22, p. 9003-9011, nov. 2010.
- [157] S. Sun, Y. Gao, X. Ling, et H. Lou, « The combination effects of phenolic compounds and fluconazole on the formation of ergosterol in *Candida albicans* determined by high-performance liquid chromatography/tandem mass spectrometry », *Anal. Biochem.*, vol. 336, n° 1, p. 39-45, janv. 2005.
- [158] C. Schriever, S. L. Pendland, et G. B. Mahady, « Red wine, resveratrol, *Chlamydia pneumoniae* and the French connection », *Atherosclerosis*, vol. 171, n° 2, p. 379-380, déc. 2003.
- [159] J. Garavaglia, M. M. Markoski, A. Oliveira, et A. Marcadenti, « Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health », *Nutr. Metab. Insights*, vol. 9, p. 59-64, août 2016.
- [160] V. Berardi, F. Ricci, M. Castelli, G. Galati, et G. Risuleo, « Resveratrol exhibits a strong cytotoxic activity in cultured cells and has an antiviral action against polyomavirus: potential clinical use », *J. Exp. Clin. Cancer Res.*, vol. 28, n° 1, p. 96, juill. 2009.
- [161] Valnet J., *La phytothérapie : se soigner par les plantes*, Le livre de poche. 2007.
- [162] Dorvault F., *L'officine*, 23ème édition. Vigot, 1996.
- [163] V. Battu, « Insuffisance veineuse : conseils et accompagnement du patient », *Actual. Pharm.*, vol. 56, n° 568, p. 55-58, sept. 2017.
- [164] « Qu'est-ce que l'insuffisance veineuse ? » [En ligne]. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Actualites/Dossiers/DossierComplexe.aspx?doc=tout-savoir-insuffisance-veineuse>.
- [165] Sigvaris, « Cours Diplôme Universitaire "Orthopédie - Petit Appareillage" Lille ». 2016.
- [166] « L'insuffisance veineuse chronique - Dr Bouaziz Nice », *David Bouaziz | Phébologie - Angiologie - Médecine esthétique*. .
- [167] « COMMENT ÇA MARCHE LA CIRCULATION VEINEUSE ? », *Dr Kahina Betroune*. .
- [168] M. Grandin, C. Merlet, A. Leroux, A. Launay, et S. Faure, « Prévention des complications de l'insuffisance veineuse », *Actual. Pharm.*, vol. 53, n° 534, p. 21-28, mars 2014.
- [169] B. Dréno, « Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 136, p. S247-S251, oct. 2009.
- [170] « Vieillesse cutané: Aspects cliniques, histologiques et physiopathologiques », *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 135, p. 157-161, févr. 2008.
- [171] T. Passeron et J.-P. Ortonne, « Le vieillissement cutané et sa prévention », *MISE AU POINT*, p. 9, 2003.

- [172] « CAUDALIE | Découvrez l’histoire de la marque - Caudalie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.caudalie.com/la-marque/notre-histoire.html>.
- [173] « Ingrédients - Caudalie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.caudalie.com/ingredients>.
- [174] « Collections - Caudalie ». [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.caudalie.com/collections.html>.
- [175] J.-C. Pierron, « L’huile de pépins de raisin en France et dans le monde », *OCL*, vol. 24, n° 5, p. D502, sept. 2017.

Université de Lille
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2018/2019

Nom : HANSSE GLUSZAK

Prénom : Justine

Titre de la thèse : Les vertus méconnues de la vigne et du raisin

Mots-clés : Vigne, *Vitis vinifera*, raisin, resvératrol, phytochimie, composés phénoliques, French paradox, activités biologiques, anti-oxydants, cardiovasculaires, usages à l'officine

Résumé : Depuis des millénaires, la médecine et la pharmacie ont su tirer profit d'une des plus anciennes plantes présente sur terre : la vigne. Utilisée depuis toujours en phytothérapie, notamment dans l'insuffisance veineuse, elle n'a cessé depuis de révéler de nombreuses autres vertus. La recherche biomédicale s'intéresse beaucoup à certaines substances contenues dans la vigne et dans ses produits dérivés, comme le vin, car elles pourraient avoir des effets bénéfiques sur la santé humaine. C'est le concept du « French paradox » qui a amené de nombreux chercheurs à s'intéresser à la relation entre les substances présentes dans le vin, et *in fine* les composants du raisin, et la potentielle diminution du risque de maladies cardiovasculaires. Bien que ce paradoxe soit à ce jour controversé, il a permis de soulever et ouvrir la porte à de nombreuses recherches sur les composés phénoliques. Ces polyphénols présents dans la vigne et le raisin, dont notamment le resvératrol, ont de nombreuses propriétés bénéfiques pour la santé. Aujourd'hui encore de nombreuses études scientifiques sont menées en lien avec ces composés, notamment dans le domaine de la cancérologie, des maladies neurodégénératives et des maladies cardiovasculaires.

L'objectif de ce travail a pour but de mettre en parallèle, l'usage traditionnel de la vigne en tant que plante médicinale, et les propriétés biologiques actuelles relevées pour ses métabolites spécialisés. Cette thèse permettra également de découvrir l'origine et l'histoire de la vigne, ses caractéristiques botaniques, sa culture, ses composés chimiques, ainsi que ses utilisations actuelles, notamment à l'officine.

Membres du jury :

Président : Madame SAHPAZ Sevser, Professeur des Universités, Laboratoire de pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Lille.

Assesseur et Directeur de thèse : Madame RIVIERE Céline, Maître de conférences, Laboratoire de pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Lille.

Membre extérieur : Madame DEBONNE Virginie, Docteur en pharmacie, La Madeleine.