



HAL
open science

Le raisin et ses intérêts thérapeutiques

Chloé Kremer

► **To cite this version:**

Chloé Kremer. Le raisin et ses intérêts thérapeutiques. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01947106

HAL Id: hal-01947106

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01947106v1>

Submitted on 19 Oct 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE
2017

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement

le 28 septembre 2017 sur un sujet dédié à :

**LE RAISIN ET SES INTERETS
THERAPEUTIQUES**

pour obtenir le

Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par

Chloé KREMER

née le 07 Décembre 1989 à Metz (57)

Membres du Jury

Président : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine
Directeur : Mme. Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine

Juges : M. Jean Daniel HOFFER, Docteur en Pharmacie
M. François MONNET, Docteur en Pharmacie
M. Antoine SCHLOSSER, Docteur en Pharmacie

**UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017**

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

Responsable de la Commission d'agrément

des maîtres de stage

Responsable ERASMUS

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✕

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE

Annie PAVIS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Francine KEDZIEREWICZ

Marie-Hélène LIVERTOUX

Bernard MIGNOT

Jean-Louis MONAL

Blandine MOREAU

Dominique NOTTER

Christine PERDICAKIS

Marie-France POUCHON

Anne ROVEL

Gabriel TROCKLE

Maria WELLMAN-ROUSSEAU

Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTSSection
CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT ☒	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE ☒	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie

Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☒	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☒	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

☒ *En attente de nomination*

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHECAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

De honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

De exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI
IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES,
CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME
PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements :

A mon Directeur de thèse et Président de jury :

Madame le Professeur Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur de Pharmacognosie, Faculté de Pharmacie, Université de Lorraine.

Pour la qualité de votre enseignement à la faculté et les connaissances que vous nous avez inculquées et qui nous ont permis d'en arriver à cette finalité.

Pour m'avoir fait confiance et avoir accepté de diriger ce travail ainsi que de présider ce jury. Que cette thèse soit représentative de mon plus grand respect et de ma plus sincère considération.

A mes membres du jury :

Monsieur Jean Daniel HOFFER, Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être membre de mon jury mais je vous remercie surtout de m'avoir si bien formée quand j'étais encore étudiante ainsi que toute l'équipe de la Pharmacie du Cygne. Vous êtes ma pharmacie de cœur et vous le resterez. J'ai énormément appris à vos côtés et je vous en serai éternellement reconnaissante.

Veillez trouver au sein de ce travail, la marque de mon profond respect.

Monsieur François MONNET, Docteur en Pharmacie.

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Je vous remercie également de m'avoir intégrée dans votre équipe et de m'avoir fait confiance alors que j'étais au début de ma carrière professionnelle. Et enfin encore merci de faire régner une si bonne ambiance au sein de l'équipe Sainte Marie.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma plus profonde gratitude.

SCHLOSSER Antoine, Docteur en Pharmacie.

Je te remercie de participer à mon jury de thèse. C'est toi le premier du groupe à être passé de l'autre côté. Comme je te l'ai déjà dit tu as un talent d'orateur, la présentation de ta thèse était parfaite ainsi que tes commentaires sur celle de Maykeul.

Trouve ici l'expression de mon plus grand respect et de mon amitié.

A mes parents :

A ma mère, pour tout ton soutien, ton amour, ton écoute, ta patience depuis toujours.

A mon père, pour m'avoir donné envie de choisir cette voie et de ne jamais abandonner.

Je suis extrêmement fière de pouvoir te succéder un jour.

Si j'en suis arrivée là aujourd'hui c'est grâce à vous, je vous dédie cette thèse avec tout mon amour (vous allez enfin pouvoir respirer...ou pas), je vous aime.

A mon frère Thomas (Byleth) et sa compagne Van :

Pour m'avoir supportée jusqu'à maintenant et me supporter encore pour les prochaines années à venir.

Tu as toujours été mon modèle et je suis très fière d'être ta sœur.

Je te remercie d'avoir sauvé ma thèse avec l'aide de Van, je vous souhaite tout le bonheur du monde.

A mes grands parents Marcel, Catherine, Claude et Monique,

Pour votre soutien et votre amour durant toutes ces années. J'espère que vous serez fiers de moi. Je vous aime.

Pensée à Papi Marcel qui me regarde de là où il est. J'aurais tellement aimé que tu sois encore là. Je te dédie cette thèse.

Aux deux Sylvie, Gilles, mon parrain Régis, mes cousins Romain, Marine, Théo,

Pour avoir été présents durant toutes ces années et m'avoir toujours soutenue.

Remerciement particulier à mon parrain Régis qui a toujours été derrière moi et qui ne m'a jamais laissé tomber et qui m'a toujours poussée vers le haut. Tu es un parrain en or et je ne t'en serais jamais assez reconnaissante.

A mes Piafounettes Morgane, Marine et Margaux, A mes mâles préférés Frédéric, Antoine, Maykeul et Charles sans qui ces années n'auraient pas été pareilles. Chantal vous remercie.

A tous mes amis rencontrés au cours de ces six années d'études en particulier ma binôme Caroline mais aussi à Jeje, Alexandre (j'attends toujours cette rando), Patrick, Pierre Mathilde.

A l'équipe officinale de Sierck-les-bains qui m'a tout appris et sans qui je ne serai pas là aujourd'hui, vous me manquez.

A Monica (Emy), d'abord ma collègue puis partenaire de Krav Maga. Je suis heureuse de t'avoir rencontrée, tu es une amie en or et tu seras aussi une maman qui déchire.

A toute l'équipe de la pharmacie Sainte-Marie de Saint Avold : Monsieur Monnet, Christelle, Séverine, Emilie, Mylène, Laurie, Nadia et Virginie.

De m'avoir si bien intégrée dès mon arrivée et d'être une équipe toujours de bonne humeur et soudée.

A tous ceux qui ont contribué à ce travail et qui m'ont permis d'en arriver là, merci du temps que vous m'avez consacré.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES.....	4
LISTE DES TABLEAUX	6
LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES.....	7
Introduction.....	9
1 Généralités	10
1.1 Histoire du raisin	10
1.1.1 Etymologie.....	10
1.1.2 Différentes périodes.....	10
1.2 Botanique de la vigne et du raisin.....	15
1.2.1 Classification.....	15
1.2.2 Morphologie de la vigne et de la grappe de raisin.....	16
1.2.3 Principales maladies de la vigne.....	22
1.3 Différentes variétés de raisins.....	30
1.3.1 Raisins « de table » les plus courants.....	30
1.3.2 Raisins « de cuve » les plus courants.....	32
1.4 Composition chimique du raisin et de sa plante la vigne.....	34
1.4.1 La rafle	34
1.4.2 Les feuilles	34
1.4.3 La baie de raisin.....	35
2 Le raisin et ses dérivés : comment travailler le raisin?.....	48
2.1 Huile de pépin de raisin.....	48
2.2 Les raisins secs.....	49
2.3 Le jus de raisin	50
2.4 Le vin	51
2.4.1 Vinification en blanc.....	51
2.4.2 Vinification en rouge	52
2.4.3 Vinification en rosé.....	53

2.4.4	Vinification champenoise	53
2.4.5	Composition du vin.....	54
2.5	Le vinaigre	56
3	Intérêts thérapeutiques du raisin et de ses dérivés.....	58
3.1	Pouvoirs des polyphénols du raisin.....	58
3.1.1	Effets antioxydants.....	58
3.1.2	Extraction des polyphénols	64
3.2	Vertus des polyphénols dans le domaine de la santé.....	66
3.2.1	Action au niveau cardio-vasculaire.....	66
3.2.2	Action veinotonique	77
3.2.3	Action anti-histaminique	80
3.2.4	Action sur les caries dentaires.....	81
3.2.5	Action en alcoologie	81
3.2.6	Action anti-infectieuse	82
3.2.7	Action sur la digestion	83
3.2.8	Action anti-diabète.....	84
3.2.9	Action minceur	85
3.2.10	Action sur la vision.....	85
3.2.11	Action en radioprotection	86
3.2.12	Action anti-âge : déclin cognitif lié à l'âge.....	86
3.2.13	Action antipoison	89
3.3	Exemple d'un polyphénol du vin : le resvératrol.....	89
3.3.1	Présentation du resvératrol	89
3.3.2	Action cardiovasculaire du resvératrol.....	92
3.3.3	Action anticancéreuse du resvératrol	95
3.3.4	Action anti-inflammatoire du resvératrol	99
3.3.5	Activité du resvératrol contre la dégénérescence des neurones.....	101
3.4	Vertus des polyphénols dans le domaine de la cosmétologie	104
3.4.1	Cosmétologie : présentation	104
3.4.2	Histoire du raisin en cosmétologie	104
3.4.3	Mécanisme d'action en cosmétologie.....	105

3.4.4	Laboratoire CAUDALIE	105
3.4.5	Autres laboratoires.....	108
3.5	Les cures de raisin	110
3.5.1	Définition et origines	110
3.5.2	Intérêts de la cure de raisin.....	111
3.5.3	Mise en pratique de la cure.....	111
	Conclusion	115
	Bibliographie.....	117

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Différentes parties de la vigne	16
Figure 2 : La grappe et le grain de raisin	17
Figure 3 : Feuille de vigne	18
Figure 4 : Vigne en fleur	18
Figure 5 : Bouton floral et organes reproducteurs de la fleur de vigne	19
Figure 6 : Trois couches d'un grain de raisin et coupe d'une baie de raisin	20
Figure 7 : Structure d'un pépin de raisin	21
Figure 8 : Phylloxera puceron ravageur de la vigne	22
Figure 9 : Photos de cicadelles et dommages qu'elles occasionnent.....	24
Figure 10 : Raisin atteint de mildiou.....	24
Figure 11 : Raisin atteint d'oïdium	25
Figure 12 : Raisin atteint d'anthracnose maculée	26
Figure 13 : Raisin noir atteint de pourriture grise Figure 14 : Raisin blanc atteint de pourriture grise	26
Figure 15 : Raisin atteint de pourriture noire.....	27
Figure 16 : Composition des différentes parties du grain en matières minérales (en mg/g de cendres)	37
Figure 17 : Répartition des substances azotées dans le grain de raisin mûr (teneur en mg pour 1000 grains de raisin).....	38
Figure 18 : Structure générale de la 2-phényl-benzopyrone	40
Figure 19 : Trois principaux groupes de flavonoïdes	41
Figure 20 : Anthocyanidines du raisin sous forme de cation flavylium	41
Figure 21 : Structure générale des flavonols	42
Figure 22 : Monomères majeurs constitutifs des tanins	43
Figure 23 : Structure des tanins du raisin	45

Figure 24 : Acides phénols	45
Figure 25 : Structure et nomenclature des principaux acides hydroxycinnamiques du raisin	46
Figure 26 : Structure du trans-resvératrol	47
Figure 27 : Schéma récapitulatif des composés phénoliques du raisin	47
Figure 28 : Piégeage des ERO (X•) par un noyau catéchol.	60
Figure 29 : Sites de chélation des ions métalliques par les flavonoïdes (Dangles, 2006).....	62
Figure 30 : Oligomérisation oxydative des catéchols	63
Figure 31 : Mécanisme de formation d'ERO par l'acide gallique (métabolite du propylgallate)	63
Figure 32 : Schéma du processus de l'agrégation plaquettaire.....	68
Figure 33 : Formation d'une plaque d'athérome.....	71
Figure 34 : Relation entre la mortalité coronarienne des hommes en 1989 et la consommation de vin dans les pays industrialisés.....	73
Figure 35 : Deux composants principaux du Darakchasava : le ptérostilbène à gauche et le resvératrol à droite	90
Figure 36 : Structure chimique du trans-resvératrol et cis-resvératrol	91
Figure 37 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse.....	97

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Composition du mésocarpe	35
Tableau II : Composition en vitamines et assimilés	39
Tableau III : Distribution des flavanols dans le raisin	44
Tableau IV : Teneurs (en mg par g de matière sèche) en monomères et polymères pour le raisin de Cabernet Franc	44
Tableau V : Teneur moyenne en vitamines des vins rouges par litre	56
Tableau VI : Durée et puissance de la contraction en fonction de la quantité de substance fixée au collagène	67
Tableau VII : Taux de mortalité corrigé pour l'âge par 100 000 hommes et facteurs de risque	72
Tableau VIII : Taux standardisés d'événements MONICA pour les hommes de 35 à 64 ans entre 1985 et 1994	74
Tableau IX : Habitudes alimentaires évaluées dans les 3 centres français de l'étude MONICA	75
Tableau X : Mortalité cardiovasculaire en fonction de la consommation et du type d'alcool ..	77
Tableau XI : Risque de démence et de maladie d'Alzheimer, incidence à 3 ans et consommation de vin à l'entrée dans l'étude. Régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, la profession et le niveau cognitif initial. PAQUID, 1988-1991	87
Tableau XII : Augmentation de la longévité dans le Médoc par rapport à la France entière en fonction de l'âge	87

LISTE DES ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AC : Adénylate Cyclase

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AG : Acides Gras

AGPI : Acides Gras Poly-Insaturés

AIC : Accident Ischémique Cérébral

APP : Protéine Précurseur Amyloïde

ARN : Acide Ribonucléique

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BPCO : Broncho-Peumopathie Chronique Obstructive

COX : CycloOXygénase

CT : Cholestérol

DES : DiEthylStilbestrol

DMH : DiMéthylHydrazine

EDRF : Endothelium-Derived Relaxing Factor

eNOS : Endothelial Nitric Oxide Synthase

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase

ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène

ET-1 : Endothelin-1

FCA : Foyers de Cryptes Aberrantes

HDL : High Density Lipoprotein

HE : Huiles essentielles

HSV : Herpes Simplex Virus

IC₅₀ : Concentration inhibitrice médiane (inhibant 50% de l'effet observé)

IDM : Infarctus du myocarde

LDL : Low Density Lipoprotein

MAO : MonoAmine Oxydase

MAP Kinase : Mitogen-Activated-Protein Kinase

MDA : MalonDiAldéhyde

NO : Monoxyde d'Azote

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OPC : Oligomères ProCyanidoliques

PAD : Pression Artérielle Diastolique

PAS : Pression Artérielle Systolique

SOD : Superoxyde Dismutase

TF : Facteur Tissulaire

XO : Xanthine Oxydase

Introduction

Le raisin, fruit de la vigne est connu depuis la nuit des temps à travers son histoire culturelle, politique, religieuse et économique ; c'est un des fruits les plus anciens. A l'état sauvage, la vigne est présente depuis des millénaires dans de nombreuses régions du monde. C'est en Transcaucasie en 6000 ans avant Jésus-Christ que sa culture a débuté.

Ce sont des pays comme l'Italie, la France, l'Espagne ou encore les Etats-Unis qui sont les principaux producteurs de raisin depuis les années 1990.

Le raisin est consommé sous différentes formes : soit comme fruit frais appelé plus communément « raisin de table », soit comme fruit sec « raisin sec » surtout utilisé dans des préparations culinaires comme le couscous par exemple.

De plus à partir de son jus fermenté, il est notamment employé pour la production de vin c'est ce qu'on appelle le « raisin de cuve ». Enfin on peut également l'utiliser et le consommer en tant qu'huile par extraction de ses pépins.

Depuis toujours le raisin est connu pour ses mille et une vertus : c'est un remède à de nombreuses maladies dans la Rome Antique mais aussi un cosmétique naturel dont s'enduisaient les dames à la cour des rois de France afin de conserver une peau éclatante.

Source de multiples vitamines, acides organiques, polyphénols, minéraux, le raisin est donc un allié pour garder la santé.

C'est surtout sa richesse en polyphénols, puissants antioxydants qui lui confère ses propriétés extraordinaires dans le traitement de certaines maladies et dans le domaine de la cosmétologie.

Cette thèse sera organisée en trois grandes parties :

Dans une première partie, nous commencerons par parler de l'histoire de la vigne et du raisin, de sa botanique et de ses différentes maladies, des différentes variétés de raisin (cépages) et enfin de sa composition chimique.

Dans un second temps, nous verrons quels sont les dérivés du raisin et comment les obtient-on.

Enfin dans un dernier chapitre nous aborderons les différents intérêts thérapeutiques du raisin ainsi qu'en dermo-cosmétologie. Deux molécules seront particulièrement étudiées à savoir les polyphénols et le resvératrol pour leurs actions dans de nombreuses maladies inflammatoires et cancéreuses.

1 Généralités

1.1 Histoire du raisin

1.1.1 Etymologie

Le terme raisin vient du latin « racemus ».

Il est défini comme étant le fruit de la vigne se présentant sous forme d'une grappe composée de baies supportées par la rafle.

1.1.2 Différentes périodes

Le vin et la vigne furent toujours liés à la mythologie et aux croyances. Pour preuve, les vins funéraires d'Égypte de la période prédynastique, le culte de Dionysos chez les Grecs et de Bacchus chez les Romains ou les très nombreuses mentions du vin que comptent l'ancien et le nouveau Testament.

La vigne était beaucoup utilisée, surtout par l'église pour alimenter le vin de messe (Collombet, et al., 1998) (Lefief-Delcourt, 2010).

1.1.2.1 Paléolithique

Les premiers raisins sauvages ont été consommés dans la région méditerranéenne dès la période du Paléolithique inférieur entre -500 000 et 120 000 ans où la vigne sauvage du latin « *Vitis vinifera* » y pousse.

Les études archéologiques qui ont permis de trouver des vestiges de charbon de bois carbonisés et des pépins de raisin témoignent de sa consommation en tant qu'aliment en particulier à Nice dans le sud de la France (site de Terra Amata) (Scheromm, 2011).

1.1.2.2 Néolithique

A cette époque, l'alimentation se faisait encore grâce à la chasse et à la cueillette et de nombreux pépins ont été retrouvés sur les sites archéologiques. Les baies du raisin sauvage faisaient partie de l'alimentation et étaient utilisées pour faire du vin.

Au Proche Orient, la domestication de la vigne sauvage se développe grâce à l'essor de la culture et de l'élevage. Elle serait intervenue entre VI et Vème millénaire avant notre ère en Transcaucasie et au Proche Orient. Le raisin y était consommé sous différentes formes : frais, sec ou en jus. C'est entre la dernière glaciation et le néolithique que *Vitis vinifera* notre vigne actuelle aurait colonisé l'Europe de l'Ouest (Collombet, et al., 1998) (INRAP).

Les hommes préhistoriques savaient, avant même de domestiquer la vigne, broyer des baies de raisin pour en faire du jus fermenté ou non.

Les plus anciens vestiges de production de vin se retrouvent durant cette période : dès le VIème millénaire, des résidus d'acide tartrique, un des principaux composants du vin a été retrouvé en Iran sur les parois de poterie (site Hajji Firuz Tepe) (Collombet, et al., 1998) (Scheromm, 2011).

1.1.2.3 Protohistoire

A cette époque la viticulture connaît une forte expansion et se propage d'abord vers l'est. Elle se développe en Inde vers 500 avant notre ère, puis ce sont les chinois qui se l'approprient pour en faire du vin dès le II^e siècle avant notre ère. Le commerce maritime en Méditerranée permet la diffusion de la viticulture vers l'ouest et c'est ainsi que la vigne et le vin s'inscrivent à la fois dans l'espace et dans la civilisation (Scheromm, 2011).

En Gaule interne, le vin n'est pas très consommé jusqu'au III^e siècle avant notre ère. La plupart des Gaulois de l'intérieur n'en consomment que lors des périodes de fêtes. Certains peuples interdisent même d'en acheter car ils considèrent le vin comme amollissant (Lefief-Delcourt, 2010).

1.1.2.4 Antiquité

Au cours du I^{er} siècle avant notre ère, la culture de la vigne se propage vers la Gaule intérieure. Les Allobroges élaborent un nouveau cépage adapté aux hivers vigoureux à partir de vignes sauvages locales: la *Vitis allobrogica*. Les Bituriges Vivisques créent une variété qui va résister à la pluie et au vent : il s'agit de *Vitis biturica*.

Petit à petit, l'expansion concerne toutes les provinces de la Gaule, jusqu'en Normandie (Collombet, et al., 1998) (INRAP).

Le vin va connaître une véritable avancée dans le domaine de la thérapeutique grâce à Hippocrate, père de la médecine moderne.

Il disait déjà : "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."

Dans la Grèce Antique, le vin accompagnait tout au long de la nuit les réunions et les discussions des élites intellectuelles.

Puis plus tard, Théophraste (372-287 av. J.C) va inventer ce qu'on appelle les vins médicinaux : il y mélange des épices et des herbes.

Platon quant à lui, recommande l'usage modéré du vin pour réchauffer à la fois l'âme et le corps. Dans l'un de ses ouvrages, il assure que le vin qui "apporte à la fois santé, divertissement aux hommes d'âge, leur a été donné par un Dieu comme remède à l'austérité de la vieillesse".

Il affirme que dans le vin réside la vérité : « In vino veritas ».

Dans la Rome Antique, Bacchus remplace Dionysos ; le raisin est un remède à presque toutes les maladies et c'est aussi une guise de récompense lors des compétitions sportives. Il va aussi servir de remède par les médecins arabes ou Rabelais en cas de constipation ou de maladie du foie.

Rabelais écrivait « c'est viande céleste, manger à déjeuner raisin avec fouace fraîche pour ceux qui sont constipés du ventre ».

Toute occasion était bonne pour boire du vin, après le bain, pendant les spectacles...

Les vins de l'antiquité étaient coupés à l'eau auxquels on ajoutait des herbes et des aromates (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Lefief-Delcourt, 2010) (Toussaint, 2007).

La production de vin en Gaule connaît son apogée au II^e siècle avant qu'une crise éclate en raison d'une baisse de la population, d'un accaparement des terres par les plus riches, d'invasions, d'une désorganisation du commerce, d'une baisse de la consommation des villes. Celle-ci entraîne l'abandon d'une partie des domaines et les vignobles se reconvertissent en terres de labours ou en pâturages. La viticulture ne disparaît pas totalement du territoire car la production de vin est toujours d'actualité au V^e siècle (Collombet, et al., 1998).

1.1.2.5 Moyen-âge

Sous les Mérovingiens, au haut Moyen Âge, les vignes régressent sur tout le territoire. Les travaux d'Hippocrate sont oubliés avec la chute de l'empire romain. Ce sont les moines d'abbayes qui reprennent la culture de la vigne et essaient de la maintenir pour continuer à soigner avec le vin.

À partir du XI^e siècle, les moines devenus viticulteurs plantent des vignes partout, en Bretagne, dans les Flandres, dans les régions septentrionales de l'Angleterre même jusque dans le sud du Danemark !

Adopté par l'Eglise, le vin devient lors de la messe le sang du Christ et le cep est l'expression de la résurrection et de la vie éternelle.

La culture de la vigne est un domaine lucratif et le vin devient un facteur de richesse et participe au prestige des abbayes (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Scheromm, 2011).

La vigne est cultivée dans toute l'Europe et par tous, grands et petits exploitants. La monoculture régionale est rare mais le Bordelais fait exception grâce aux exportations vers l'Angleterre à partir du XII^e siècle. C'est à cette période que se dessine la hiérarchie de nos vignobles actuels. Prestige d'une ville, d'un évêché, d'une famille, la vigne est symbole de puissance, « ornement nécessaire à toute existence de haut rang et par là même expression de toute dignité sociale. »

Au Moyen Âge, le vin se boit tel que nous le buvons de nos jours. Moins d'un mois après les vendanges, le vin nouveau est attendu avec la plus grande impatience dans les villes et sa venue est annoncée dans les rues par les crieurs de vin.

A cette période les vins médicinaux font également leur apparition comme les vins d'absinthe ou de marrube. De plus des écrits médicaux anciens de la faculté de Montpellier en 1220 ont été retrouvés contenant des « recettes » médicinales faites à base de vin.

Henri de Mondeville qui était un grand chirurgien de guerre préconisait la consommation de vin le lendemain d'une opération mais comme disait-il «le vin devra être le meilleur que l'on pourra trouver » (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

À la fin du Moyen Âge, la consommation de vin augmente ; une viticulture populaire se met en place, avec la plantation de cépages plus grossiers mais au rendement important. Au XV^e siècle, Paris ne compte pas moins de quatre mille tavernes.

Les premiers noms de cépage actuels apparaissent : Pinot, Gouais, Muscat en France, Trebbiano, Garganega et Nebbiolo en Italie (Collombet, et al., 1998) (Toussaint G., 2007).

1.1.2.6 Moderne et contemporaine

À la Renaissance, le vin circule partout (par la route, par mer, par fleuves et canaux, en fûts, en barriques). Un nouveau type de contenant, la bouteille de verre, est mise en circulation et l'usage du liège réapparaît pour la fabrication des bouchons.

Le vin se voit approprier de nombreuses vertus thérapeutiques : pour soigner les calculs urinaires avec Montaigne, pour désinfecter des plaies sous forme de cataplasmes de vin rouge avec Ambroise Paré. De plus, pour nettoyer les plaies et faciliter leur cicatrisation une recette du Baume du Samaritain se trouve dans la Pharmacopée universelle parue en 1677. Cette préparation est un mélange en quantité équivalente d'huile et de vin rouge. Elle aide également à fortifier les nerfs en usage interne. Beaucoup de vins médicinaux étaient élaborés à la Renaissance ce sont des préparations à base de vin dans lequel on fait macérer des plantes médicinales.

De la vallée de la Loire aux portes de Paris et à l'Île de France, le pays se remplit de vignes. Ce n'est qu'au XVII^e siècle que le raisin se fait une place au dessert à la table des rois avec le chasselas de Bar-sur-Aube ou encore le muscat de Touraine. Les femmes elles utilisaient le jus de raisin pour garder une belle peau et un teint éclatant.

Produisant à l'origine un vin de qualité, le vignoble parisien perd, au XVIII^e siècle, ses nobles cépages au profit du gamay, qui permet une production abondante mais médiocre. La Champagne donne naissance à un vin qui deviendra bientôt célèbre. Le vin se consomme dans de nombreux endroits, dont les tavernes, cabarets et guinguettes populaires qui fleurissent aux portes de Paris.

Les cures uvales font leur apparition au XVIII^e siècle : sous cures de plusieurs jours elles permettraient de purifier l'organisme et d'éliminer les toxines à l'origine de certaines pathologies comme l'obésité, la goutte ou encore la constipation.

Jusqu'au milieu du XX^e siècle, les techniques viticoles et les méthodes de vinification s'enrichissent mais sans beaucoup évoluer. La plupart d'entre elles sont encore employées de nos jours.

La communauté scientifique étudie de plus en plus près les richesses du raisin, notamment ses antioxydants qui sont prometteurs dans la guérison des cancers, des maladies cardiovasculaires ou encore neurodégénératives.

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 ou encore le mal de gorge (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Lefief-Delcourt, 2010).

1.2 Botanique de la vigne et du raisin

1.2.1 Classification

La vigne est une plante pérenne ligneuse qui fait partie de l'embranchement des Eudicotylédones moyennes et appartenant à l'ordre des Vitales et à la famille des Vitacées. Cette famille était autrefois appelée Ampélidées ou Ampélidacées ; dans cette famille la vigne appartient au genre *Vitis* (AGPIII, 2009).

Elle contient des lianes, arbustes à tiges herbacées ou sarmenteuses, parfois à souche tubéreuse, possédant des vrilles opposées aux feuilles. La forme sauvage de la vigne cultivée, *Vitis vinifera subsp. silvestris*, plus communément appelée « lambrusque » est une liane de forêt. Son tronc peut atteindre plusieurs dizaines de mètres de long quand l'eau ne manque pas.

La grande famille botanique des vignes comprend 1000 à 1200 espèces, regroupées en dix-sept genres. Ces espèces sont réparties dans l'ensemble du monde, en particulier en zone intertropicale. La plupart sont des vignes sauvages et certaines comme les *Parthenocissus*, plus couramment appelées vignes vierges, ou les *Clematicissus* peuvent être utilisées dans un but ornemental.

Au sein de cette famille, seuls les genres *Vitis* et *Muscadinia* sont exploités en agriculture. Le genre *Muscadinia*, peu utilisé l'est pour la production de raisin de table en Virginie et Géorgie.

Le genre *Vitis* comprend, lui, une soixantaine d'espèces interfertiles, presque toutes sauvages, majoritairement réparties dans l'hémisphère nord : une trentaine en Europe et en Asie, et une trentaine en Amérique. La vigne cultivée *Vitis vinifera sativa* appartient à l'espèce *Vitis vinifera* L., elle est à la base de la quasi-totalité de la production mondiale des produits issus du raisin : vins, raisins de table, raisins secs, jus. Elle se caractérise par la grande qualité gustative de ses raisins (Louvieux, 2004) (Scheromm, 2011).

1.2.2 Morphologie de la vigne et de la grappe de raisin

La vigne est une espèce botanique appartenant au genre *Vitis* dont les inflorescences sont des grappes de grappes.

Elle est composée (figure 1) :

- Du cep ou du tronc
- Du sarment (tige grimpante de la vigne)
- De la rafle qui constitue la charpente de la grappe
- Des feuilles
- Des fleurs
- Des fruits charnus appelés baies comprenant :
 - o Une peau = la pellicule
 - o Une chair = la pulpe
 - o Des graines = les pépins (Retournard, 1997) (Callec C., 2002) (Botineau, 2010).

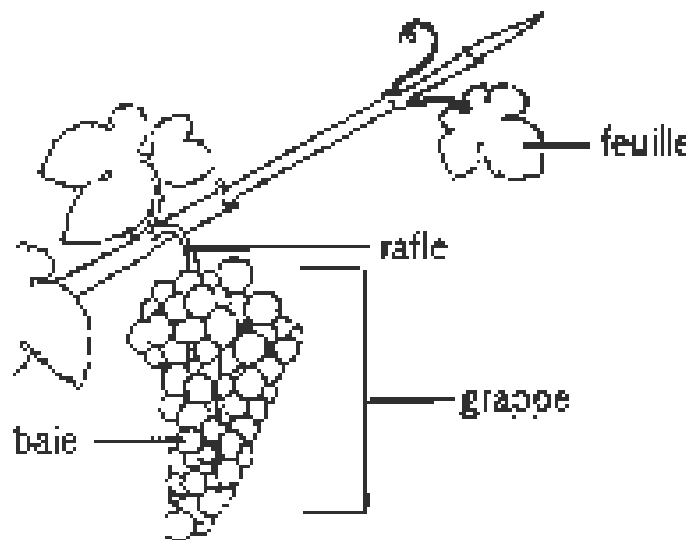


Figure 1 : Différentes parties de la vigne

1.2.2.1 La rafle

La rafle supporte les grains de raisin : elle constitue la charpente d'une inflorescence en grappe de grappe et est donc ramifiée.

Le rachis forme l'axe principal de l'inflorescence qui est la ramification la plus longue et les pédicelles qui supportent les grains sont les ramifications les plus courtes.

Ces dernières se finissent par ce qu'on appelle le bourrelet, petit élargissement sur lequel s'insère le grain (figure 2).

Selon son cépage et les années, le poids à maturité de la rafle est de l'ordre de 3 à 6% (Retournard, 1997) (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010).

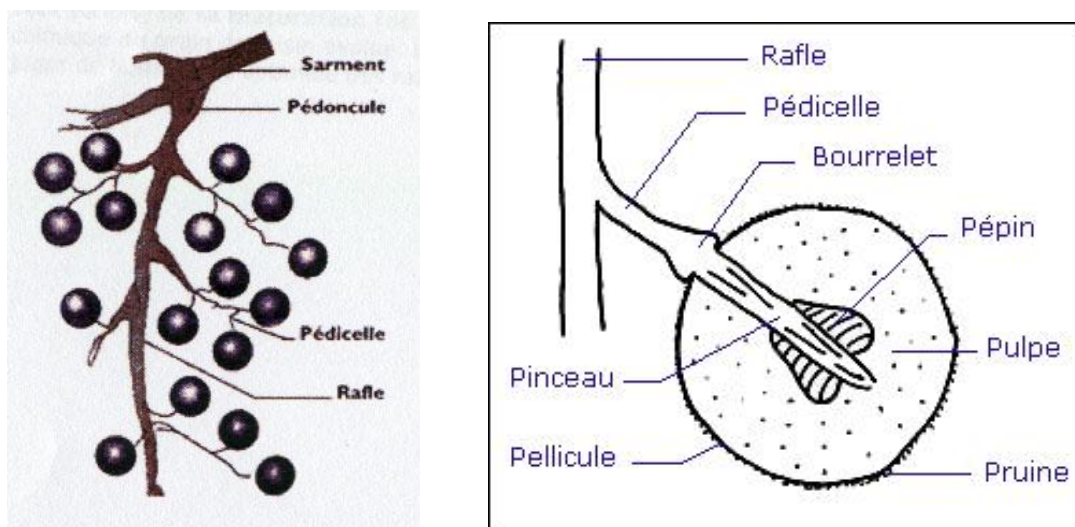


Figure 2 : La grappe et le grain de raisin

1.2.2.2 Les feuilles

Les feuilles de la vigne sont caduques, alternées, plus ou moins découpées, au pétiole long et opposées aux vrilles ou aux raisins. De couleur verte d'intensité variable elles peuvent être pubescentes au revers (figure 3). Elles peuvent virer au rouge à l'automne dû à leur forte teneur en anthocyanosides pour certaines variétés de raisin.

Le sucre qui s'accumule plus tard dans le grain de raisin est fabriqué par les feuilles (Brunet P., 1990) (Retournard, 1997) (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010).



Figure 3 : Feuille de vigne

Les feuilles, qui se forment et se développent, constituent des organes vitaux de la vigne. Elles sont le siège de la photosynthèse, ensemble de réactions biochimiques et photochimiques permettant la formation de composés organiques, utilisés par la plante pour son développement (Botineau, 2010).

1.2.2.3 Les fleurs

La floraison constitue le stade d'épanouissement de la fleur, appelée anthèse. Chaque grappe va porter entre 100 et 200 fleurs.

L'inflorescence se constitue en grappe ramifiée, parfois en vrille.

La fleur de vigne est de petite taille, régulière, opposée aux feuilles ou plus rarement terminale, généralement pentamère (figure 4).



Figure 4 : Vigne en fleur

Contrairement aux autres fleurs qui s'ouvrent en corolle, la fleur de vigne a pour particularité d'éclorre par le bas. Le capuchon floral se détache par la base et dévoile les organes

reproducteurs. Comme l'illustre la figure 5, le capuchon est composé d'un petit calice de 5 sépales et de 5 pétales soudés à leur sommet (Retournard, 1997) (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010).

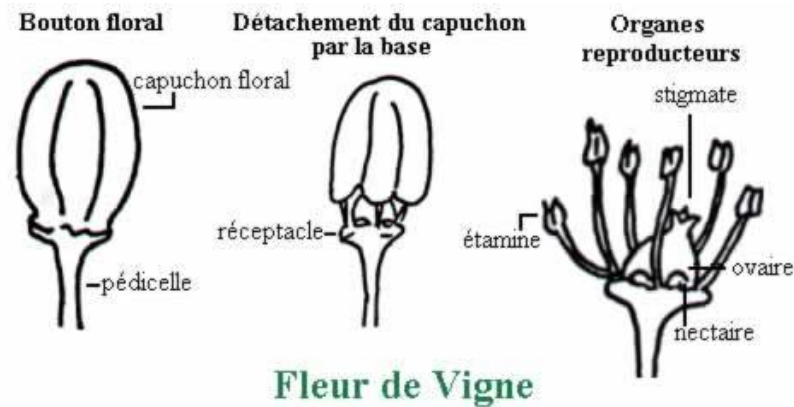


Figure 5 : Bouton floral et organes reproducteurs de la fleur de vigne

L'organe femelle, le pistil, a une forme conique et contient un ovaire qui va renfermer des ovules. L'organe reproducteur mâle possède cinq étamines qui sont en forme de filaments. Chaque étamine porte à son extrémité une anthère qui est un petit sac de pollen.

La fleur de la majorité des variétés de *Vitis vinifera* est hermaphrodite, c'est-à-dire qu'elle possède à la fois les organes mâles et femelles qui sont bien développés. Lorsque les anthères s'ouvrent, les grains de pollen se disséminent et certains entrent dans le pistil où ils vont germer. C'est ce qu'on appelle une auto-pollinisation. Ils pénètrent ensuite jusqu'à l'ovaire où les ovules vont être fécondés.

D'autres espèces de vigne ont des fleurs qui possèdent soit des organes mâles, soit des organes femelles, tous atrophiés. Dans ce cas, le vigneron doit faire attention à bien répartir ses vignes mâles et femelles, mais aussi à la bonne conduite de la pollinisation. Certains viticulteurs possèdent d'ailleurs un capteur de pollen dans l'atmosphère (Retournard, 1997) (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010).

1.2.2.4 La baie de raisin

C'est une baie composée de 3 couches :

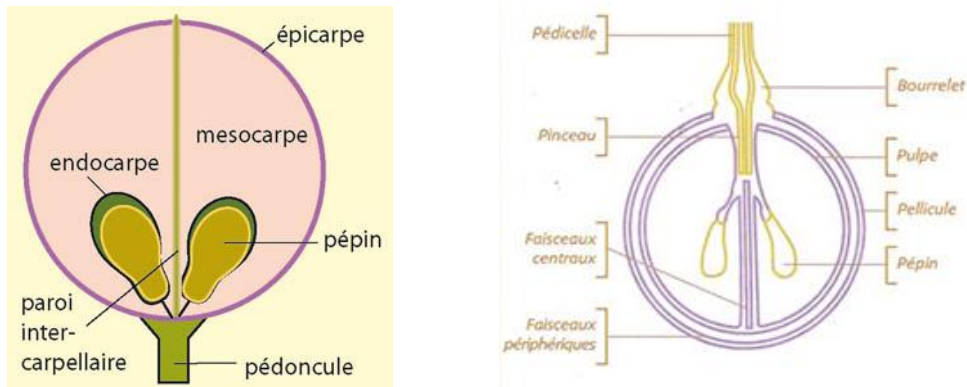


Figure 6 : Trois couches d'un grain de raisin et coupe d'une baie de raisin

1.2.2.4.1 L'épicarpe (peau ou pellicule)

Elle-même composée de trois couches :

1. La cuticule qui est la membrane extérieure cireuse sur laquelle se trouve une poussière qu'on appelle la pruine et qui donne l'aspect velouté au grain et qui rend la pellicule imperméable à l'eau, aux levures et aux bactéries.
2. L'épiderme qui est la couche unique de cellules sous la cuticule
3. L'hypoderme qui est constitué de plusieurs couches de cellules renfermant les granulations de matières colorantes et odorantes, responsables respectivement de la couleur et du fruité du raisin et qui généralement ne se trouvent que dans la pellicule (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010) (Zouid, 2011).

1.2.2.4.2 Le mésocarpe juteux et charnu ou la pulpe

Le mésocarpe ou pulpe est la partie la plus importante du raisin : elle représente 80 à 85% du poids de la grappe. Elle est constituée une fois mature de cellules avec d'énormes vacuoles remplies de substances élaborées (solution aqueuse de sucre, matières azotées et pectiques, d'acides organiques et de matières minérales).

La pulpe est constituée de trois zones délimitées par des faisceaux libéroligneux:

- Une zone externe mince tapissant la face interne de la pellicule du raisin.
- Une zone intermédiaire la plus volumineuse contenant des cellules riches en substances métabolisées libérant en premier leur jus lors de la cueillette.
- Une zone interne où logent les pépins (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010) (Zouid, 2011).

1.2.2.4.3 L'endocarpe

L'endocarpe est un tissu tapissant les loges qui contiennent les graines (pépins) mais qui ne se distingue pas du reste de la pulpe.

Les pépins :

Ce sont les organes de reproduction de la vigne normalement au nombre de quatre provenant des quatre ovules présents dans l'ovaire. Leur nombre est néanmoins variable dans les raisins d'une même grappe (9 à 11). Certaines variétés recherchées pour la production de raisins secs sont apyrènes.

Les pépins sont en formes de poire et constitués d'un épiderme surmonté par une cuticule de nature lipidique.

L'albumen et l'embryon sont protégés par des téguments durs et lignifiés (figure 7).

Trois enveloppes les entourent:

- Une enveloppe externe parenchymateuse et molle
- Une enveloppe moyenne fortement sclérifiée
- Une enveloppe interne formée de trois assises de cellules molles

Chaque grain est pourvu d'un pédicelle se finissant par un bourrelet qui permet son insertion (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010) (Zouid, 2011).

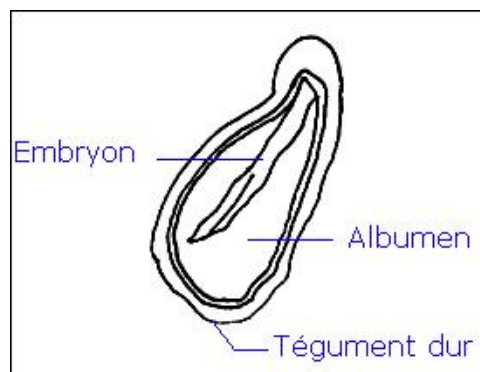


Figure 7 : Structure d'un pépin de raisin

1.2.3 Principales maladies de la vigne

De multiples infections opportunistes aux conséquences plus ou moins graves peuvent affecter la vigne.

Celles-ci peuvent être causées par des parasites, des virus, des champignons ou même par des animaux.

En fonction des conditions climatiques, de l'inoculum présent (historique de la maladie) et de la sensibilité des cépages, les maladies peuvent être plus ou moins sévères d'une année à l'autre (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.1 Les insectes parasites

1.2.3.1.1 Phylloxéra

Ce parasite (figure 8) est une larve de puceron de la famille des Aphididés responsable d'un dépérissement des vignes en France en 1868. Il s'attaque aux racines des vignes et les détruit entraînant la mort des souches.

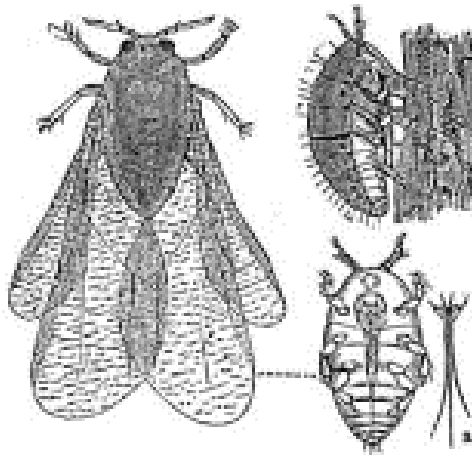


Figure 8 : *Phylloxera puceron ravageur de la vigne*

Il injecte une salive toxique dans les racines ce qui va entraîner l'apparition de tubérosités ou de nodosités phylloxériques, la nécrose et le dépérissement et la mort des souches.

En quelques années, la production de vin français s'effondre ce qui va entraîner une grave crise économique. Celle-ci dura 15 ans et symbolisa l'une des pires catastrophes de l'histoire agricole.

Cependant pour pallier à ce parasite, une parade fut trouvée : la mesure préventive consiste à greffer des variétés *Vitis vinifera* sur des souches d'origine américaine (*Vitis rupestris* ou *Vitis riparia*) résistant mieux à ce parasite. Les greffes ainsi réalisées n'ont aucun impact sur la qualité des raisins produits ; elles survivent seulement moins longtemps que les non greffées.

Actuellement, la majorité des cépages français voire même européens repose sur des « porte greffes américains » et la menace du phylloxéra est enrayée (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.1.2 Les vers de la grappe

Ce sont les vers *Eudemis* et *Cochylis* notamment qui sont des chenilles attaquant les boutons floraux (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.1.3 Les acariens

Ce sont surtout les araignées jaunes et rouges.

L'érinose (*Calepitrimerus vitis*) et l'acariose (*Colomerus vitis*) vont provoquer des boursouffures sur les feuilles mais elles ne mettent pas en danger la récolte (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.1.4 Les cicadelles

Ce sont des insectes qui s'attaquent aux feuilles et pondent leurs œufs le long des nervures. Les feuilles se dessèchent et tombent prématurément (figure 9). Certaines chenilles comme la phalène à losanges peuvent aussi s'attaquer aux bourgeons.

Pour venir à bout de ces insectes, plutôt que d'utiliser des pesticides, les viticulteurs utilisent les capsules à phéromones qui interrompent leur reproduction (cf moyens de lutttes ci-après).



Figure 9 : Photos de cicadelles et dommages qu'elles occasionnent

1.2.3.2 Les maladies cryptogamiques

1.2.3.2.1 Mildiou

Cette maladie est causée par le champignon *Plasmopara viticola* qui est un parasite obligatoire de la vigne.

Les feuilles et les baies sont recouvertes d'un duvet blanc (figure 10). Les baies atteintes tôt en saison deviennent bleues puis brunes et se dessèchent. Les baies des variétés de raisin rouge se colorent prématurément et celles de raisin blanc deviennent tachetées. Les baies infectées restent souvent dures alors que celles non infectées ramollissent durant la véraison.



Figure 10 : Raisin atteint de mildiou

Le mildiou est combattu par pulvérisation de soufre ou par un composé moins toxique pour les insectes et les oiseaux : la bouillie bordelaise, mélange de sulfate de cuivre et de chaux éteinte.

Des mesures préventives consistent à supprimer les bases de la vigne qui traînent sur le sol humide (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.2.2 Blanc ou oïdium

Cette maladie est causée par le champignon *Erysiphe necator* qui est un parasite obligatoire de la vigne.

Un feutre blanc poudreux et peu épais apparaît sur les feuilles. Les baies quant à elles prendront une coloration gris cendré pour rapidement se recouvrir de spores, leur donnant un aspect farineux (figure 11). Les baies atteintes se dessèchent, peuvent craquer et tombent au sol.



Figure 11 : Raisin atteint d'oïdium

L'oïdium est combattu par pulvérisation de soufre comme le mildiou.

Des mesures préventives consistent à supprimer les feuilles autour des grappes pour les aérer et les sécher au vent (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.2.3 L'antracnose maculée

Cette maladie est causée par le champignon *Elsinoe ampelina* qui hiverne certainement dans les chancres formés sur les sarments et dans les baies infectées tombées au sol ou restées sur le cep.

Sur les baies, se forment des taches creuses, pourpres devenant grisâtres au centre avec une bordure noire (figure 12). Les baies fortement infectées se dessèchent et tombent de façon prématurée.

Les feuilles auront de petites taches noires circulaires qui vont se cribler de petits trous lorsqu'elles vont vieillir (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).



Figure 12 : Raisin atteint d'antracnose maculée

1.2.3.2.4 La pourriture grise

Cette maladie est causée par le champignon *Botrytis cinerea* qui est omniprésent dans la plupart des productions fruitières incluant les vignobles.

Les feuilles peuvent présenter des tâches nécrotiques brunes.

Les baies infectées présentent un feutrage grisâtre formé des spores du champignon (figures 13 et 14).

Leur sensibilité au champignon augmente avec la maturation et leur teneur en sucre (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).



Figure 13 : Raisin noir atteint de pourriture grise



Figure 14 : Raisin blanc atteint de pourriture grise

1.2.3.2.5 La pourriture noble

Cette maladie est causée par le même champignon que la pourriture grise à savoir *Botrytis cinerea* mais celle-ci concerne non pas les baies non mûres mais celles ayant atteint un degré avancé de surmaturité.

A l'inverse de la pourriture grise, la pourriture noble est bénéfique pour le raisin : elle permet aux baies de concentrer leurs sucres et de donner par conséquent un jus plus sucré.

Quand les conditions climatiques le permettent (alternance de brouillards matinaux et chaleur de l'après-midi), le champignon se développe sur les raisins arrivés à maturité. Il provoque alors leur surmaturation en favorisant leur dessiccation, l'enrichissement en sucres et en matières diverses, apportant ainsi de la qualité et du caractère aux raisins destinés à l'élaboration de vins blancs liquoreux : Sauternes, Barsac, Monbazillac... Les raisins deviennent tout d'abord bruns, puis brun-violet et ils se flétrissent en devenant de couleur rôti (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.2.6 La pourriture noire (Black-rot)

Cette maladie est causée par le champignon *Guignardia bidwellii* qui hiberne dans les baies momifiées et les vrilles tombées sur le sol.

Toutes les parties aériennes peuvent être touchées par la pourriture noire. Cette dernière peut avoir un impact sur le rendement si elle est mal contrôlée.

Les feuilles présentent de petites taches brunes bordées d'une ligne plus foncée et couvertes de petites pustules noires. Les baies deviennent laiteuses au début puis violacées à noires (figure 15). Elles se momifient, sèchent et restent généralement accrochées à la rafle. En fin de saison, elles se recouvrent de pustules noires (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).



Figure 15 : Raisin atteint de pourriture noire

1.2.3.3 Les maladies du bois

D'autres moisissures attaquent le bois des vignes, surtout à travers les plaies occasionnées par la taille en hiver et au début du printemps (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.3.1 L'excoriose

Cette maladie est causée par le champignon *Phomopsis viticola* qui se manifeste en hiver par un blanchissement des écorces et au printemps par des nécroses noires à la base des rameaux avec des cloques et crevasses qui les fragilisent (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.3.2 L'eutypiose

Cette maladie est causée par le champignon *Eutypa lata* qui va pénétrer le bois à partir des plaies de la taille et va mener un rabougrissement de la végétation. Les feuilles vont s'enrouler sur elles-mêmes et les courts rameaux et inflorescences vont se dessécher et chuter (phénomène de coulure) (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.3.3 L'esca

Cette maladie est causée par plusieurs champignons qui perturbent l'alimentation du pied. A la suite d'un choc climatique (grandes chaleurs estivales, orages), le pied peut mourir subitement avec dessiccation rapide des feuilles et des grappes.

Contre les maladies de bois, il y a peu de remèdes : il faut tailler le plus tard possible les vignes et protéger les plaies pour éviter leur infection par les champignons. Il faut également brûler les ceps morts ou malades afin d'endiguer la maladie (Retournard, 1997) (Bacon, et al., 2006) (Frankel, 2013).

1.2.3.4 Moyens de lutte

Il existe différents moyens de lutter contre les maladies de la vigne (Scheromm, 2011).

1.2.3.4.1 La prophylaxie

Elle va permettre d'éviter la transmission des agents pathogènes en utilisant du matériel sain, en particulier sans virus et en mettant en œuvre des méthodes permettant de limiter la contamination parasitaire (élimination du bois après la taille, aération des grappes, entretien du vignoble...) (Scheromm, 2011).

1.2.3.4.2 La lutte chimique raisonnée

Cette lutte va utiliser des insecticides, des fongicides et des désherbants de façon raisonnée, en limitant au maximum leur apport. Des observations régulières permettent d'intervenir au bon moment avec le produit le plus adapté (Scheromm, 2011).

1.2.3.4.3 La lutte biologique

Elle va combattre les parasites de la vigne en introduisant dans leur milieu leurs prédateurs naturels, appelés auxiliaires, ou en provoquant leur pullulation. Elle va s'appliquer principalement aux insectes ravageurs des cultures (Scheromm, 2011).

1.2.3.4.4 La confusion sexuelle

Elle va utiliser des phéromones, substances permettant la communication olfactive entre partenaires d'une même espèce d'insecte. Elle va permettre de lutter contre les vers de la grappe. Cet apport de phéromones brouille le message entre mâle et la femelle ce qui va avoir pour conséquence de diminuer le phénomène d'accouplement donc les populations d'insectes (Scheromm, 2011).

1.2.3.4.5 Création de variétés résistantes aux maladies

Elle va consister à réaliser des croisements entre *Vitis vinifera* et d'autres espèces du genre *Vitis* ou *Muscadinia rotundifolia* qui possèdent des caractéristiques de résistance élevées aux maladies (Scheromm, 2011).

1.3 Différentes variétés de raisins

Ces dernières années, de nombreuses variétés résistantes ont vu le jour et de nouvelles variétés voient continuellement le jour et sont le plus souvent la création de L'INRA (Institut National de la Recherche Agronomique).

Les cépages sont classés en trois catégories :

- Les cépages à pellicule blanche et pulpe blanche.
- Les cépages à pellicule noire et pulpe blanche.
- Les cépages à pellicule noire et pulpe noire appelés cépages teinturiers.

Il existe deux types de raisins utilisés à des fins différentes :

- Le raisin « de table » qui est destiné à l'alimentation.
- Le raisin « de cuve » qui est destiné à faire du vin.

1.3.1 Raisins « de table » les plus courants

1.3.1.1 Variétés noires

- **Alphonse Lavallé** : produit dans de Sud de la France, en Afrique du sud ou au Chili
Il a de gros grains sphériques noirs à pellicule épaisse ce qui lui confère une résistance au transport. Il arrive à maturité fin octobre et produit beaucoup de grains. Néanmoins il est sensible au mildiou.
- **Cardinal** : originaire des Etats-Unis c'est le plus précoce des raisins noirs.
Il a des gros grains sphériques rouges violacés.

- **Lival** : variété précoce et introduit récemment. Il a de gros grains noirs, une pulpe ferme et une peau épaisse.
- **Muscat de Hambourg** : autrement appelé « Muscat du Ventoux » il bénéficie depuis 1997 d'une appellation d'origine contrôlée (AOC). Il a de petits grains allongés de couleur grenat, une peau assez fine. C'est un raisin de goût caractéristique à la saveur musquée. Il arrive à maturité à la mi-septembre et il va être résistant aux maladies.
- **Ribol** : variété tardive et résistante aux maladies. Il a de gros grains noirs de forme ovoïde, une pulpe charnue et une peau épaisse (Cathiard-Thomas, et al., 1998)(Buchter-Weisbrodt, 2004) (Toussaint G., 2007).

1.3.1.2 Variétés blanches

- **Amandin** : c'est une nouvelle variété créée par l'INRA résistante aux maladies. Elle nécessite une belle exposition pour se développer. Les grains sont blancs, ovales, fermes et d'une saveur musquée.
- **Chasselas** : variété très ancienne qui viendrait à l'origine de la Turquie ou de l'Égypte. Le « Chasselas de Moissac » est d'appellation d'origine contrôlée. Les grains sont assez gros, sphériques, parfumés et sucrés. La peau est résistante de couleur vert jaune et translucide. Il arrive à maturité à la fin août mi-octobre.
- **Italia ou Idéal** : cultivé en Italie et en Sicile il a de très gros grains blancs, ovales au goût légèrement musqué. Il est résistant aux maladies.
- **Isa** : variété précoce créée en 1996 par l'INRA. Les grains sont gros à la saveur musquée.
- **Danlas** : variété précoce, les grains sont gros, ronds avec une peau plutôt épaisse et une saveur sucrée. Il est résistant aux maladies.(Buchter-Weisbrodt, 2004) (Toussaint G., 2007).

1.3.1.3 Variétés sans pépins

Les variétés sans pépins sont essentiellement utilisées pour la fabrication de raisins secs.

- **Exalta** : créée en 1990 par l'INRA, cette variété est issue d'un croisement entre le Muscat de Hambourg et la Perlette. Les grains sont blancs sans pépin au goût muscaté très apprécié. La pulpe est croquante et juteuse.
- **Lakemont ou New York 15.305** : Variété américaine, les grains sont de couleur vert-jaune de saveur moyenne. Elle résiste bien aux maladies et au froid. (Cathiard-Thomas, et al., 1998)(Buchter-Weisbrodt, 2004) (Toussaint G., 2007).

1.3.2 Raisins « de cuve » les plus courants

1.3.2.1 Cépages rouges

- **Le Grenache** : Les vins qui en sont issus sont de très grands vins rouges de garde (Châteauneuf-du-Pape, Côtes-du-Rhône), des vins doux naturels obtenus par surmaturation (Banyuls, Maury) et des vins rosés de qualité. Les vins sont très aromatiques (épices, fruits mûrs, cacao).
- **La Syrah** : Les vins qui en sont issus sont des vins rouges et rosés de très grande qualité, très typiques. Les vins sont colorés, structurés avec des tanins équilibrés et des arômes typés : violette, fruits rouges, épices, cuir....
- **Le Pinot noir** : les vins qui en sont issus sont des vins rouges de garde et de très grande qualité. Il est aussi utilisé pour l'élaboration des vins effervescents comme le Champagne. Les vins sont puissants, très fins et d'arômes complexes (griotte, truffe, eau de vie).
- **Le Gamay** : c'est le cépage du Beaujolais, un très grand vin rouge. La technologie de fermentation beaujolaise permet l'élaboration de vins primeurs aux arômes de banane, framboise ou rose.

- **Le Cabernet-Sauvignon** : il donne des vins rouges Bordelais de grande qualité aux tanins puissants et fins après vieillissement aux arômes de poivron vert, cassis, cèdre, réglisse.
- **Le Merlot** : les vins qui en sont issus sont ronds, puissants, riches en alcool et en couleur aux arômes fruités. Les tanins sont présents et souples (Botineau, 2010) (Scheromm, 2011).

1.3.2.2 Cépages blancs

- **Le Chardonnay** : il est utilisé pour l'élaboration de vins blancs secs, tranquilles ou effervescents. Ils sont très équilibrés aux arômes complexes et intenses (notes florales, miel, pêche, agrumes).
- **Le Muscat à petits grains** : les vins qui en sont issus sont des vins doux très sucrés et des vins blancs secs et effervescents. Les arômes sont frais, à la saveur musquée (fleurs, miel, fruits confits, raisins secs).
- **Le Sauvignon blanc** : il permet l'élaboration de vins blancs fins, typés et équilibrés secs ou liquoreux. Les arômes sont complexes (buis, bourgeon de cassis, fruit de la passion et fruits confits...).
- **Le Riesling** : permet l'obtention de vins blancs secs d'Alsace. En présence de pourriture noble il peut donner de grands vins liquoreux. Les arômes y sont nombreux (végétaux, fruits verts et minéraux).
- **Le Gewurztraminer** : Il va donner des vins blancs secs d'Alsace de grande qualité, moyennement acides, corsés avec de puissants arômes (muscat, rose, litchi, poivre). Il peut aussi en présence de pourriture noble donner de grands vins liquoreux. (Botineau, 2010) (Scheromm, 2011).

1.4 Composition chimique du raisin et de sa plante la vigne

1.4.1 La rafle

La rafle est constituée des composants chimiques suivants :

- **L'eau** qui représente environ 80 % de son poids. Elle va être le siège d'échanges osmotiques quand elle est laissée au contact avec les autres parties de la vendange.
 - o Le jus de raisin représente un milieu hypertonique du fait de sa teneur importante en sucre, une partie de l'eau de la rafle va passer dans ce milieu.
 - o Lors de la fermentation alcoolique, une partie de l'alcool qui a été formé dans le jus de raisin va passer dans la rafle.
 - ⇒ Ces échanges osmotiques vont diluer le jus. Le taux d'alcool dans vin futur sera diminué.
 - ⇒ Le fait d'enlever partiellement la rafle appelé éraflage va permettre d'obtenir des vins de titre alcoométrique supérieur de 2 à 3 dixièmes à celui qu'ils auraient eu si la vendange n'avait pas été éraflée.
- Les **tanins** qui représentent 3% de son poids. On parle de « goût de rafle » dû à l'astringence des tanins.
- Des **matières minérales** qui représentent environ 3% de son poids (sous formes de sels de potassium).
- Quelques **traces de sucres** (glucose et fructose) et d'acides organiques (Navarre, et al., 2003) (Botineau, 2010).

1.4.2 Les feuilles

Elles sont constituées de pigments rouges (surtout variété tinctoria): les anthocyanosides et de leurs dérivés ainsi que de composés phénoliques et de tanins (proanthocyanidols et dérivés de l'acide gallique).

Dans le commerce on trouve des extraits de vigne rouge : poudre cryobroyée, poudre de feuille, une posologie moyenne : 500 mg à 1g de poudre de feuille par jour. Elles sont utilisées en cas troubles circulatoires liés à la stase veineuse (varices, hémorroïdes) mais aussi dans les troubles artériolaires liés à l'âge ou au diabète (Navarre, et al., 2003).

1.4.3 La baie de raisin

1.4.3.1 L'épicerpe ou pellicule

La pellicule est constituée des composants chimiques suivants :

- Composés phénoliques :
 - o Des matières colorantes : flavones chez les cépages blancs, anthocyanes et flavones chez les cépages rouges et noirs.
 - o Des tanins (plus fins que ceux de la rafle).
- Des substances odorantes caractérisant certains cépages et donnant un goût fruité au vin.
- Des substances pectiques pour la formation des parois cellulaires.
- Des substances minérales et protéiques (Navarre, et al., 2003).

1.4.3.2 Le mésocarpe

Le tableau I montre que les sucres et les acides sont les composants chimiques essentiels de la pulpe : ils vont jouer un rôle déterminant dans l'élaboration, la conservation, et les qualités organoleptiques des vins (Navarre, et al., 2003).

Pour 1000g de pulpe :

Tableau I : Composition du mésocarpe

Eau	700 à 780 g
Sucre	200 à 250 g
Acides organiques libres	2 à 5 g
Acides organiques combinés	3 à 10 g
Substances minérales	2 à 3 g
Substances azotées	0.5 à 1 g

1.4.3.3 L'endocarpe (les pépins)

Les pépins sont constitués des composés chimiques suivants :

- Des composés phénoliques (tanins) représentant 5 à 8% de leur poids notamment des OPC (oligomères proanthocyanidiques).
- Des huiles qui nuisent à la qualité du vin si elles entrent dans le jus.

On évite alors d'écraser les pépins lors du foulage et du pressurage : les pépins sont éliminés avec le marc.

Cependant les pépins peuvent être utilisés en tant que matière première, pour l'extraction d'huile à usage alimentaire (Navarre, et al., 2003).

1.4.3.4 Différents composés chimiques en détail du grain de raisin

La composition chimique du grain va évoluer tout au long de sa maturation.

1.4.3.4.1 Les sucres

Les sucres de la vigne sont élaborés grâce à la photosynthèse, opération au cours de laquelle à partir de l'eau et du dioxyde de carbone, les feuilles vertes produisent du sucre et d'autres substances.

Cette opération se fait selon l'équation simplifiée suivante :



Le glucose et le fructose sont les sucres du raisin. Quand le raisin est mûr, ces deux sucres sont en quantités sensiblement équivalentes mais le fructose est toujours en excès. Le saccharose n'est présent qu'à l'état de traces. Cependant, de nombreux autres sucres ont été identifiés tels l'arabinose, le xylose, le rhamnose, le maltose ou encore le raffinose.

La teneur en sucre de raisins normaux varie entre 150 et 250 g/l mais celle-ci peut augmenter pour des moûts de cépages spéciaux tel le Muscat allant jusqu'à 300 g/l. Cette concentration peut même être dépassée pour des moûts de raisins concentrés par la pourriture. Entre les différents grains et même à l'intérieur d'un même grain, le sucre est

réparti inégalement. C'est la zone qui entoure les pépins qui est la plus riche en sucre (Christin, et al., 2004) (Boismoreau N., 2005) (Toussaint G., 2007).

1.4.3.4.2 Les acides organiques

Trois acides sont responsables de l'acidité du raisin mûr : les acides tartrique, malique et citrique. Les autres acides sont nombreux mais en quantité faible comme l'acides ascorbique, fumarique, galacturonique, glycérique...

On retrouve les acides tartrique, malique et citrique dans tous les organes de la vigne soit sous forme d'acides libres ou sous forme de sels. Ils proviennent des phénomènes respiratoires au niveau des parties vertes de la plante et sont répartis d'une façon homogène dans le raisin. Plus on va vers le pépin et plus l'acidité du raisin augmente (Christin, et al., 2004) (Boismoreau N., 2005) (Toussaint G., 2007) (Hogan, et al., 2009).

1.4.3.4.3 Les substances minérales

L'élément principal est le potassium indispensable à la contraction musculaire, vient ensuite le calcium puis le magnésium, le sodium et le fer (figure 16).

Cette forte concentration en potassium associée à un taux faible de sodium et une forte teneur en eau confère au raisin des propriétés diurétiques remarquables (Christin, et al., 2004) (Lefief-Delcourt, 2010).

	Pellicule	Pépin	Pulpe
K	360	230	480
Na	14	10	24
Ca	150	228	52
Mg	30	51	34
Fe	6	3	2

Figure 16 : Composition des différentes parties du grain en matières minérales (en mg/g de cendres)

1.4.3.4.4 Substances azotées

Les substances azotées se trouvent dans le moût (0,5 à 1g/l), sous forme ammoniacale pour un quart d'entre-elles et organique pour les trois quarts restants (figure 17). Ce sont les acides aminés qui constituent majoritairement l'azote organique. Les levures alcooliques peuvent se multiplier de façon abondante grâce à la teneur suffisante en azote ammoniacal et donc assurer une fermentation rapide.(Christin, et al., 2004).

	Merlot	Sauvignon
Poids de 1000 grains (grammes)	1620	1600
N total	1510	1930
Pépins	630	465
Pellicule	325	990
NH ₄	154	83
N organique	201	397
NH ₂	84	204
N protéique	47	45
N polypeptidique	70	148

Figure 17 : Répartition des substances azotées dans le grain de raisin mûr (teneur en mg pour 1000 grains de raisin)

1.4.3.4.5 Substances odorantes

Les différentes substances odorantes sont caractéristiques des différents cépages et par conséquent sont responsables de l'arôme primaire des vins. Celles-ci sont principalement situées dans la pellicule mais elles existent aussi en quantité faible dans la pulpe.

Deux groupes de substances odorantes existent :

- Les premières ne sont pas odorantes au départ. Ce sont dans les pellicules et les feuilles de vignes qu'on les retrouve. Lors de la fermentation et du vieillissement du vin, elles sont capables de se transformer en d'autres substances odorantes.

Les secondes sont présentes dans certains vins tels que les Muscats où elles jouent un rôle important dans son arôme. Elles sont odorantes au départ dans le raisin. Ces substances

ont été identifiées comme étant des terpènes (C₅H₈)_n, ou plus précisément du linalol, du nérol, du géraniol, du alpha-terpinéol. Elles se retrouvent aussi dans les cépages aromatiques non Muscat mais elles sont présentes en plus faible concentration. Enfin, elles sont absentes ou presque des cépages dont les raisins ne présentent pas d'arôme particulier (Navarre, et al., 2003) (Toussaint G., 2007) (Hogan, et al., 2009).

1.4.3.4.6 Les vitamines et assimilés

Tableau II : Composition en vitamines et assimilés

Vitamines et assimilés

Vitamine A et provitamine A	5 µg
Caroténoïdes provitaminiques A	
Bêta-carotène	59 µg
Alpha-carotène	1 µg
Bêta-cryptoxanthine	
Thiamine (Vitamine B1)	0,092 mg
Riboflavine (Vitamine B2)	0,057 mg
Niacine (Vitamine B3 ou PP) en équivalent en niacine totale	0,35 NE
Niacine (acide nicotinique)	0,3 mg
Acide pantothénique (Vitamine B5)	0,024 mg
Vitamine B6	0,11 mg
Folates totaux	4 µg
Vitamine C	4 mg
Vitamine E (tocophérols)	0,19 mg
Vitamine K	14,18 µg
Lutéine et zéaxanthine	72 µg

Comme le justifie le tableau II, la vitamine la plus abondante dans le grain de raisin est la vitamine C ou encore appelée acide ascorbique. Celle-ci lui confère alors une multitude de propriétés.

Elle a une action antioxydante propre qui va lui permettre de neutraliser les radicaux libres responsables du vieillissement cellulaire. De plus, elle a une action sur la régénération de la vitamine E, principal antioxydant de notre organisme. Leur association permet donc de mieux lutter contre le vieillissement prématuré de nos cellules.

Elle va également contribuer au renforcement de notre système immunitaire, nous aider à lutter contre la fatigue. Elle va favoriser l'absorption digestive et l'utilisation du fer ce qui

accélère la fabrication des globules rouges et donc diminue les risques d'anémie. Elle a une action cicatrisante et elle favorise la formation de collagène. Les polyphénols contenus dans le raisin vont potentialiser son action.

Les vitamines du groupe B en particulier B1, B3 et B5 vont permettre la métabolisation du sucre et celle du potassium.

La vitamine B1 favorise la croissance et la coordination musculaire, la vitamine B2 va jouer un rôle dans la production des globules rouges et des hormones. Enfin la vitamine B6 va participer à la fabrication des globules rouges et des neurotransmetteurs (Christin, et al., 2004) (Lefief-Delcourt, 2010).

1.4.3.4.7 Les composés phénoliques du raisin

Les polyphénols présentent une grande diversité de structures, divisées en deux classes : les flavonoïdes et les non flavonoïdes.

D'un point de vue chimique, ils sont caractérisés par un noyau benzénique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles.

Ce sont de puissants antioxydants qui vont permettre de lutter contre un certain nombre de pathologies (Cheynier, et al., 1998).

1.4.3.4.7.1 Composés phénoliques flavonoïdes

Les polyphénols flavonoïdes sont basés sur un squelette à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6) correspondant à la structure de la 2-phényl-benzopyrone (figure 18).

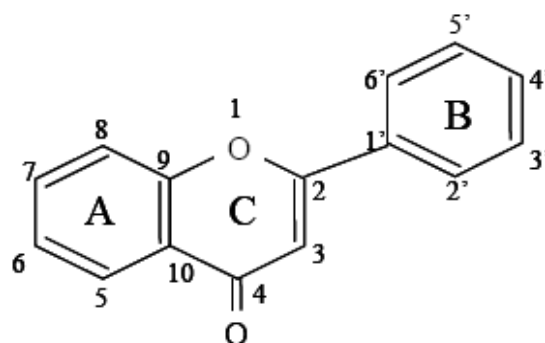


Figure 18 : Structure générale de la 2-phényl-benzopyrone

Ils comprennent plusieurs familles qui se différencient par le degré d'oxydation de l'hétérocycle central en C3 (noyau pyrane central) (figure 19) : anthocyanes, flavonols (ou flavones) et flavane-3-ols (flavanols) (Cheynier, et al., 1998) (Zouid, 2011).

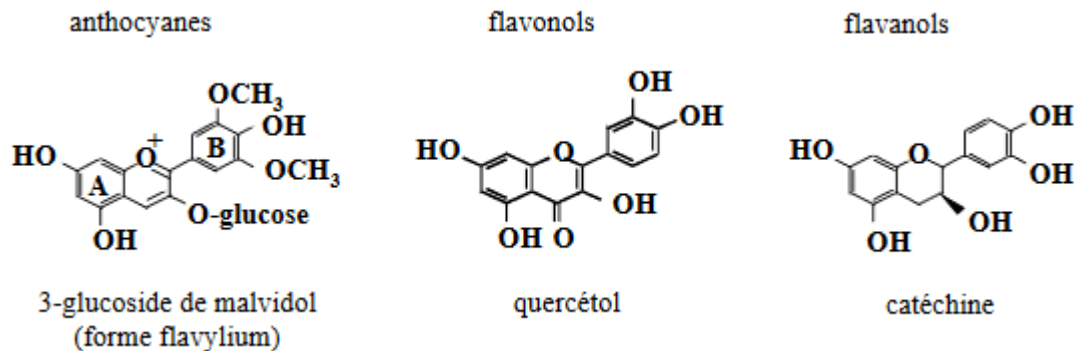


Figure 19 : Trois principaux groupes de flavonoïdes

Les anthocyanes (anthocyanidols) et les flavane-3-ols (flavanols) sont particulièrement importants en œnologie puisqu'ils constituent respectivement les pigments rouges du raisin noir et les tanins.

- **Anthocyanes**

Les anthocyanes du genre *Vitis* reposent sur cinq anthocyanidines (figure 20) :

- Cyanidine
- Delphinidine
- Péonidine
- Pétunidine
- Malvidine

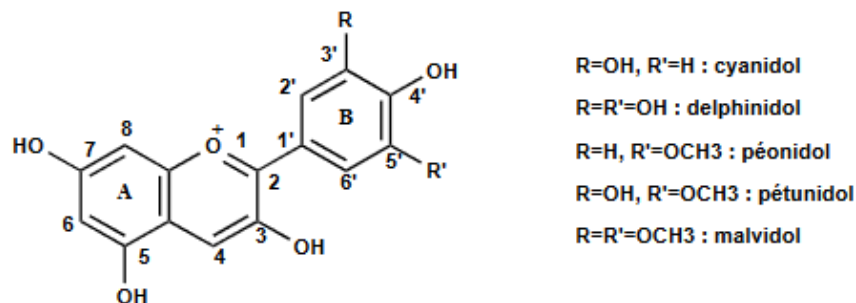


Figure 20 : Anthocyanidines du raisin sous forme de cation flavylium

Ce sont des pigments, principalement sous formes de glycosides stables et hydrosolubles, rouges en milieu acide, virant au bleu-violet en milieu neutre ou faiblement alcalin.

Les anthocyanes de *Vitis vinifera* sont glucosylées uniquement en position 3.

Le glucose, le rhamnose, l'arabinose et le galactose sont les sucres les plus connus pour se lier aux anthocyanidines.

Les principaux acides estérifiant ces sucres sont les acides hydroxycinnamiques à savoir l'acide acétique, l'acide para-coumarique et l'acide caféique : on parle alors d'anthocyanines acylés qui vont alors voir leur nuance modifiée et leur stabilité augmentée.

C'est le cépage qui va conditionner la proportion de chaque anthocyane alors que ce sont les conditions environnementales qui vont influencer la teneur globale. Chaque variété de raisin présente un profil typique d'anthocyanes.

Les propriétés des pigments, en particulier la stabilité et la couleur sont liées directement à leur structure chimique. Par exemple, le 3-glucoside de cyanidol est plus rouge que le 3-glucoside de malvidol, particulièrement abondant dans le raisin, qui est plus violacé.

Ils représentent environ 500 à 1000 mg par litre de vin rouge (Cheynier, et al., 1998) (Zouid, 2011) (Temsamani, 2015).

- **Flavonols**

Les flavonols, eux, sont les pigments jaunes retrouvés dans la peau du raisin noir et du raisin blanc mais en faible concentration. Ils existent sous forme glycosylée en position 3. Dans le raisin, onze flavonols ont été identifiés dont les quatre majoritaires sont la quercétine, la myricétine, le kaempférol et l'isorhamnétine (figure 21) (Cheynier, et al., 1998) (Zouid, 2011) (Temsamani, 2015).

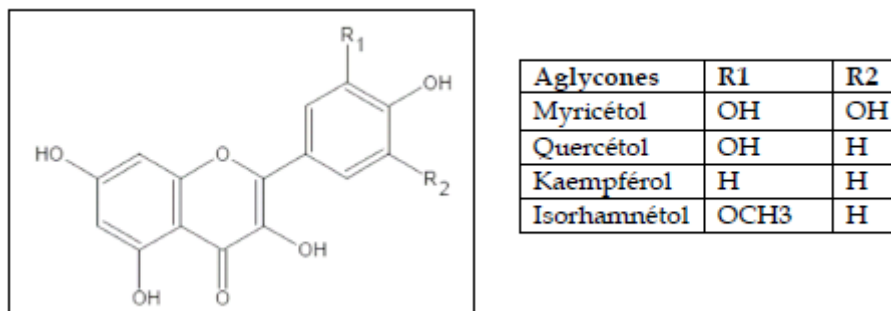


Figure 21 : Structure générale des flavonols

- **Flavanols**

Les flavan-3-ols ou dérivés de catéchine sont la catégorie de flavonoïdes la plus complexe. Ils se retrouvent dans la peau et les pépins du raisin sous forme de monomères, d'oligomères et de polymères. Ceux-ci vont être appelés tanins condensés ou proanthocyanidines parce qu'ils sont capables de libérer des anthocyanidines par chauffage

en milieu acide (Réaction de Bate-Smith). Ils ont la propriété de tanner la peau c'est-à-dire de la transformer en cuir imputrescible et peu perméable.

Les tanins se trouvent dans les enveloppes internes et externes des pépins de raisin et dans les vacuoles des cellules présentes dans la peau du raisin sous formes de granules ou d'amas (Cheynier, et al., 1998) (Zouid, 2011) (Temsamani, 2015).

Les monomères principaux dans le raisin sont la catéchine (C), l'épicatéchine (EC), l'épigallocatechine (EGC) et l'épicatéchine-3-gallate (ECG) (figure 22).

Les tanins condensés se divisent en plusieurs classes selon le schéma d'hydroxylation de leurs unités constitutives.

Parmi elles, les **prodelphinidines**, constitués d'unités (épi)gallocatechine et les **procyanidines**, dérivés de l'(épi)catéchine, ont été mis en évidence dans le raisin. De plus certaines unités sont substituées par de l'acide gallique (figure 22).

Les tanins des pépins sont des procyanidines, partiellement galloylés, basés sur des unités catéchine, épicatéchine et 3-O-gallate d'épicatéchine, liées entre elles par des liaisons C4-C6 ou C4-C8.

Les tanins de la pellicule renferment en plus des prodelphinidines et présentent des proportions de gallates en quantité moindre de ceux des pépins (figure 22 et 23) (Cheynier, et al., 1998) (Zouid, 2011) (Achat, 2013) (Temsamani, 2015).

Pépins	Pellicules
(+)-catéchine (-)-épicatéchine (-)-épicatéchine gallate	(+)-catéchine (-)-épicatéchine (-)-épicatéchine gallate (-)-épigallocatechine
PROCYANIDINES	PROANTHOCYANIDINES {PROCYANIDINES {PRODELPHINIDINES

Figure 22 : Monomères majeurs constitutifs des tanins

La teneur globale en flavanols est très variable et dépend de la variété, allant de 77 à 360mg/kg comme l'illustre le tableau III. La quantité des monomères est en général plus importante que celle des proanthocyanidines

Tableau III : Distribution des flavanols dans le raisin

Variété	Monomères (mg/kg)	Pourcentage dans les pépins	Proanthocyanidines (mg/kg)	Pourcentage dans les pépins
Alicante-bouchet	360	64	287	50
Aramon	213	-	182	-
Syrah	190	-	176	-
Mourvedre	164	58	169	53
Grenache noir	137	-	125	-
Cinsaut	136	37	116	32
Carignan	77	54	73	40
Cabernet Sauvignon	344	83	546	68
Pinot noir	1165	94	1609	86

De plus la quantité des monomères et des proanthocyanidines localisée dans les pépins est supérieure à celle localisé dans les pellicules. Ceci s'illustre bien pour le raisin de Cabernet Franc dans le tableau IV.

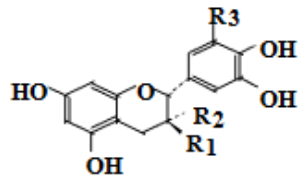
Tableau IV : Teneurs (en mg par g de matière sèche) en monomères et polymères pour le raisin de Cabernet Franc

Tanins	Pellicules	Pépins
Monomères	13,8	188
Dimères	7,2	66
Oligomères et Polymères	312	3600

Les résultats du tableau IV montrent que les pépins renferment des quantités de tanins plus importantes que les pellicules même si les tanins des pépins sont différents de ceux des pellicules.

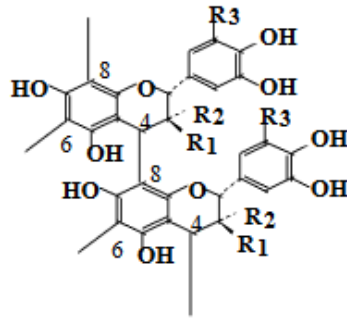
Les degrés de polymérisations moyens sont de l'ordre de 10 dans les pépins et de 30 dans les pellicules.

monomères :



- $R_1 = \text{OH}, R_2 = R_3 = \text{H}$: (+)-catechine
- $R_1 = R_3 = \text{H}, R_2 = \text{OH}$: (-)-épicatechine
- $R_1 = R_3 = \text{OH}, R_2 = \text{H}$: (+)-gallo catechine
- $R_1 = \text{H}, R_2 = R_3 = \text{OH}$: (-)-épigallo catechine

proanthocyanidols :



- $R_3 = \text{H}$: procyanidols
- $R_3 = \text{OH}$: prodelphinidols
- $R_1, R_2 = \text{H}, \text{OH}, \text{O-G}$
- $\text{G} : -\text{CO}-$

Figure 23 : Structure des tanins du raisin

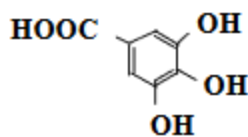
Il existe aussi les tanins ellagiques représentés par l'acide ellagique et les tanins galliques représentés par l'acide gallique (Cheynier, et al., 1998) (Ducasse, 2009) (Bensalem, 2014) (Temsamani, 2015).

1.4.3.4.7.2 Composés phénoliques non-flavonoïdes

Les composés phénoliques non flavonoïdes du raisin sont représentés par les acides phénoliques qui se divisent en deux groupes : les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques représentés par la figure 24.

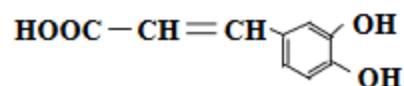
Les non flavonoïdes sont également représentés par les stilbènes en particulier le resvératrol qui est le plus connu (Cheynier, et al., 1998) (Zouid, 2011).

2. acides benzoïques



acide gallique

3. acides hydroxycinnamiques



acide caféique

Figure 24 : Acides phénols

Les **acides hydroxycinnamiques** sont constitués d'un noyau phénolique et d'une chaîne latérale insaturée en C3. Ce sont les composés les plus oxydables du raisin et ils sont impliqués dans les phénomènes d'oxydation enzymatique qui conduisent au brunissement du jus de raisin et du vin.

Dans le raisin, on retrouve trois dérivés hydroxycinnamiques sous forme d'esters tartrique (figure 25) :

- L'acide caféoyl tartrique (caftarique)
- L'acide para-coumaroyl tartrique (coutarique)
- L'acide féruloyl tartrique (fertarique)

La forme majoritaire est la forme trans (E) mais les isomères cis (Z) existent en faible quantité (Cheynier, et al., 1998) (Ducasse, 2009) (Mazue, 2011) (Temsamani, 2015).

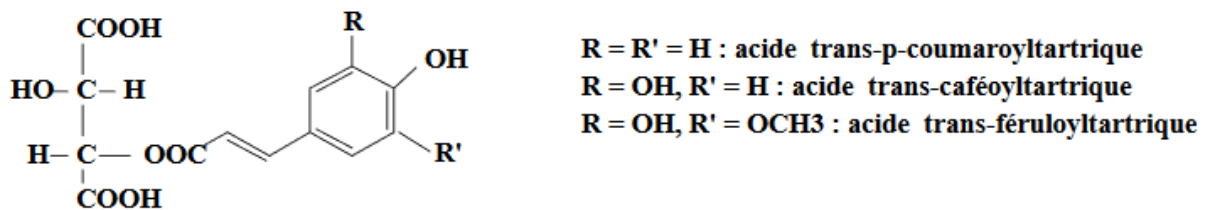


Figure 25 : Structure et nomenclature des principaux acides hydroxycinnamiques du raisin

Les **acides hydroxybenzoïques** ont une structure de type C6-C1. Ils comprennent l'acide gallique, l'acide vanillique, l'acide syringique et l'acide ferrulique (Cheynier, et al., 1998) (Ducasse, 2009).

Le **trans-resvératrol** (=3,5,4 trihydroxy-trans-stilbène) est une phytoalexine c'est à dire une substance antibiotique produite par une plante pour se défendre contre des champignons ou des bactéries en l'occurrence ici *Bothrytis cinerea*. Sa teneur augmente en présence de ce champignon et peut atteindre jusqu'à 400 µg/g de baie. Il est caractéristique des baies de raisin (*Vitis vinifera*) et il est surtout retrouvé au niveau de la peau où il est synthétisé et dont la quantité varie dans le vin rouge (2-3mg/l pouvant aller jusqu'à 15mg/l). Les vins qui contiennent le plus de resvératrol sont issus des régions plutôt humides et froides, où les champignons peuvent s'y développer aisément.

C'est un composé phénolique contenant deux noyaux aromatiques reliés par une double liaison (C6-C2-C6) formant un système conjugué ce qui lui confère une grande réactivité due à la résonance des électrons sur la totalité de la molécule. Sa structure est représentée par la figure 26 (Bruneton, 2009) (Mazue, 2011).

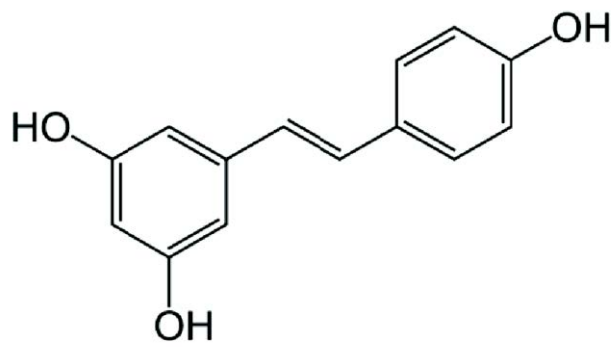


Figure 26 : Structure du trans-resvératrol

La figure 27 est un récapitulatif des composés phénoliques du raisin.

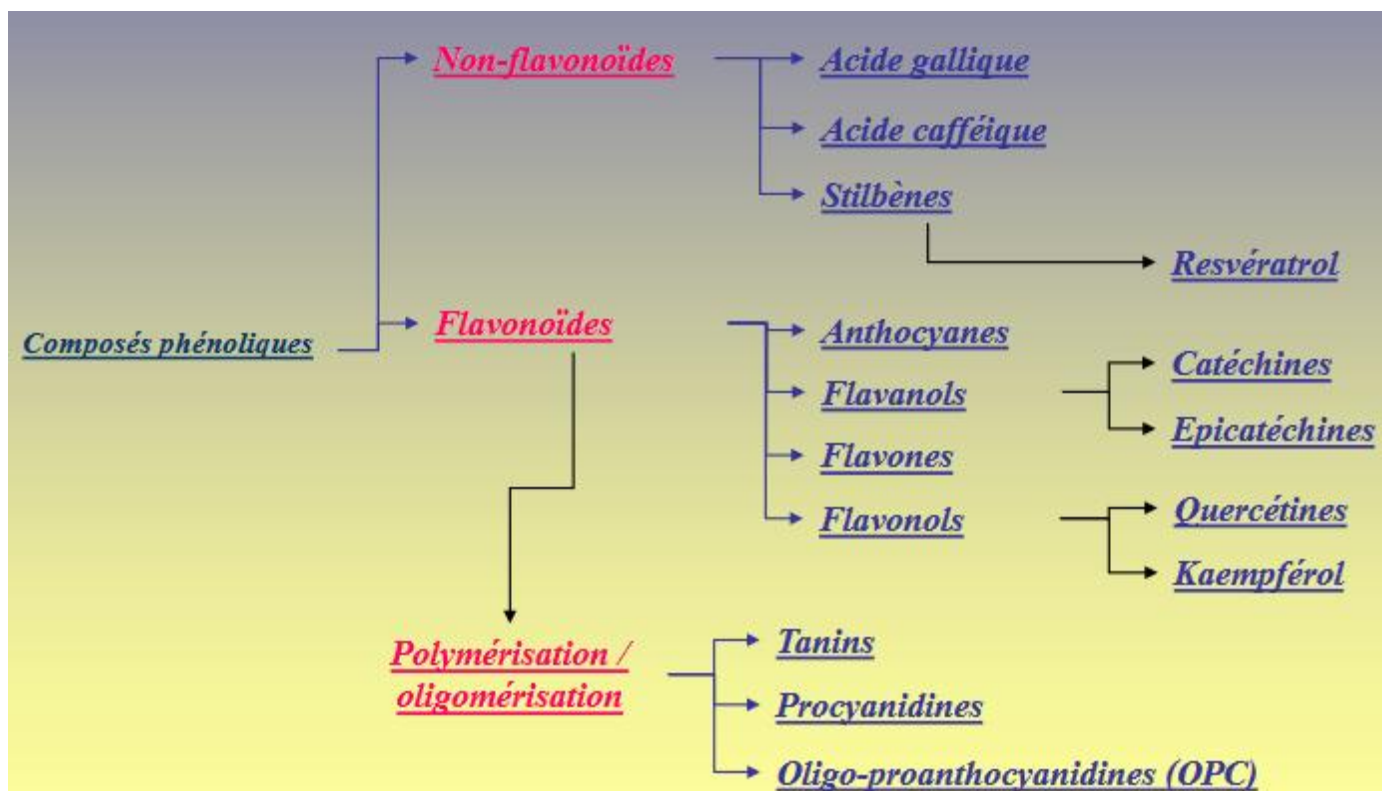


Figure 27 : Schéma récapitulatif des composés phénoliques du raisin

2 Le raisin et ses dérivés : comment travailler le raisin?

2.1 Huile de pépin de raisin

L'huile de pépin de raisin provient de l'expression des grains du raisin, sous-produit abondant dans les pays viticoles du bassin méditerranéen. Elle est obtenue à partir de pépins nettoyés et séchés. Pressés à froid les pépins libèrent la moitié de leur contenance en huile ce qui correspond à 5 à 10% du poids total du pépin.

A 1 hectolitre de vin produit, correspond une quantité de pépins susceptible de fournir 0,5 litre d'huile.

Pour obtenir de l'huile de pépin de raisin, il faut épépiner le plus vite possible les raisins. La deuxième étape consiste au séchage qui est une étape importante car elle permet de conserver les produits. Celui-ci s'effectue soit sur le marc à des températures élevées 70°C, soit sur les pépins à des températures moins élevées (38°C-140°C). Dans tous les cas, le pépin ne doit pas être altéré par la chaleur.

Une fois séchés, les pépins vont subir une première pression sous forme de petits pellets qui sont extraits par un solvant, l'hexane. L'huile brute doit subir un raffinement afin d'éliminer toutes les impuretés et la présence de cire demande une purification particulière. L'huile sera neutralisée par de la soude ou de l'acide phosphorique, elle va subir un premier refroidissement à 5°C puis après séjour au froid elle va être ramenée à une température de 12°C pour être centrifugée. Elle va ensuite subir un lavage, une décoloration et une désodorisation après avoir subi une seconde maturation à température ambiante (Ouradou, 1998) (Buchter-Weisbrodt, 2004) (Boismoreau N., 2005).

L'huile est riche en AG insaturés et en tocophérols (vitamine E).

Composition en AG en % :

- Palmitique 5,5-11
- Stéarique 3-6
- Oléique 12-28
- **Linoléique 58-78 ++**
- Linolénique <1

C'est une huile comestible utilisée surtout pour ses vertus alimentaires et ses propriétés diététiques. Du fait de sa grande richesse en AG insaturés, elle va s'opposer à la formation de lésions d'athérosclérose, elle va abaisser la cholestérolémie et la lipidémie.

L'huile a également quelques débouchés en cosmétologie, en savonnerie et en lipochimie pour les productions d'acides gras (Bruneton, 2009).

Les pépins de raisin contiennent ce qu'on appelle les OPC : oligomères proanthocyanidines aux vertus antioxydantes qui appartiennent à la famille des flavonoïdes. Ils vont avoir pour rôle de détruire les radicaux libres qui sont néfastes pour l'organisme. Les OPC sont 50 fois plus efficaces que la vitamine E et 20 fois plus que la vitamine C.

Selon la provenance des pépins, le taux d'AG peut osciller entre 80 et 90%. L'huile de pépin va donc être très utilisée en cosmétologie pour protéger sa peau grâce à sa teneur élevée en vitamine E, OPC et AG poly-insaturés. Elle va améliorer la structure de la peau, raffermir les tissus, soigner les crevasses. En protégeant des radicaux libres, elle va protéger du vieillissement prématuré des cellules : elle va lutter contre les rides et le relâchement cutané (Ouradou, 1998) (Buchter-Weisbrodt, 2004) (Boismoreau N., 2005).

2.2 Les raisins secs

Ce sont ceux qui proviennent du raisin en grappes, les Sultanines blanches et les raisins de Corinthe noirs ainsi que le Muscat d'Alexandrie.

La consommation est d'environ 800 000 tonnes par an. Le raisin sec est un raisin qui est mûr, qui a été déshydraté naturellement par le soleil ou par la chaleur artificielle.

Les grains de raisin sont séchés plusieurs fois en plein air. Selon la variété, ils varient : plus ou moins clairs, plus ou moins gros, plus ou moins fermes, avec ou sans pépins.

Ils contiennent 70 % de sucre. Les raisins secs de la variété Muscat sont encore attachés à la grappe alors que les raisins de Corinthe très petits et très charnus proviennent de raisins triés et séchés. Ils sont épépinés, la peau est très tendre et leur goût très aromatique. Ils ne sont pas sulfurisés.

Les Sultanines quant à elles sont une variété à l'origine de Turquie. Les raisins sont aussi épépinés, triés, plus gros, plus clairs et plus juteux que ceux de Corinthe.

95% des raisins frais utilisés sont apyrènes et vont subir trois étapes qui sont :

1. Le **pré-traitement** qui consiste à éliminer la couche cireuse du raisin appelée pruine. Celle-ci rend le séchage plus difficile car elle limite les pertes en eau du raisin grâce à sa composition essentiellement en acide oléanolique.
2. Le **séchage** qui va se faire à l'air libre soit naturellement par le soleil soit artificiellement pendant un temps relativement long allant de 5 à 30 jours selon la variété de raisin utilisé et le climat. Des séchoirs à convection d'air chaud sont de plus en plus utilisés ce qui permet de contrôler un certain nombre de paramètres

(température, degré hygrométrique de l'air....) et de passer à un délai de séchage plus court allant de 15 à 30h.

3. Le **conditionnement** qui consiste à sulfiter les raisins c'est-à-dire à décolorer les baies pour qu'elles soient jaunâtres et également à mieux les conserver.

On va utiliser 1 à 2 g de SO₂ par kg de raisin pendant 3 heures avant le séchage et 1 g de soufre par kg après le séchage. Les raisins secs sont ensuite criblés, ventilés, classés et lavés.

A la fin les raisins secs doivent avoir une coloration uniforme, brillante que l'on peut obtenir de façon artificielle par trempage dans des solutions d'huiles.

Ils sont très riches en sucre : en moyenne leur teneur est de 66 à 70 g pour 100 g. Ils font partie des aliments les plus énergétiques (3300cal/kg) et ils sont riches en sels minéraux et en vitamines A, B1, B2. Les protéines et les minéraux voient aussi leur concentration augmenter.

Les raisins secs sont donc très prisés par les sportifs lors d'exercices physiques intenses ou prolongés mais aussi lors d'efforts intellectuels grâce au phosphore et aux vitamines B (Ouradou, 1998) (Buchter-Weisbrodt, 2004) (Boismoreau N., 2005).

2.3 Le jus de raisin

La France assure 50% de la production de jus de raisin. Après le vin, il représente le second produit de transformation du raisin.

Pour l'obtenir on va utiliser des fruits très mûrs en particulier des raisins blancs. Si l'on veut obtenir du jus de raisin rouge il faut utiliser la variété « Regent » qui est résistante aux champignons sinon il faut les faire bouillir à 85°C pendant quelques minutes pour que les cellules éclatent et libèrent le colorant rouge sinon le jus restera blanc.

Les raisins frais utilisés doivent être à faible teneur en sucres et riches en acides comme le Carignan ou l'Alicante ou encore des raisins de table.

Avant transformation en jus, il faut laver les grappes puis elles vont être pressées : on va obtenir ce qu'on appelle le moût du raisin qui va être protégé de l'oxydation par ajout de dioxyde de soufre ou d'acide ascorbique (vitamine C).

Vient ensuite l'étape de clarification qui peut être réalisée par des méthodes différentes :

- Stockage au froid (-4 à 6°C) pendant 20 à 24 heures
- Séparation par microfiltration tangentielle qui est la plus utilisée

- Traitement enzymatique par des préparations pectolytiques
- Traitement des préparations adsorbantes (gélatine)
- Méthodes physiques (action électromagnétique, technologie membranaire)

Une fois le jus clarifié, il va être pasteurisé : 75°C à 85°C pendant 2 minutes puis il sera stocké à froid (-2°C) sous CO₂ ou sous gaz inertes.

Avant la mise en bouteille on va le désulfiter en éliminant le dioxyde de soufre.

Afin d'améliorer ses qualités gustatives on provoque sa saturation par ajout de dioxyde de carbone.

Le jus de raisin contient des sucres et des acides mais il est également riche en potassium, en oligo-éléments et surtout en vitamines hydrosolubles du groupe B.

La vitamine B1 facilite l'absorption des sucres à savoir du glucose et du fructose.

Plusieurs études ont montré que la consommation de raisin (en jus) avait un effet sur les capacités motrices et sur la mémoire.

Un jus de raisin frais, non bouilli ou stabilisé avec de la vitamine C se conserve pendant 3j au réfrigérateur puis il va commencer à fermenter et l'on obtient du « vin nouveau » (Ouradou, 1998) (Buchter-Weisbrodt, 2004) (Boismoreau N., 2005).

2.4 Le vin

Les techniques de vinification sont différentes selon qu'on désire obtenir un rouge, rosé, blanc ou encore un vin mousseux (méthode champenoise).

Les 3 phases qui la composent sont:

1. La phase pré-fermentaire qui fait intervenir des enzymes
2. La fermentation en elle-même
3. La phase post-fermentaire qui correspond au vieillissement du vin (Christin, et al., 2004) (Scheromm, 2011) (Roullier-Gall, 2014).

2.4.1 Vinification en blanc

Le vin blanc est généralement obtenu avec du raisin blanc mais il est possible de faire un vin de couleur blanche à partir du raisin noir : c'est le cas des vins de Champagne.

Le raisin va être broyé et pressé préalablement à la fermentation : c'est le foulage où le moût est extrait par pression modérée. Le jus de raisin va alors fermenter sans être en contact

avec les rafles ou les pellicules pour que celles-ci ne rentrent pas dans la composition du jus. Par ce moyen on peut obtenir des vins blancs avec des raisins à pellicule rouge mais à jus blanc.

Avec des raisins à jus rouge on obtient des vins rosés.

Ensuite le raisin va être égoutté pour enlever le jus mis à l'air libre par le foulage. Il est ensuite pressuré et le moût en est ainsi extrait. Une centrifugation va permettre de séparer le moût du marc (déchets du raisin). Un sulfitage est fréquemment effectué afin d'éviter les oxydations ou d'inhiber la formation de levures.

Une fois le moût séparé on va le placer dans une cuve où on va ajouter des levures qui vont proliférer et servir à la fermentation alcoolique. Les levures transforment le sucre contenu dans le moût en alcool et en dioxyde de carbone.

Cette opération dure 2 à 4 semaines, c'est pendant cette fermentation que le jus de raisin se transforme en vin.

Une deuxième fermentation peut intervenir, celle-ci est facultative et surtout utilisée en Suisse : c'est la fermentation monolactique. Elle va permettre de régulariser l'acidité et de rendre le vin plus stable. Une fois fermenté, le vin peut être mis en fût de chêne et être laissé pendant des années à vieillir.

Le vin qui n'a pas subi cette seconde fermentation sera filtré pour éliminer la lie et alors utilisé pour faire du vin à boire jeune.

Si l'alcoolisation est totale on va obtenir du vin blanc sec ; si elle est partielle on obtient du vin blanc moelleux où tout le sucre n'a pas été transformé en alcool (Christin, et al., 2004) (Scheromm, 2011) (Roullier-Gall, 2014).

2.4.2 Vinification en rouge

Elle repose sur deux phénomènes : la macération des parties solides des vendanges et la fermentation alcoolique des sucres en alcool qui durent environ trois à vingt et un jour à une température de 25 à 30°C.

Le vin rouge ne peut être obtenu qu'avec du raisin noir mais il est possible d'y ajouter du raisin bleu afin d'obtenir des vins plus fins.

Le raisin entier ou éraflé est versé dans des cuves de fermentation puis il est écrasé (foulé). On le laisse macérer avec la pellicule des raisins rouges pour que les pigments colorés se dissolvent dans le jus.

La fermentation alcoolique commence et la peau est recouverte de levures qui sont capitales dans la fermentation : ce sont elles qui vont transformer progressivement les sucres en alcool et en dioxyde de carbone.

A la surface vont se rassembler les parties solides du fruit formant un « chapeau » qu'il vaut mieux tenir immergé : le marc est séparé de la partie liquide. Le vin obtenu (ou vin de goutte) est de première qualité, c'est celui qui va vieillir en fût de chêne.

En pressant le marc, le vin obtenu (vin de presse) est de qualité inférieure.

Les deux vins obtenus vont subir une seconde fermentation dite monolactique indispensable aux vins rouges qui va transformer l'acide malique en acide lactique par l'intermédiaire des bactéries lactiques (Christin, et al., 2004) (Scheromm, 2011) (Roullier-Gall, 2014).

2.4.3 Vinification en rosé

Le raisin noir est utilisé pour obtenir du rosé. La vinification est identique à celle du vin rouge, il n'y a que la durée de cuvage qui va varier.

En effet, pour obtenir du vin rosé, le raisin n'est laissé à macérer que un ou deux jours contrairement au vin rouge qui est laissé à macérer quatre ou cinq jours pour un vin rouge léger et quinze jours pour un vin rouge coloré, corsé et riche en tanins (Christin, et al., 2004) (Scheromm, 2011) (Roullier-Gall, 2014).

2.4.4 Vinification champenoise

Le raisin noir (Pinot noir) ou blanc (Chardonnay) est ramassé très tôt pour faire du vin mousseux.

Dans la vinification champenoise tout repose sur le pressurage. Les raisins vont être pressurés sans foulage et amenés dans la cage d'un pressoir. L'extraction du jus est provoquée par le pressurage qui doit se faire lentement et de manière constante.

Le moût obtenu va alors subir une fermentation alcoolique mais pas de fermentation monolactique. Une seconde fermentation dans des bouteilles hermétiquement fermées fait la particularité de la vinification champenoise. Ces bouteilles sont placées en position horizontales les unes au-dessus des autres dans une cave à 10°C pendant plus de quatre mois après avoir ajouté du sucre au vin après la première fermentation. Pendant cette période, la fermentation secondaire a lieu et le sucre est transformé en alcool et en gaz

carbonique qui va se dissoudre dans le vin. Une fois le temps écoulé, les déchets (levures mortes, dépôts divers) sont enlevés.

Au cours de la vinification, certaines corrections de vendange peuvent être nécessaires.

Si le jus de raisin manque de sucre, il faut en rajouter c'est ce qu'on appelle la chaptalisation.

Si le moût est trop acide, l'utilisation de carbonate de calcium ou de potassium permettra de le rendre moins acide.

Au contraire s'il n'est pas assez acide, on ajoutera de l'acide tartrique (Christin, et al., 2004) (Scheromm, 2011) (Roullier-Gall, 2014).

2.4.5 Composition du vin

Les différents composants du vin sont semblables à ceux du raisin :

(Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Mambrini, 2004) (Roullier-Gall, 2014).

- **L'eau**

Elle représente 85 à 90% du poids du vin. C'est l'élément le plus important. Elle a une densité quasi équivalente au vin final car l'alcool allège l'ensemble du mélange.

La qualité et la quantité de cette eau dans le vin va être dépendante du terroir et du lieu où est exposée la vigne.

- **Les protéines**

Le vin n'en contient pas beaucoup (1 à 2g/l) mais il renferme certaines enzymes qui proviennent du raisin ou des micro-organismes présents dans le vin comme par exemple des pectases ou des oxydases. Ces enzymes, semblables à celles du tube digestif, vont permettre une meilleure digestion.

- **Les sucres**

Ils sont peu importants dans les vins rouges (2 à 3 g/l) et très importants chez certains vins blancs fruités (20g/l) et liquoreux (100g/l).

Ce sont essentiellement le fructose et le glucose mais il contient d'autres sucres tels que le glycérol ou le sorbitol qui est un polyalcool qui va stimuler les sécrétions biliaires et pancréatiques.

- **L'alcool**

Il est représenté par l'éthanol (100 à 150g/l). Le degré permet de mesurer la proportion d'alcool dans un vin (1° alcoolique = 1ml d'alcool pur pour 100 ml de vin à la température de 15°C)

Le méthanol est aussi contenu dans le vin en quantités infimes : c'est lui qui est responsable des effets secondaires des lendemains de fêtes (maux de tête, fatigue, nausées...)

- **Les sels minéraux**

Dans le vin, ils sont sous forme ionisée afin de faciliter leur absorption dans l'intestin grêle.

Ce sont des catalyseurs qui participent aux réactions biologiques.

Dans un ordre décroissant, on a d'abord :

- le potassium (600 à 1500 mg/l) qui va protéger le système cardiovasculaire, assurer le bon fonctionnement du système nerveux et réguler les fonctions surrénaliennes.
- Le calcium (50 à 200 mg/l) qui va permettre la formation de l'os et la transmission de l'influx nerveux, qui va réguler la coagulation et avoir un effet sédatif sur le SNC (système nerveux central).
- Le magnésium (50 à 200 mg/l) qui va stimuler le système immunitaire, participer avec le calcium à la naissance du tissu osseux, agir sur le système sanguin, favoriser les sécrétions biliaires et prévenir l'athérosclérose.
- Le sodium (20 à 250 mg/l) qui va avoir un rôle dans la digestion et l'assimilation et une action sur les systèmes nerveux et musculaires.

- **Les oligo-éléments**

Le vin contient toujours du fer en petites quantités (2 à 10 mg/l pour certains grands crus de Bourgogne ou du Bordelais).

Il contient aussi du zinc (0.1 à 5 mg/l) et du cuivre (0.2 à 1 mg/l).

- **Les vitamines**

Le vin contient des vitamines du groupe B (B1, B2, B3, B5, B6, B12).

Le tableau V illustre la teneur moyenne en vitamines des vins rouges par litre.

Tableau V : Teneur moyenne en vitamines des vins rouges par litre

Thiamine (B1)	0.10 mg
Pyridoxine (B6)	0.47 mg
Riboflavine (B2)	0.18 mg
Meso-inositol	334 mg
Acide panthothénique (B5)	0.98 mg
Biotine (B8)	2.1ug
Nicotinamide (PP)	1.89 mg
Cobalamine (B12)	0.06 ug

- **Les polyphénols**

Cf précédemment (polyphénols du raisin)

Ce sont les substances les plus intéressantes du vin car leur structure chimique leur confère des propriétés anti-oxydantes à l'origine de nombreuses vertus thérapeutiques.

2.5 Le vinaigre

Selon le *Codex Alimentarius*, le vinaigre est le liquide qui résulte de la double fermentation d'un substrat où il y a des sucres. La première fermentation est la fermentation alcoolique : elle consiste à transformer les sucres en éthanol. La seconde fermentation est la fermentation acétique : elle consiste à transformer l'éthanol en acide acétique.

Le jus de raisin fermenté va être transformé par les bactéries en vin puis en vinaigre de vin.

Le vinaigre peut aussi être obtenu par l'acétification du vin mal conservé et devenant ainsi acide, d'où son nom de « vin-aigre ». Il peut être également le résultat d'un procédé technologique bien défini au cours duquel les bactéries acétiques vont permettre la fermentation acétique. Pour cela il faut les alimenter en ajoutant des substances organiques telles que du sirop de fécule, du glucose et des substances inorganiques comme du phosphore, des sels d'aluminium (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

Il existe différentes variétés de vinaigre : vinaigre de vin, vinaigre de cidre, vinaigre d'alcool, vinaigre de céréales...

Le véritable « *aceto balsamico tradizionale* » est issu des vendanges tardives du raisin blanc « Trebbiano » dans les provinces de Modène et de Reggio Emilia en Italie. Pendant au minimum 12 ans, il reste dans des fûts de bois de différentes origines.

100 litres de jus de raisin donne 4 litres de vinaigre balsamique et 1 litre coûte environ 500 euros (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

Quant à sa composition, la teneur minimale en acide acétique ne doit pas être inférieure à 6g pour 100ml. Ce n'est pas le seul acide, lors de la fermentation alcoolique d'autres alcools sont formés et sont transformés en acides lors de la fermentation acétique (l'alcool propylique est transformé en acide propionique).

Le vinaigre contient une grande quantité de composés volatils tels que diacétyle, l'acétate d'éthyle et l'acétylcarbinol qui sont à l'origine de la saveur du vinaigre.

Les acides aminés sont en quantité relativement importante dans le vinaigre. Ils proviennent du substrat de la fermentation alcoolique et des bactéries et levures nécessaires aux deux fermentations.

La proline est l'acide aminé le plus important du vinaigre de vin (300 mg/l) (Ouradou, 1998).

Le vinaigre va être utilisé principalement comme condiment pour assaisonner les sauces ou des aliments.

L'acide acétique confère au vinaigre la propriété de dénaturer les protéines : coagulation, coupure des longues chaînes, modification des caractéristiques physiques. Cela permet d'obtenir une « cuisson » à froid très utilisée pour les poissons (harengs, moules, sardines) et la viande. Cette cuisson leur confère une meilleure digestibilité, une texture ferme et une conservation des caractéristiques organoleptiques du produit cru (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Ouradou, 1998).

L'acide acétique possède des propriétés bactéricides sur certaines bactéries, ce qui fait du vinaigre un bon agent de conservation au pH acide (2,8-2,9).

3 Intérêts thérapeutiques du raisin et de ses dérivés

3.1 Pouvoirs des polyphénols du raisin

Les polyphénols sont des micro-constituants de l'alimentation contenus dans les végétaux. Ces molécules se caractérisent par des groupements phénoliques qui peuvent apparaître en résonnance c'est-à-dire un noyau aromatique où sont greffés un ou plusieurs groupements hydroxyles (-OH). Cela va leur permettre de capter des électrons tout en restant stables, ce qui leur confère des propriétés antioxydantes. C'est à ces propriétés que l'on a attribué les effets santé des polyphénols (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

L'activité antioxydante d'un aliment est mesurée par l'indice TAC (Total Antioxidant Capacity). Plus l'aliment a un indice TAC élevé, plus il est antioxydant. On considère que l'aliment est « très fortement antioxydant » quand son indice TAC dépasse 200 micromoles. Le raisin blanc a un indice TAC de 1789 micromoles, le raisin noir de 2016 et le raisin sec de 2490 (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

3.1.1 Effets antioxydants

Toutes les cellules des organismes vivants contiennent des mitochondries qui fournissent de l'énergie aux cellules à partir d'oxygène et d'éléments simples issus de la glycolyse cytoplasmique ou du cycle de Krebs (CK) mitochondrial. C'est la chaîne respiratoire ou chaîne de transport d'électrons située à l'intérieur de la membrane interne des mitochondries qui fournit l'énergie.

L'ATP est une forme de stockage de l'énergie car elle peut se re-transformer en ADP quel que soit l'endroit où elle se trouve, libérant localement l'énergie emmagasinée lors de sa formation. La mitochondrie apparaît ainsi comme la dynamo de la cellule. Elle va générer au cours de son fonctionnement des protons et des électrons.

Certains de ces électrons vont s'échapper de la chaîne de transport et entrer en collision avec des molécules présentes localement générant alors des espèces très énergétiques et très réactives comportant des électrons surnuméraires appelés ERO (espèces réactives de l'oxygène).

Ce sont par exemple : l'anion superoxyde O_2° , le peroxyde d'oxygène $O_2^{2^\circ}$, le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , le radical hydroxyle OH° ...qui peuvent à leur tour entrer en collision avec d'autres molécules du cytoplasme des cellules à qui elles transfèrent leur électron

surnuméraire pour se stabiliser et former des radicaux libres oxydés très réactifs (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Clausse, 2001) (Bennetau-Pelissero, 2014).

Les radicaux libres peuvent provoquer des dégâts sur l'organisme : ils sont génotoxiques, carcinotoxiques, pro-inflammatoires et ils accélèrent le vieillissement cellulaire.

Ils vont perturber le fonctionnement de substances indispensables à notre organisme en les suroxygénant et en les rendant ainsi incapables de participer au métabolisme.

Ils vont s'attaquer :

- Aux **lipides** des membranes des cellules notamment les AGPI les empêchant de fluidifier les membranes et donc aux cellules de communiquer entre elles. Cela va avoir pour conséquence de rigidifier les membranes. Cette attaque est à l'origine de ce qu'on appelle la peroxydation lipidique.
- Au **collagène** et à **l'élastine** dans le tissu conjonctif ce qui déclenche un vieillissement accéléré avec déshydratation, perte de souplesse et de résistance de la peau et des vaisseaux sanguins.
- A **l'ADN**, support de l'information génétique en le modifiant ce qui entraîne des erreurs dans la synthèse des protéines. C'est le radical hydroxyle qui est le plus réactif vis à vis de l'ADN : cela va générer divers produits. Il peut interagir avec les bases puriques, les bases pyrimidiques et aussi le désoxyribose. Cela va provoquer des altérations de base, des pontages entre l'ADN et des protéines ou encore des ruptures de brins qui aboutissent à une altération du message génétique et la production de tumeurs.
- Aux **protéines** en allant oxyder leurs acides aminés. Les plus facilement oxydables sont le tryptophane, la tyrosine, la phénylalanine, la méthionine et la cystéine. Des enzymes mais aussi des récepteurs cellulaires et des protéines de transport peuvent également être visés par ces radicaux libres. Des protéines impliquées dans le maintien de gradients ioniques entre les cellules et les fluides extracellulaires vont être touchées comme c'est le cas des pompes à calcium et à potassium qui sont indispensables dans la formation du signal électrique des cellules musculaires et nerveuses.
- A des **molécules « anodines »** qui deviennent cancérigènes par oxydation radicalaire.

Les polyphénols peuvent capter l'électron célibataire des ROS ou des radicaux libres oxydés qui sera alors délocalisé sur l'ensemble du squelette de la molécule en raison de l'alternance des simples et doubles liaisons présentes. L'énergie de cet électron célibataire va alors être répartie sur l'ensemble de la molécule ce qui va permettre de terminer la

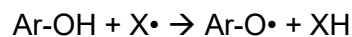
réaction en chaîne. En effet le polyphénol oxydé va être très peu réactif et rester stable (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Clausse, 2001) (Bennetau-Pelissero, 2014).

Les composés phénoliques exercent leur activité antioxydante via plusieurs mécanismes:

- Le piégeage direct des ERO ;
- L'inhibition des enzymes génératrices d'ERO ;
- La chélation des ions de métaux de transition, responsables de la production des ERO ;
- L'induction de la biosynthèse d'enzymes antioxydantes (Halliwell, 1994) (Achat, 2013).

3.1.1.1 Piégeage direct des ERO

Grâce à leur faible potentiel redox, les polyphénols (Ar-OH) ont la capacité de réduire rapidement les radicaux libres oxydants comme le superoxyde, les peroxydes (ROO•), les alkoxydes (RO•) et l'hydroxyle par transfert d'hydrogène :



Où

X• : Représente l'une des ERO mentionnées ci-dessus ;

Ar-O•: radical aryloxyde qui, s'il s'agit d'un noyau catéchol, peut réagir avec un autre radical pour former une o-quinone plus stable (figure 28).

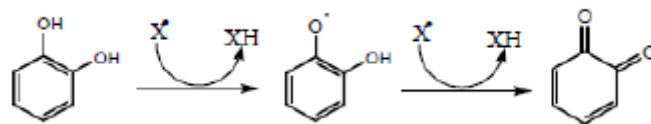


Figure 28 : Piégeage des ERO (X•) par un noyau catéchol.

En outre, le radical aryloxyde peut interagir avec l'oxygène pour donner une quinone et un anion superoxyde. Cette réaction est responsable d'un effet prooxydant qui est un effet indésirable des flavonoïdes. Ainsi, la capacité antioxydante des polyphénols dépend non seulement du potentiel redox du couple Ar-O•/Ar-OH mais aussi de la réactivité du radical Ar-O• (Halliwell, 1994) (Jovanovic, et al., 1994) (Achat, 2013).

3.1.1.2 Inhibition des enzymes génératrices d'ERO

Les polyphénols possèdent une affinité pour une grande variété de protéines, via des interactions de van der Waals (cycles aromatiques) et des liaisons hydrogènes (groupements OH phénoliques) (Havsteen, 2002). Par exemple, les aglycones des flavonoïdes, essentiellement les flavones et les flavanols (noyaux tricycliques plans et polarisables), sont capables de se lier avec un grand nombre de protéines globulaires, notamment des enzymes, des récepteurs et transporteurs (Dangles, 2012).

L'inhibition des enzymes génératrices des radicaux libres dans les systèmes biologiques est un mécanisme important d'effet antioxydant pour les polyphénols. Plusieurs travaux ont rapporté que les flavonoïdes sont les molécules les plus susceptibles d'être impliquées dans cet effet, (Nagao, et al., 1999) (Lin, et al., 2002) par formation de complexe inhibiteur-enzyme et/ou par piégeage direct des ERO (Dangles, et al., 2006) (Dangles, et al., 2008). Cette double action est bien mise en évidence dans le cas de la xanthine oxydase (XO), enzyme du foie impliquée dans la maladie de la goutte, et qui catalyse une réaction du catabolisme des purines, en transformant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique (Dangles, et al., 2008). Cette enzyme est considérée comme une source biologique importante de radical superoxyde. Les flavones et flavanols se lient à la XO en compétition avec le substrat xanthine, ce qui inhibe la formation de l'acide urique (IC_{50} de 0,5 à 10 μ M, à l'exception de la 3-hydroxyflavone qui n'interagit pas avec XO). D'autre part, le flavanol (cycle C non plan) catéchine ne se lie pas à l'enzyme mais réduit efficacement le superoxyde ($IC_{50} = 0,48 \mu$ M).

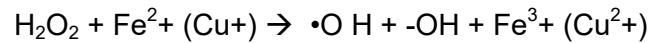
Enfin, les flavones et flavanols ayant un cycle B de type catéchol comme la quercétine combinent les deux mécanismes, à savoir formation d'un complexe inhibiteur-enzyme ($IC_{50}=2,38 \mu$ M) et réduction du superoxyde résiduel, qui s'est échappé de la cavité enzymatique ($IC_{50} =0,33 \mu$ M) (Day, et al., 2000).

De nombreux flavonoïdes sont également de puissants inhibiteurs des métalloenzymes lipoxigénase, myéloperoxydase et NADPH oxydase (Dangles, et al., 2008) (Dangles, 2012).

3.1.1.3 Chélation des ions de métaux de transition responsables de la production des ERO

Les polyphénols vont contribuer à inhiber la formation des radicaux libres par la chélation de métaux de transition tels que le fer (Fe^{2+}) et le cuivre (Cu^+), qui vont servir pour de nombreuses fonctions physiologiques. Ils entrent notamment dans la composition des hémoprotéines et de cofacteurs d'enzymes du système de défense antioxydant (Fe^{2+} pour

la catalase et Cu⁺ pour la superoxydedismutase). Cependant, ils peuvent aussi être responsables de la production du radical OH• par la réduction de H₂O₂ lors de la réaction de Fenton (Pietta, 2000) (Heim, et al., 2002).



En outre, l'autoxydation des ions Fe²⁺ et Cu⁺ est une source de O₂•⁻ et de H₂O₂. Ainsi, complexer les ions du fer et du cuivre sous une forme qui bloque leur activité redox est un mécanisme d'action antioxydante. Les polyphénols abondants dans l'alimentation, notamment les flavonoïdes, séquestrent ces ions métalliques au niveau de différents sites (figure 29).

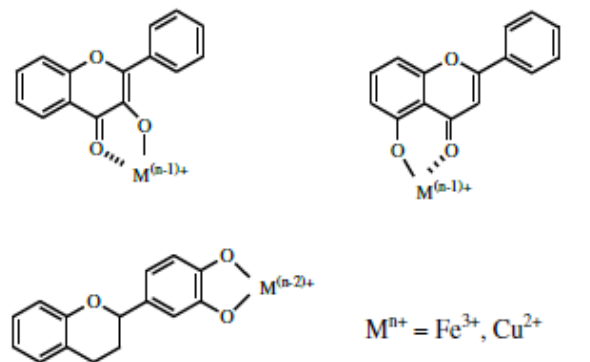


Figure 29 : Sites de chélation des ions métalliques par les flavonoïdes (Dangles, 2006)

3.1.1.4 Induction de la biosynthèse d'enzymes antioxydantes

Les polyphénols de notre alimentation par leurs propriétés antioxydantes auraient un effet bénéfique dans la prévention de certaines maladies. Certains auteurs font appel à leur action pro-oxydante de façon in vitro (Fukumoto, et al., 2000). Uniquement les polyphénols les plus réducteurs manifestent cet effet en entrant dans des cycles redox qui produisent des ERO.

Les produits d'oxydation à un ou deux électrons des composés phénoliques (radicaux aryloxy, o-quinones, p-méthylènequinones) (Figure 30) sont produits en présence de dioxygène et de certains ions de métaux de transition.

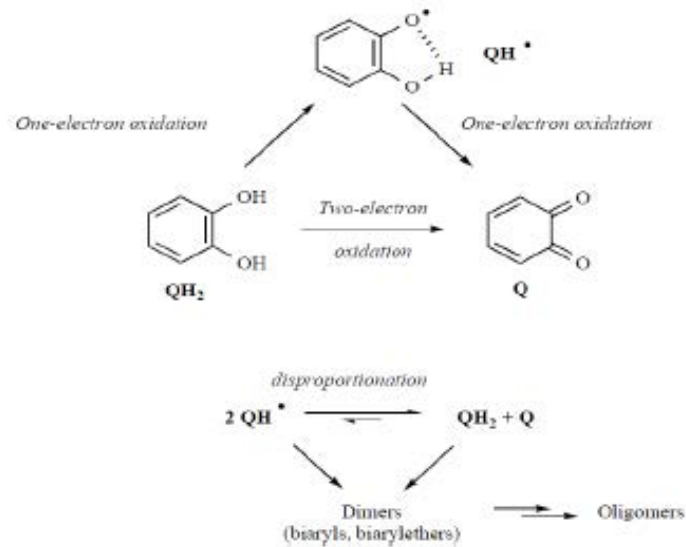


Figure 30 : Oligomérisation oxydative des catéchols

L'acide gallique par exemple peut réduire Fe^{3+} en Fe^{2+} , ou Cu^{2+} en Cu^+ , et de cette façon amorcer la réaction de Fenton avec formation du radical hydroxyle (Figure 31). L'autoxydation des ions de basse valence va permettre de produire le peroxyde d'hydrogène nécessaire à la réaction.

L'ADN, les lipides ou encore d'autres biomolécules peuvent être endommagés par les effets pro-oxydants de certains polyphénols.

C'est de la présence d'ions du fer libre (non liés aux protéines) dont va dépendre la signification biologique de cette activité pro-oxydante (Aruoma, et al., 1993) (Yen, et al., 2002).

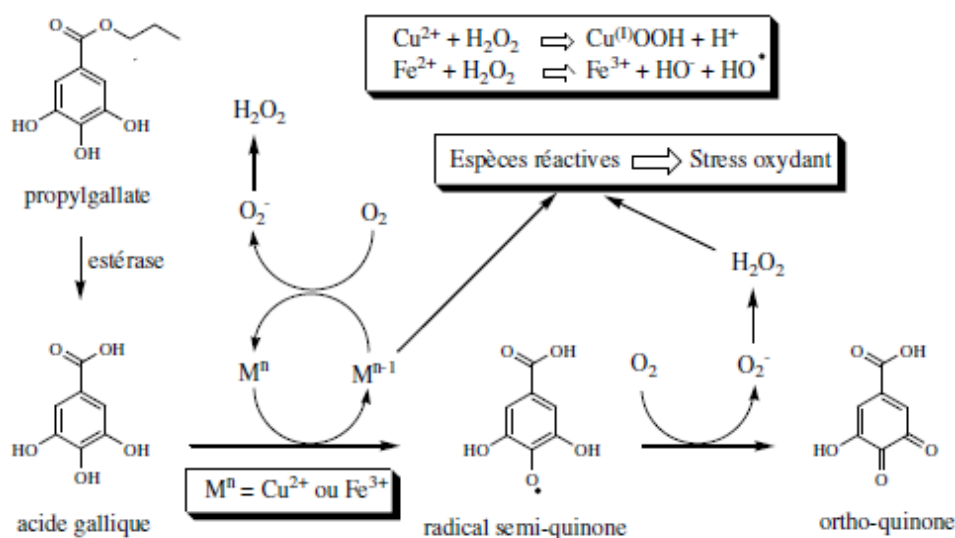


Figure 31 : Mécanisme de formation d'ERO par l'acide gallique (métabolite du propylgallate)

Des études complémentaires sont donc nécessaires afin de mieux déterminer la frontière entre les effets pro-oxydants et les effets antioxydants.

Même si les propriétés antioxydantes des composés phénoliques sont en majorité responsables de leurs bénéfices en matière de santé, il existe aussi des interactions entre ces composés et les protéines de la cellule qui leur confèrent des propriétés plus spécifiques.

3.1.2 Extraction des polyphénols

Les polyphénols sont des molécules très fragiles qui se trouvent dans le règne végétal surtout dans les plantes à structure ligneuse et surtout dans le raisin au niveau des pépins (60%), des rafles (20%) et des pellicules (20%).

L'extraction des polyphénols repose sur la méthode de MASQUELIER et peut se réaliser en trois étapes :

- L'extraction solide-liquide : les pépins de raisin sont débarrassés des glucides et de la pulpe. Ils sont ensuite séchés et traités par l'eau à chaud. La phase aqueuse obtenue va être salée afin de précipiter les composés de haut poids moléculaire (tanins) qui ne présentent pas grand intérêt au niveau pharmacologique.
- L'extraction liquide-liquide : la solution salée est épuisée par des solvants organiques non miscibles à l'eau et capables de dissoudre les polyphénols peu polymérisés. La phase organique est concentrée sous pression réduite.
- Récupération du produit : elle va se réaliser par nébulisation, lyophilisation ou précipitation. On obtient ce qu'on appelle les Oligomères Proantho Cyanidoliques (OPC) nébulisés, lyophilisés ou précipités (Mambrini, 2004).

Les polyphénols qui sont les plus faciles à extraire du raisin du fait de la biodisponibilité de la matière première sont ceux contenus dans les pépins. A partir d'une tonne de pépins, on va obtenir un kilo d'OPC.

Ils sont récupérés directement dans les distilleries après pressage des grappes. La production de polyphénols va être réalisée grâce à l'enveloppe externe du pépin. Les pépins de raisin rouge ne pourront pas être utilisés car ils vont se retrouver dans le vin lors de la fermentation.

Une fois leur extraction faite, on obtient une poudre de couleur chamois à rose, plus ou moins astringente mais les polyphénols sont à un état dit instable en raison de leurs

groupements phénoliques. Il faudra alors substituer l'hydrogène des groupements phénols par un acide gras à longue chaîne afin de former des esters qui seront stables.

C'est le Professeur Joseph Vercauteren, responsable du Laboratoire de Pharmacognosie de la Faculté de Pharmacie de Bordeaux, et le Professeur Docteur Jean-Frédéric F. Weber en 1994 qui ont mis au point cette méthode.

Le Professeur Vercauteren a alors déposé un brevet permettant de développer la gamme de produits cosmétologiques Caudalie, élaborés à partir d'extraits de pépins de raisin.

Pour extraire les OPC il faut environ une tonne de pépins de raisin afin d'obtenir un kilo d'OPC. Il a réussi à stabiliser les polyphénols afin qu'ils ne s'oxydent plus dans les préparations cosmétiques.

Il rapporte qu'il n'est pas possible d'y incorporer directement les polyphénols car cela rendrait les préparations brunâtres suite à leur transformation en quinones.

C'est pourquoi pour éviter cela, il a trouvé une alternative au problème qui va permettre de stabiliser les polyphénols et ceci en les couplant à des molécules d'acides gras tels que l'acide palmitique.

Une fois appliquées sur le visage, les estérases qui sont des enzymes spécifiques de la peau vont dissocier lentement les esters formés pour libérer les polyphénols qui pourront alors diffuser et agir en profondeur (Vercauteren, et al., 2002).

En 1996, Marc Feriès, fils de vigneron et œnologue, élabore un procédé totalement naturel d'extraction des polyphénols ; il dépose un brevet en 1997 et crée en 1998 une société française qui est la seule spécialisée dans la production de tanins naturels : Ferco développement. Cette technique ne met en jeu ni solvant organique, ni agent synthétique et elle utilise des procédés physiques qui respectent toutes les propriétés des polyphénols (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Ouradou, 1998).

3.2 Vertus des polyphénols dans le domaine de la santé

Le raisin est une baie très intéressante car elle est riche en flavonoïdes parmi lesquels les **flavonols** (kaempférol, myricétol, quercétol), **flavanols** (catéchines) mais également **anthocyanes** et **proanthocyanidines** reconnus comme étant de puissants antioxydants.

3.2.1 Action au niveau cardio-vasculaire

Actuellement, l'une des premières causes mondiales de mortalité est représentée par les maladies cardiovasculaires. L'infarctus du myocarde en est la forme la plus grave.

Selon l'OMS, elles sont responsables d'environ un tiers des décès dans le monde et 150 000 à 180 000 décès par an en France.

Les maladies cardiovasculaires sont regroupées en deux groupes

- Les maladies coronariennes qui touchent les vaisseaux cardiaques ; les deux formes majeures sont l'IDM et la mort subite.
- Les maladies cérébro-vasculaires qui affectent les vaisseaux qui irriguent le cerveau (AVC); les deux formes majeures sont les maladies cérébro-vasculaires ischémiques ou AVC ischémiques et les maladies cérébro-vasculaires hémorragiques ou AVC hémorragiques (Boneu, et al., 1992).

Grâce à leur potentiel redox et à leur affinité avec les protéines, les OPC se fixent à la vitamine C et permettent sa meilleure diffusion dans la cellule ce qui se traduit par :

- une augmentation de la résistance de la paroi vasculaire,
- une diminution du temps de saignement
- une diminution de la perméabilité des petits vaisseaux (Ouradou, 1998).

3.2.1.1 Action sur la paroi vasculaire

Les polyphénols vont augmenter la résistance de la paroi vasculaire en se fixant sur les fibres de collagène et en les stabilisant.

Les OPC ont un rôle de cofacteur avec la vitamine C dans la synthèse de collagène. En effet ils vont agir sur des enzymes qui permettent l'hydroxylation de la proline et de la lysine qui sont des acides aminés largement présents dans le collagène.

A l'extérieur des fibroblastes, les OPC vont permettre de stabiliser le collagène en intervenant dans la formation des ponts inter-peptidiques.

Cette expérience a été mise en évidence par le Professeur Masquelier de l'Université de Bordeaux.

Tableau VI : Durée et puissance de la contraction en fonction de la quantité de substance fixée au collagène

Traitement des fibres	Durée de la contraction (en sec)	Puissance de la contraction (en 10 ^{*-} ⁵ W)	Quantité de substances fixée au collagène (mg %)
Fibres témoins	¾ 10	29.4	0
Biflavonoïdes usuels	¾ 10	29.4	0
(+)- Catéchine	45	6.5	<10
Tanin catéchique	70	4.2	60
Oligomères du raisin	210	1.4	40

Le tableau VI révèle que les oligomères se fixent beaucoup et protègent au maximum alors qu'à l'inverse les monomères se fixent peu et ne protègent pas correctement. Les tanins eux qui sont de gros polymères se fixent beaucoup mais protègent moins ce qui peut s'expliquer par leur encombrement stérique qui les empêche de créer un maximum de liaisons inter-peptidiques (Fitzpatrick, et al., 1993) (Ruf, et al., 1995) (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

En plus les OPC sont des molécules antioxydantes qui vont piéger les radicaux libres et les empêcher de se fixer sur le collagène et de ce fait de diminuer l'élasticité des vaisseaux.

Ils vont inhiber une enzyme du tissu conjonctif, la hyaluronidase, empêchant ainsi l'hydrolyse de l'acide hyaluronique afin de maintenir une cohésion du tissu conjonctif et donc une augmentation de la résistance des capillaires.

L'inhibition de l'élastase va aussi contribuer à cette action en empêchant la dégradation du tissu conjonctif (Fitzpatrick, et al., 1993) (Ruf, et al., 1995) (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

L'action sur l'endothélium se manifeste aussi par l'action directe des polyphénols du raisin sur la production de monoxyde d'azote (NO) qui possède une action vasodilatatrice sur la paroi des vaisseaux. En présence de polyphénols celle-ci se voit augmenter. Le NO joue donc un rôle important dans la contraction vasculaire ainsi que dans l'activité plaquettaire induisant une protection vis-à-vis des maladies coronariennes (Fitzpatrick, et al., 1993) (Ruf, et al., 1995) (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

3.2.1.2 Action sur l'agrégation plaquettaire

Les polyphénols du vin en particulier le resvératrol et les flavonoïdes (OPC) ont une action inhibitrice sur les processus d'adhésion, d'agrégation et de sécrétion plaquettaires. En effet, ils possèdent une action anti-agrégante sur les plaquettes diminuant ainsi la viscosité du sang et empêchant la formation d'un caillot de sang qui est susceptible d'aller boucher une artère. Ce phénomène est appelé thrombose et peut entraîner la diminution voire l'arrêt de la circulation sanguine.

Les OPC (quercétine et dihydroquercétine) et le resvératrol vont inhiber l'agrégation plaquettaire par inhibition du catabolisme de l'acide arachidonique en thromboxane A2. Ce dernier a pour rôle d'amplifier et d'accélérer l'activation plaquettaire lors de l'agrégation favorisant la formation de thrombus (Delarue, et al., 1996).

Le processus d'agrégation plaquettaire est schématisé par la figure 32.

Le resvératrol aurait une action dose dépendante sur l'agrégation plaquettaire (Demrow, et al., 1995) (Ouradou, 1998).

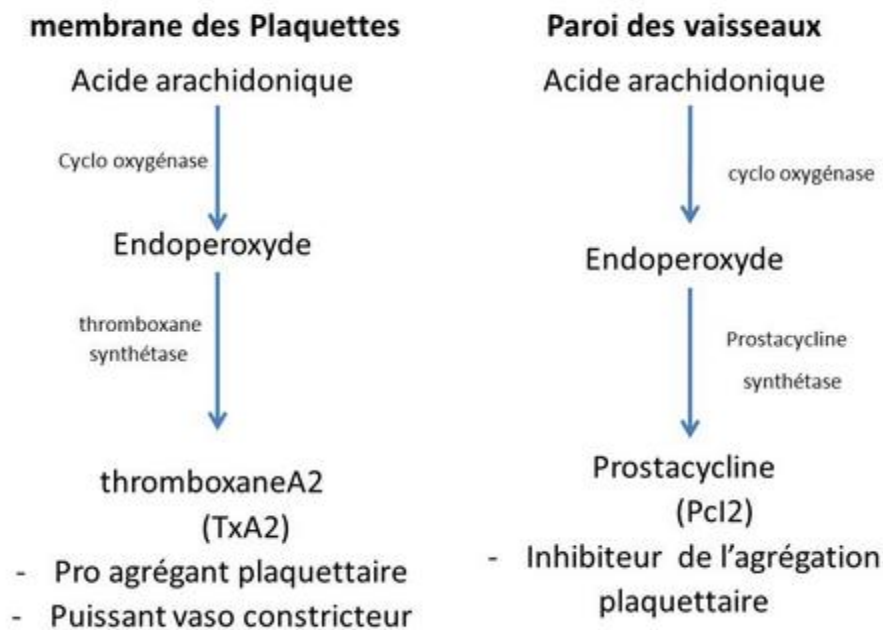


Figure 32 : Schéma du processus de l'agrégation plaquettaire

Plusieurs mécanismes interviennent lorsque les flavonoïdes inhibent l'agrégation plaquettaire :

- Une augmentation du niveau cellulaire de l'AMP cyclique (AMPC) qui est un puissant inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et ceci par une inhibition de l'AMPC

phosphodiesterase ou par une stimulation de l'adénylate cyclase (AC) (Gryglewski, et al., 1987).

- Une augmentation de la production de deux inhibiteurs de plaquettes : les prostacyclines et l'EDRF (Endothélium-Derived Relaxing Factor) qui voient leur production réduite par certains radicaux libres comme l'anion superoxyde ou encore les peroxydes lipidiques. C'est par leur pouvoir antioxydant que les flavonoïdes parviennent à contrer l'effet de ces radicaux (Tzeng, et al., 1991).

3.2.1.3 Action sur la perméabilité vasculaire

Les OPC vont inhiber deux enzymes responsables de l'augmentation de la perméabilité vasculaire : la hyaluronidase et l'histidine décarboxylase.

Cette dernière va transformer l'histidine en histamine responsable d'une augmentation de la perméabilité des petits vaisseaux intervenant lors de la formation de la plaque d'athérome (Ruf, et al., 1995) (Ouradou, 1998).

3.2.1.4 Action sur le système fibrinolytique

Une consommation de vin (400ml/j) serait susceptible d'augmenter l'activateur tissulaire du plasminogène ainsi que le taux de plasminogène sanguin. Ces deux phénomènes se traduisent par une augmentation du potentiel fibrinolytique et ont un rôle protecteur contre la thrombose (Fitzpatrick, et al., 1993) (Bertella, et al., 1994).

3.2.1.5 Action sur l'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle se définit selon l'OMS par une pression artérielle systolique supérieure ou égale à 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique supérieure ou égale à 90 mmHg et ceci lors de trois consultations différentes.

Les OPC vont contribuer à diminuer la tension artérielle par inhibition de l'enzyme de conversion qui permet la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II.

L'angiotensine II entraîne une vasoconstriction des artérioles périphériques et donc une hypertension artérielle.

L'action antioxydante des polyphénols permettra également d'abaisser la tension artérielle par diminution du stress oxydatif (Ouradou, 1998).

3.2.1.6 Prévention de l'athérosclérose et de l'hypercholestérolémie

L'athérosclérose se caractérise par l'obstruction partielle ou totale d'un vaisseau ou d'une artère par une plaque d'athérome ; celle-ci est constituée par la fixation de LDL-cholestérol sur une paroi altérée. Des pathologies comme les AVC (accidents vasculaires cérébraux), l'insuffisance coronarienne ou encore l'artériopathie des membres inférieurs résultent d'une ischémie des territoires vascularisés entraînée par ce phénomène d'athérosclérose en synergie avec la thrombose.

Cela touche aussi bien les grosses artères comme l'aorte, les artères moyennes (carotides et coronaires) ou encore les artères du membre inférieur telles que les artères iliaques et fémorales.

Dans le sang ce sont les lipoprotéines qui transportent le cholestérol : on distingue les HDL et les LDL. Alors que les HDL-CT sont éliminées par le foie, les LDL-CT se fixent sur la paroi artérielle et la bouchent. C'est ce qu'on appelle le mauvais cholestérol.

Des études ont montré que le LDL-CT transporte dans le sang des AG insaturés qui sont très sensibles à l'oxydation. Une fois oxydés, ces AG se transforment en molécules toxiques pour les cellules de la paroi et forment une lésion sur cette dernière.

Cette paroi va s'épaissir et former avec les globules blancs, les lipides ou encore les protéines, la plaque d'athérome. La lésion de la paroi artérielle va favoriser l'adhésion et l'agrégation plaquettaire au sous-endothélium. Les cellules musculaires lisses de la paroi peuvent alors migrer et proliférer grâce à la libération de facteurs chimiotactiques et mitogéniques et ainsi entretenir l'épaississement de l'endothélium.

Si le plus souvent la plaque d'athérome se forme après effraction de l'endothélium, d'autres mécanismes peuvent contribuer à sa formation : il suffit d'une agression locale comme une infection, un traumatisme, une attaque de radicaux libres pour qu'il y ait libération par les cellules de la paroi artérielle de facteurs induisant l'adhésion des monocytes circulants qui ensuite vont aller migrer vers l'intima pour se différencier en macrophages. Ces derniers vont se transformer en cellules spumeuses en se chargeant d'esters de cholestérol.

Les cellules musculaires lisses subissent le même chemin en migrant de la média vers l'intima. (Boneu, et al., 1982).

La majorité des polyphénols (catéchine, quercétine, resvératrol et OPC) grâce à leur propriété antioxydante vont empêcher le LDL-CT de s'oxyder en produits toxiques et par conséquent préviennent le phénomène d'athérosclérose.

Les LDL se seront pas oxydés et ne vont pas provoquer une vasoconstriction des vaisseaux entraînant alors une rupture de la plaque d'athérome et l'agrégation des plaquettes.

Différentes études ont révélé qu'une consommation modérée de vin permet d'obtenir des taux de HDL-CT (bon cholestérol) augmentés et des taux de LDL-CT diminués.

De plus les OPC sont hypocholestérolémiants lorsqu'ils sont associés à la vitamine C ; en effet ils vont avoir pour rôle de contrôler l'élimination du cholestérol en acides biliaires (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Navarre, et al., 2003).

3.2.1.7 Notion de « French Paradox » et les maladies cardiovasculaires

Les maladies cardio-vasculaires sont la principale cause de décès dans les pays développés. Des facteurs de risques comme l'âge, le stress, le tabac, l'alcool, le cholestérol sanguin, une alimentation trop riche en graisses saturées ou encore certaines maladies comme le diabète, l'obésité ou la tension artérielle augmentent le risque de développer une affection cardio-vasculaire. Avec l'âge et les facteurs de risque, des plaques athéromateuses (composés de lipides et de cholestérol) se forment progressivement sur les parois des vaisseaux diminuant ainsi leur calibre et entraînant leur rigidification. Le phénomène qui en résulte s'appelle l'athérosclérose (figure 33). Ce dernier peut évoluer après 50 ans en un phénomène plus grave : la formation d'un caillot (thrombus) qui peut provoquer un infarctus du myocarde si ce caillot se trouve dans une artère coronaire ou alors un AIC si ce caillot se trouve dans une artère cérébrale. Si le caillot se forme dans une artère des membres inférieurs c'est ce qu'on appelle une artérite.

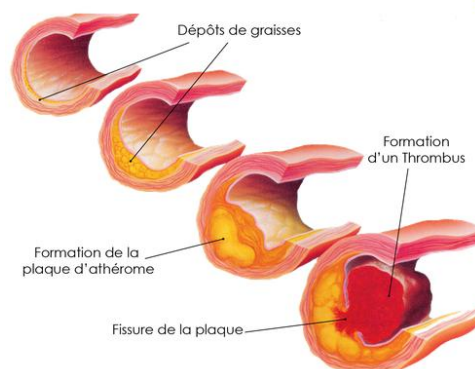


Figure 33 : Formation d'une plaque d'athérome

Cependant malgré une mauvaise hygiène de vie (sédentarité, tabac, alcool) avec une alimentation riche en graisses et des facteurs de risques comparables aux autres pays, les français meurent relativement peu d'accidents cardiovasculaires.

C'est en 1981 que le statisticien et épidémiologiste Pierre Ducimetière fait cette découverte au cours d'une étude portant sur plus de 7000 hommes suivis pendant plus de 6 ans. Cette étude a révélé que le nombre de crises cardiaques était plus faible de 36 à 55% en France qu'aux Etats-Unis (Ducimetiere, et al., 1990) (Ducimetiere, et al., 1992).

D'où l'appellation de « French Paradox » qui a été confirmé par la suite par d'autres études en 1990.

Tableau VII : Taux de mortalité corrigé pour l'âge par 100 000 hommes et facteurs de risque

	Mortalité coronarienne	Lipides alimentaires	Cholestérol (mg/dl)	Pourcentage de fumeurs
Japon	49	28	-	70
France	91	45	233	37
Espagne	106	42	219	47
Italie	135	42	224	47
Suisse	161	46	248	32
Belgique	133	46	238	47
USA	240	46	209	40
Ecosse	356	44	244	52

Ce tableau VII permet de démontrer que la France présente le taux le plus bas de mortalité (91) coronarienne après le Japon (49) alors que nous consommons autant de graisses, que nous fumons autant, que nous avons autant de cholestérol que certains pays industrialisés où le taux de mortalité coronarienne est nettement supérieur.

Ce phénomène est observable année après année dans les statistiques de l'OMS.

Ancel Keys un physiologiste américain a démontré en 1980 que de tous les pays méditerranéens c'est la Crète qui détient le taux de mortalité le plus faible avec 1 décès pour 100 000 habitants selon l'étude dite des « sept pays » : cela est dû à leur régime méditerranéen riche en légumes, fruits et en graisses mono et polyinsaturées (Keys, 1980).

Mais cela n'explique pas pourquoi les français qui n'adoptent pas ce régime méditerranéen ont une mortalité coronarienne nettement inférieure à celles de leurs voisins.

Seule la consommation de vin de la France la distingue des autres pays : avec cent bouteilles de vin par personne et par an.

La figure 34 montre la relation entre la mortalité coronarienne des hommes en 1989 et leur consommation de vin et révèle que la France qui est la plus grande consommatrice de vin présente le taux de mortalité coronarienne le plus faible.

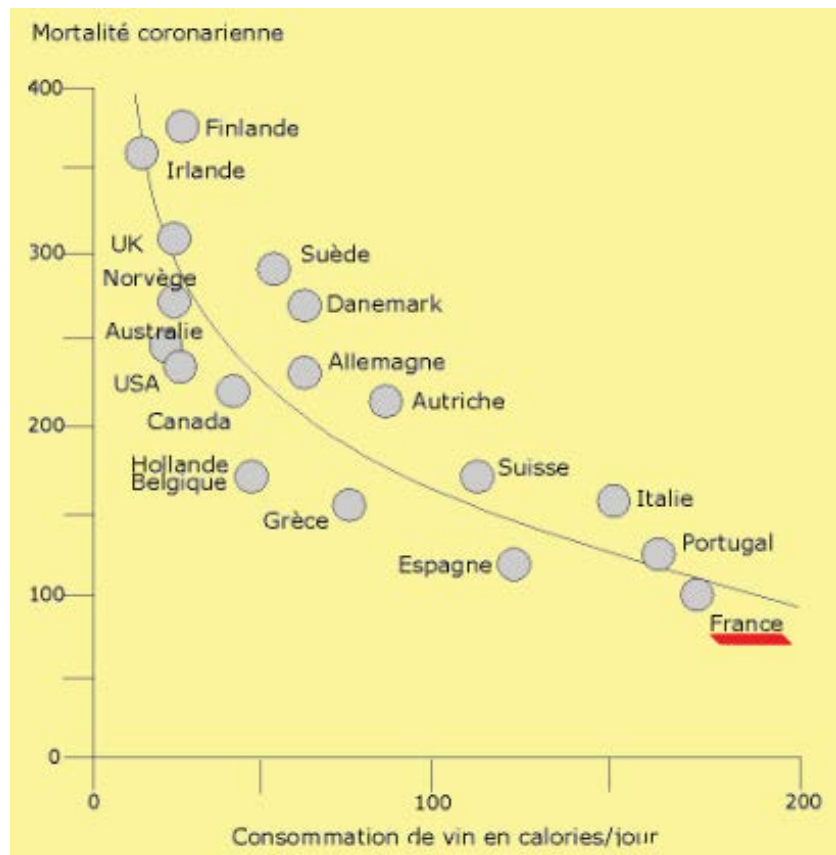


Figure 34 : Relation entre la mortalité coronarienne des hommes en 1989 et la consommation de vin dans les pays industrialisés

C'est Serge Renaud en 1991 qui avait émis l'hypothèse qu'une consommation de vin était un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires et avait défini l'alcool en l'occurrence le vin comme étant un médicament.

Il a même publié un article dans le Lancet pour définir ce qu'est le « French Paradox » et émettre comme hypothèse que la consommation modérée de vin rouge à table en France serait un allié pour la santé et pourrait expliquer que celle-ci ait une mortalité cardiovasculaire et coronarienne plus basse que ses voisins alors qu'ils présentent les mêmes facteurs de risque (Renaud, et al., 1992).

Afin d'approfondir cette hypothèse, il réalisa d'autres études comme celle mettant en évidence l'effet bénéfique de l'alcool sur l'agrégation plaquettaire et plus particulièrement celui du vin rouge pour prévenir l'effet de rebond sur la réactivité plaquettaire. L'effet protecteur du vin rouge semble être essentiellement associé aux tanins (polyphénols) du raisin (Ruf, et al., 1995).

Quelques années plus tard, l'étude MONICA (MONItoring CARDiovascular diseases) pilotée par l'OMS entre 1985 et 1994 impliquant quarante centres européens dont trois français à Lille, Strasbourg et Toulouse ne permet pas de vérifier l'existence d'un paradoxe français mais plutôt d'un paradoxe méditerranéen. Ce projet a suivi plusieurs milliers de personnes dans vingt pays différents.

Tableau VIII : Taux standardisés d'événements MONICA pour les hommes de 35 à 64 ans entre 1985 et 1994

	Evénements coronaires MONICA	Mortalité coronaire MONICA	Mortalité statistiques nationales
Royaume-Uni (Belfast + Glasgow)	736	322	306
Finlande (Kuopio+Carelia+Turku)	701	329	319
Belgique (Guand+Charleroi)	417	199	117
Allemagne (Augsburg+Bremen+East)	339	174	139
France (Lille+Strasbourg+Toulouse)	274	134	74
Italie (Brianza+Friuli)	266	112	101
Suisse (Vaud+Ticino)	261	91	89
Espagne (Barcelone)	210	76	60

La maladie coronaire s'inscrit dans un gradient Nord/Sud en Europe occidentale : la mortalité coronaire est plus forte dans le nord que dans le bassin méditerranéen.

Il existe également une disparité Nord/Sud en France comme l'illustre le tableau VIII avec des accidents cardiovasculaires plus rares dans les régions du sud. Toulouse présente la mortalité la plus basse (78 pour 100 000 habitants) par rapport à Strasbourg (102 pour 100 000 habitants) et Lille (105 pour 100 000 habitants).

Tableau IX : Habitudes alimentaires évaluées dans les 3 centres français de l'étude MONICA

		STRASBOUR	TOULOUSE	LILLE
		G		
Régime (g/j)	Pain	164	225	152
	Légumes	217	306	212
	Fruits	149	238	160
	Beurre	22	13	20
	Fromage	34	51	42
	Graisses végétales	16	20	15
	Vin	286	383	267

Quant aux habitudes alimentaires de ces trois centres, le tableau IX montre que les Toulousains ont adopté le régime méditerranéen avec une plus grande consommation de pain, légumes, fruits, fromage, graisses végétales et surtout de vin par rapport aux deux autres centres français.

En France, malgré la forte consommation en graisses saturées, on a une plus faible mortalité cardiovasculaire que dans les autres pays. Ce paradoxe est lié à une consommation régulière et modérée en vin des français qui est un facteur protecteur contre les maladies cardiovasculaires.

Les résultats de l'étude MONICA ne permettent pas de retenir l'existence d'un paradoxe Français.

En France, les avis convergent entre ceux qui se basent sur les données actuelles et qui en concluent qu'il n'existe pas de paradoxe français (Ducimetiere, et al., 2000) et ceux qui maintiennent qu'il existe et que de nouvelles recherches doivent être effectuées et approfondies (Bertrand, et al., 1991).

Les Docteurs Lorgeril et Renaud ont constaté une baisse de 70 à 80% de récurrences d'infarctus du myocarde chez des patients qui avaient suivi un régime de type méditerranéen associé également à une consommation de vin (De Lorgeril, 1994).

En 2011, un laboratoire en Bourgogne met en évidence le caractère protecteur d'une consommation modérée de vin rouge (de Bourgogne) chez des patients post-opérés d'un infarctus du myocarde. En effet leur production de LDL-circulants diminue, ils ont une meilleure protection antioxydante et une fluidité membranaire qui est augmentée (Rifler, et al., 2011).

Cela a été confirmé par une étude en 2012 sur 67 hommes souffrant de diabète ou présentant plus de trois facteurs de risques cardiovasculaires. Ils ont suivi un régime et consommé tous les jours pendant 4 semaines soit une certaine quantité de vin rouge, de vin rouge non alcoolisé ou de gin. Ils ont chacun essayé chacune des combinaisons alimentation/boisson.

On a constaté que les hommes ayant consommé du vin rouge ont vu leur pression artérielle diminuer que très faiblement. Alors que ceux ayant consommé du vin rouge non alcoolisé ont vu une baisse significative d'environ 6mmHg de PAS et 2 mmHg de PAD ce qui permet de réduire le risque de maladie cardiaque de 14% et d'AVC de près de 20%.

Le vin rouge et le vin non alcoolisé ont des quantités égales en polyphénols mais l'alcool contenu dans le vin rouge affaiblit sa capacité à abaisser la tension artérielle : ce sont donc bien les polyphénols qui sont les facteurs protecteurs du vin. Ils vont exercer leur pouvoir antioxydant en augmentant les taux de monoxyde d'azote ce qui entraîne une vasodilatation des vaisseaux et donc une diminution de la pression artérielle. (Chiva-Blanch G., 2012).

Des extraits de vins rouges désalcoolisés se sont révélés in vitro comme inhibiteurs de la synthèse d'endothéline-1 au niveau transcriptionnel (Corder, et al., 2001). Cette dernière possède une action vasoconstrictrice intervenant dans les maladies cardiovasculaires c'est pourquoi nous pouvons penser que le vin rouge contribue à les prévenir.

Une étude sur des rats hypertendus montre que cet effet protecteur est encore plus important lorsqu'il est associé à une activité physique. On sait que l'exercice physique exerce un effet hypotenseur. En effet les deux groupes de rats hypertendus qui ont chacun reçu soit le vin, soit l'activité physique ont vu leur pression artérielle systolique diminuer. Mais c'est sur le groupe de rats où l'on a associé activité physique et consommation modérée de vin rouge que l'on a observé une plus grande diminution de la pression artérielle systolique. De plus le niveau de HDL cholestérol a significativement augmenté par rapport aux groupes de rats ayant reçu chaque intervention de façon isolée (Soares Filho, et al.).

En 1979, une étude réalisée par Saint-Léger révèle que ce n'est non pas l'alcool qui est à l'origine de l'effet protecteur du vin mais bien les composants spécifiques du vin appelés polyphénols.

Le Docteur Morten Grobaek déclare en 1995 grâce à une étude menée pendant une dizaine d'années auprès de 13000 personnes à l'Institut de Médecine préventive de Copenhague que seul le vin a un effet protecteur au niveau cardiaque et pas les autres alcools (tableau X)

Tableau X : Mortalité cardiovasculaire en fonction de la consommation et du type d'alcool

Mortalité cardiovasculaire (facteur de risque 1 pour les non buveurs)			
Consommation	Bière	Vin	Spiritueux
Jamais	1.00	1.00	1.00
Hebdomadaire	0.87	0.53	1.08
Mensuelle	0.79	0.69	0.95
1 à 2 verres /j	0.79	0.47	1.16
3 à 5 verres/j	0.72	0.44	1.35

De plus la fréquence de consommation est le facteur essentiel de la prévention du risque cardiovasculaire. En effet boire beaucoup en une fois est plus néfaste que de consommer une même quantité répartie quotidiennement (Gronbaek, 1995).

Il faudrait également le consommer au cours des repas ce qui permettrait une meilleure prévention qu'une absorption à jeun. En résumé si l'on veut bénéficier des effets protecteurs du vin il faut le consommer de façon modérée pendant les repas et tous les jours (Goldberg, et al., 1995) (Renaud, et al., 1998).

La consommation recommandée pour diminuer les problèmes cardio-vasculaires (0.68) est de deux à trois verres de vin par jour chez l'homme et de un ou deux verres chez la femme; selon une étude américaine au-delà de trois verres et demi par jour chez la femme et de cinq verres par jour chez l'homme la protection cardiovasculaire n'existe plus (De Gaetano, et al., 2003) (Huxley, et al., 2003) (Gresele, et al., 2011).

3.2.2 Action veinotonique

Les varices apparaissent quand le sang circule mal et sont responsables d'une dilatation des veines. Les dommages sont irréversibles mais on peut en prévenir l'apparition grâce aux polyphénols.

Ceux-ci ont une forte affinité pour le collagène et l'élastine du tissu conjonctif et assurent une meilleure cohésion des vaisseaux.

La fixation irréversible de près de la moitié des OPC sur le collagène le rend résistant à une enzyme la collagénase (Robert, et al., 2005).

Les propriétés hydrophobes ainsi que la masse moléculaire des polyphénols sont responsables de leur affinité pour le collagène (Tang, et al., 2003).

Le collagène est une molécule qui assure la résistance du tissu conjonctif ce qui lui confère une grande importance dans la protection de la peau, le soutien des os et des tendons ainsi que l'élasticité des vaisseaux.

Les OPC ont aussi la capacité de capter les radicaux libres, ceux-ci ne peuvent donc plus se fixer sur le collagène et diminuer l'élasticité des vaisseaux. Ils vont également inhiber une enzyme protéolytique: l'élastase qui va dégrader le tissu conjonctif (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Ouradou, 1998).

En France, la *Note explicative* de l'Agence du médicament (1998) admet qu'il est possible de revendiquer pour la feuille de vigne rouge, les indications thérapeutiques suivantes (voie orale et usage local) : traditionnellement utilisées

1. Dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée tels qu'ecchymoses, pétéchies.
2. Dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire.
3. Par voie locale, en cas de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, effort visuel soutenu, bains de mer ou de piscine...)

Si le phytomédicament à base de vigne rouge est une poudre de feuille, le dossier « abrégé » d'AMM doit comporter une étude toxicologique allégée.

Celle-ci n'est pas nécessaire pour la feuille pour tisane, l'extrait aqueux, les teintures et les extraits hydroalcooliques, quel que soit leur titre (Bruneton, 2009).

Alors que la vigne est utilisée par la phytothérapie (feuille de vigne rouge) et par l'industrie pharmaceutique, qui prépare un extrait purifié standardisé en oligomères procyanidoliques à partir des graines (pépins) de raisin qui eux constituent aussi une source d'huile.

Expérimentalement, les procyanidols des pépins de raisin sont angioprotecteurs sur plusieurs modèles mettant en œuvre une altération de la perméabilité capillaire.

Inhibiteurs *in vitro* de diverses enzymes telles que la collagénase, l'élastase, la hyaluronidase, la xanthine-oxydase, de l'enzyme de conversion de l'angiotensine et piègeurs de radicaux, ils préserveraient le collagène et l'élastine de la dégradation.

Ces proanthocyanidols à une dose de 150 à 300 mg/j tendraient à atténuer les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse, en particulier l'œdème.

En thérapeutique, les procyanidols des pépins de raisin sont utilisés pour l'amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veinolymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus) (Ouradou, 1998) (Bruneton, 2009).

Un médicament à base d'extrait purifié de pépins de raisin standardisé est actuellement sur le marché pour son action veinotonique et a obtenu l'AMM en 1988 : c'est l'ENDOTELON®. C'est un vasculoprotecteur et veinotonique commercialisé par le laboratoire Sanofi Winthrop et il est non remboursé. Il contient un extrait purifié de pépins de raisin standardisé en oligomères procyanidoliques, dosé à 150 mg par comprimé (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Lefief-Delcourt, 2010).

Il va stimuler la circulation du sang dans les veines et lutter contre l'altération des vaisseaux capillaires.

Il est utilisé en symptomatique dans le traitement :

- des jambes lourdes, douleurs, impatiences et autres troubles en rapport avec une mauvaise circulation veineuse ou lymphatique.
- de l'œdème du bras après traitement chirurgical et/ou radiothérapie pour un cancer du sein, généralement en complément du drainage lymphatique (VIDAL, 2017).

La posologie recommandée est de 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir) en dehors des repas à raison de 20 jours par mois dans le traitement des manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse et elle est de 1 comprimé deux fois par jour (matin et soir) en continu pour le lymphœdème (VIDAL, 2017).

Il vaudra mieux éviter son utilisation lors de la grossesse ou l'allaitement car son effet est mal connu.

De plus il est insuffisant pour prévenir le risque de phlébite chez les sujets alités ou plâtrés.

Les effets indésirables sont peu nombreux et sont rares : il peut y avoir des réactions allergiques, des nausées, diarrhées ou encore des douleurs à l'estomac.

Exceptionnellement des maux de tête ont été rapportés (VIDAL, 2017).

Grâce à ce médicament une anglaise de 56 ans affirme s'être guérie de son œdème lymphatique du bras droit après opération d'un cancer du sein droit (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

Un autre médicament est apparu plus tard sur le marché commercialisé par le laboratoire des Granions : VEINOMIX®. Il présente une formule renforcée associant 16 actifs dont 70 mg d'OPC d'extrait de pépins de raisin soit deux fois moins que dans l'ENDOTELON®.

Il possède une quadruple action. En effet il va permettre une amélioration de la circulation sanguine et du confort veineux par sa composition en bioflavonoïdes de citron, en extrait de vigne rouge, en OPC d'extrait de pépins de raisin, en extrait d'*Hamamélis virginiana* et aussi en poudre de *Gingko biloba*. L'extrait sec d'Ananas et de Piloselle vont avoir pour effet de limiter la rétention d'eau en favorisant son élimination et celle des toxines tandis que le magnésium associé à la vitamine B6 et le potassium vont participer au bon fonctionnement

musculaire. Enfin l'action synergique des vitamines C et E va permettre une diminution du stress oxydatif.

La *Sophora japonica* titrée à 95% en quercétine et la rutine ainsi que deux oligo-éléments que sont le sélénium et le cuivre viennent compléter cette action.

La posologie est également de deux comprimés par jour mais à prendre de préférence en une prise le matin à jeûn.

3.2.3 Action anti-histaminique

3.2.3.1 Action antiallergique

Cette action antihistaminique repose sur l'inhibition par les polyphénols d'une enzyme qui transforme l'histidine en histamine : l'histidine-décarboxylase. Cette activité est renforcée par l'inhibition de la hyaluronidase par les polyphénols qui tend à augmenter la diffusion de l'histamine dans les tissus. En diminuant la production d'histamine, les réactions allergiques d'origine histaminique sont diminuées (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Ouradou, 1998) (Mambrini, 2004).

3.2.3.2 Action anti-ulcéreuse

Cette action anti-ulcéreuse repose également sur l'inhibition de l'enzyme histidine-décarboxylase responsable de la production d'histamine.

Or on sait qu'un trop plein de stress peut entraîner une surproduction d'histamine dans la muqueuse gastrique et être responsable d'ulcères par augmentation de la sécrétion de suc gastrique, contraction des fibres lisses et des artérioles, dilatation des capillaires et augmentation de la perméabilité vasculaire . Les polyphénols en inhibant cette enzyme exerceraient alors un effet protecteur contre les ulcères dus au stress (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Ouradou, 1998) (Mambrini, 2004).

3.2.4 Action sur les caries dentaires

C'est une bactérie qui est responsable des caries dentaires : le streptocoque mutans en transformant les sucres dans la bouche favorise l'apparition de la plaque dentaire qui peut évoluer en carie. En 1998, un chercheur japonais a démontré que les propriétés antimicrobiennes de polyphénols pouvaient avoir une action sur les caries en traitement préventif ou curatif. Ce sont en particulier les catéchines qui peuvent enrayer le mécanisme de formation des caries dentaires en empêchant la formation de la plaque dentaire et en tuant les bactéries responsables. Au Japon, cette action est déjà mise à profit où plusieurs brevets sont déposés dans la préparation de dentifrice (Sakanaka, et al., 1992).

En 2000, une autre étude confirme celle de Sakanaka et démontrent que les polyphénols (en l'occurrence les polyphénols de thé dans l'étude) peuvent inhiber l'adhérence préliminaire de la bactérie cariogène au collagène (Xiao, et al., 2000).

3.2.5 Action en alcoologie

Les polyphénols ont une action dans les maladies liées à l'alcool par leur action antioxydante.

Les radicaux libres jouent un rôle dans la formation de lésions organiques propres aux maladies dues à l'alcool et cela a été mis en évidence par les travaux de Cederbaum aux Etats-Unis et par le Professeur Nordmann en France. Cederbaum apporte la preuve que le stress oxydatif qu'induit l'éthanol joue un rôle dans les lésions cellulaires en particulier les lésions aux cellules hépatiques. L'éthanol augmenterait considérablement le phénomène de peroxydation lipidique et la production de molécules réactives d'oxygène (ROS) dans les cellules hépatiques : l'état qui en résulte connu sous le terme de stress oxydatif a un rôle central dans le développement de la maladie alcoolique du foie plus communément appelée cirrhose alcoolique (Cederbaum, et al., 2000) (Cederbaum, et al., 2003)

Les travaux du Professeur Nordmann en France révèlent que les radicaux libres sont fortement impliqués dans la toxicité de l'éthanol au niveau hépatique mais également au niveau d'autres tissus comme les testicules, le cœur ou encore le muscle squelettique (Nordmann, et al., 1988).

Quand l'éthanol entre en contact avec la muqueuse cela provoque une inflammation locale qui fait migrer les leucocytes de la muqueuse gastrique. Les leucocytes produisent des radicaux libres en réponse à l'inflammation qui vont détruire la muqueuse et entraîner des ulcères.

Quand l'excès d'alcool ne peut pas être éliminé par la voie de la déshydrogénase hépatique, un système oxydatif reposant sur des phénomènes radicalaires se met en route et entraîne une production excessive d'acétaldéhyde, produit très toxique.

Afin de prévenir ces effets néfastes de l'éthanol, les polyphénols vont assurer le renforcement des défenses anti-oxydantes de l'organisme.

Une étude portant sur des souris qui présentent des anomalies hépatiques induites par une consommation chronique d'éthanol met en évidence l'effet antioxydant des polyphénols contenus dans la peau et la chair du raisin (2.5g/kg de poids corporel/jour) sur la réduction du stress oxydatif et les altérations de la fonction immunitaire et vasculaire également induites par une consommation chronique d'alcool (1.6g/kg de poids corporel pendant 12 semaines) (Mukherjee, et al., 2012).

Si l'on ingère des antioxydants en l'occurrence des OPC avant d'ingérer de l'alcool, ceux-ci vont aller se fixer sur la muqueuse et former dans un premier temps une barrière contre l'alcool. Dans un second temps les OPC vont réagir chimiquement avec les radicaux libres produits par la muqueuse dans le but de les éliminer (Mukherjee, et al., 2015).

3.2.6 Action anti-infectieuse

3.2.6.1 Action bactéricide

Cette action bactéricide du vin était déjà connue des anciens et elle n'est pas due au pH acide du vin ou même encore à l'alcool. En effet en 1959, le Professeur Jacques Masquelier démontre expérimentalement que ce sont les dérivés anthocyaniques qui ont un pouvoir bactéricide. Dans son expérience, il décolore du vin rouge avec du charbon végétal et le filtre. Le liquide a conservé le même pH et le même titre d'alcool mais il est devenu incolore et surtout il ne possède plus son action bactéricide. Il analyse ensuite les substances que le charbon végétal a absorbées : ce sont les anthocyanes qui sont bactéricides.

Néanmoins seules les anthocyanes du vin sont actives car elles correspondent à des structures hydrolysées. Celles du jus du raisin ou du moût de raisin ne possèdent pas cette action.

L'action bactéricide du vin est relativement large car il peut détruire aussi bien des bactéries à Gram négatif (salmonelles, shigelles, colibacilles...) que des bactéries à Gram positif (staphylocoques, streptocoques, pneumocoques) (Masquelier, et al., 1979).

Enfin en 1995, le Professeur Weiss a constaté qu'à concentration en phénols équivalente, le vin blanc détruit plus rapidement les bactéries que le vin rouge. Pour démontrer cela il a fait appel à plusieurs espèces de bactéries : *Escherichia coli*, *Salmonella enteritidis* et *Shigella*

sonnei. Il a comparé l'effet bactéricide des deux vins sur ces espèces à une solution de bismuth, d'alcool et d'eau distillée. Les résultats révèlent bien que les vins et en particulier le vin blanc possèdent une action bactéricide plus rapide que les autres et même que le bismuth qui est aussi un anti-bactérien (Weisse, 1995).

3.2.6.2 Action antivirale

En 1977, des chercheurs avaient démontré une inactivation du virus de la poliomyélite en faisant macérer du raisin dans de l'eau pendant 24 heures. Cet effet existerait aussi pour d'autres virus ayant une contamination orale tels que le HSV, l'Echovirus, le Coxsachie B5. En 1979, le Professeur Masquelier en collaboration avec Konowalchuk et Speirs ont identifié quels étaient les polyphénols responsables de l'activité antivirale : ce sont les OPC qui se lient aux protéines de surface des virus et les empêchant ainsi de se fixer aux récepteurs cellulaires et donc de pénétrer dans la cellule (Masquelier, et al., 1979) (Mambrini, 2004).

3.2.7 Action sur la digestion

Au niveau de l'intestin, les polyphénols vont avoir pour action de ralentir le transit ce qui va augmenter le temps de digestion. Cela va permettre aux enzymes et aux sucs digestifs d'agir plus longuement. L'acide cinnamique va stimuler la vésicule biliaire ce qui va permettre une accélération de la digestion des graisses au niveau de l'intestin grêle.

Au niveau du côlon, les catéchines sont antispasmodiques et antidiarrhéiques. Cependant la peau du raisin contient des fibres qui exercent un effet laxatif tout comme les pépins du raisin. Cette propriété est présente seulement lorsqu'il est consommé en grain et non en jus. De plus les tanins contenus dans le vin rouge augmentent la contraction des muscles de l'intestin et favorisent alors le transit (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Ouradou, 1998).

On a montré que divers polyphénols (flavonoïdes, acides phénoliques et tanins) inhibent in vitro les activités de l' α -amylase et de l' α -glucosidase, deux enzymes digestives qui vont transformer les macromolécules comme l'amidon en nutriments assimilables (glucose). Les polyphénols inhibiteurs comprennent les flavonoïdes (anthocyanines, catéchines, flavanones, flavonols, flavones et isoflavones), les acides phénoliques et les tanins (proanthocyanidines et élagitannines) (Quezada-Calvillo, et al., 2007) (Quezada-Calvillo, et al., 2008).

Des études ont permis de constater qu'au cours de la digestion, le développement des produits d'oxydation se produit dans le compartiment de l'estomac, et des quantités accrues de produits d'oxydation deviennent bioaccessibles dans les compartiments jéjunal et iléal. L'inclusion d'un extrait de pépins de raisin riche en polyphénols au cours de la digestion a diminué les quantités de produits d'oxydation dans le compartiment gastrique et les dialysats intestinaux et a favorisé l'absorption intestinale des AGPI bénéfiques non oxydés (Maestre, et al., 2013).

3.2.8 Action anti-diabète

En 1922, deux chercheurs Gin et Christansen ont démontré que le vin avait une action sur le pancréas. En effet, à raison de 1 ou 2 verres par jour, le vin augmente la sensibilité des cellules à l'insuline, hormone du pancréas qui contribue alors à diminuer le taux de sucre dans le sang. Cette action va permettre d'améliorer le diabète de type II ou encore appelé diabète gras (Gin, et al., 1992).

En 1999, une étude menée chez dix patients diabétiques de type II révèle que le vin rouge (200 ml) pris pendant un repas de midi a induit une augmentation plus faible de la glycémie par rapport au même repas accompagné d'une quantité équivalente d'eau, sans effet des taux plasmatiques d'insuline. Des résultats comparables ont été obtenus avec l'acide tannique, un composant polyphénolique du vin rouge (Gin, et al., 1999).

Des études sur des modèles animaux ont démontré que si on leur administre de façon aiguë ou chronique des polyphénols, ceux-ci agissent par divers mécanismes :

- inhibition de l'absorption du glucose au niveau de l'intestin (Dembinska-Kiec, et al., 2008).
- assimilation du glucose dans les tissus périphériques (inhibition de la gluconéogenèse, de la stimulation adrénergique, de l'absorption du glucose ou stimulation de la libération de l'insuline par les cellules β du pancréas) (Scalbert, et al., 2005).

La supplémentation en polyphénols dérivés des pépins de raisin (procyanidines) a également été démontrée pour soulager la résistance à l'insuline chez les souris nourries avec un régime alimentaire riche en matières grasses. Elle améliore ainsi la tolérance au

glucose, l'abaissement du taux de glucose sérique induit par la graisse et l'activité de la glucokinase hépatique (Zhang, et al., 2010).

Le resvératrol lui semble fonctionner en sens inverse en activant le facteur de transcription Foxo1 et ainsi en augmentant l'expression et l'activité des enzymes gluconéogénétiques (Ganjam, et al., 2009).

Des résultats récents suggèrent que Foxo1 intègre la signalisation de l'insuline avec la fonction mitochondriale hépatique et l'inhibition de Foxo1 peut améliorer le métabolisme hépatique pendant la résistance à l'insuline et le syndrome métabolique (Cheng, et al., 2009).

Des études sur des rats ont révélé que les polyphénols de vin rouge ont un effet bénéfique dans le diabète de type II et soutiennent l'utilisation de ces antioxydants comme traitements nutritionnels adjuvants pour les patients atteints de diabète (Auberval, et al., 2016).

3.2.9 Action minceur

Cet effet minceur est obtenu en absorbant un verre de vin rouge à la fin d'un repas. Comme vu précédemment, le vin améliore la sensibilité des tissus à l'insuline et contribue alors à faire baisser la glycémie. En 1994, le Docteur Bravo a remarqué que les catéchines du vin augmentent l'excrétion des graisses dans les selles. Le marc de raisin lui aussi exerce un effet minceur en drainant l'œdème lymphatique (Bravo, et al., 1994).

3.2.10 Action sur la vision

En 1998, l'équipe du Docteur Thomas Obisesan de l'université Howard à Washington a démontré que la consommation de vin réduisait de 20% le risque de baisse de la vue lié à l'âge. Les propriétés antioxydantes des polyphénols et leur effet sur les plaquettes sanguines seraient à l'origine de cette action. Ils diminuent le risque de dégénérescence maculaire qui est l'une des premières causes de cécité dans les pays industrialisés. Elle touche 30% des personnes au-delà de 75 ans (Obisesan, et al., 1998).

Des études in vitro récentes démontrent que les anthocyanes et autres flavonoïdes interagissent directement avec la rhodopsine (un pigment protéique photosensible présent dans un des deux types de cellules photoréceptrices de la rétine : les bâtonnets) et modulent la fonction pigmentaire visuelle. Des études in vitro supplémentaires montrent que les

flavonoïdes protègent une variété de cellules rétinienne de la mort cellulaire induite par le stress oxydatif, une propriété neuroprotectrice de signification parce que la rétine a le taux métabolique le plus élevé de tout tissu et est particulièrement vulnérable aux lésions oxydatives. Les coûts directs et indirects de la déficience visuelle liée à l'âge constituent une incitation puissante à explorer le potentiel d'amélioration de la vision grâce à l'apport de polyphénols alimentaires (Kalt, et al., 2010).

3.2.11 Action en radioprotection

Nous savons que les radiations ionisantes sont productrices de radicaux libres provoquant des dégâts au niveau de l'ADN. Afin de les éviter, on peut administrer des polyphénols qui ont pour action de piéger ces radicaux libres. En URSS, leur pouvoir dans ce domaine est connu depuis longtemps : les cosmonautes soviétiques prennent des OPC (extraits du thé vert) au cours de leurs vols (Le Roux, et al., 2012).

Une étude portant sur des extraits de grappe de raisin (*Vitis vinifera*) et d'olivier (*Olea europaea L*) révèle leurs effets protecteurs contre les lésions chromosomiques induites par les rayons. Il existerait une corrélation entre activité antioxydante et activité anticlastogène (contre la rupture des chromosomes) de ces extraits phénoliques (Alcaraz, et al., 2001).

3.2.12 Action anti-âge : déclin cognitif lié à l'âge

Plusieurs études chez les personnes âgées ont révélé que la consommation d'un ou deux verres de vin par jour apporte une amélioration significative de la vigilance, de la communication, une diminution de l'agitation et une amélioration de certaines incontinences. C'est en 1987 que le programme de recherche épidémiologique PAQUID (Personnes Agées QUID) se met en place dans le but d'étudier le vieillissement normal et pathologique du cerveau.

Le professeur Jean-Marc Orgogozo de l'université de Bordeaux a démontré par un premier travail qu'une consommation de 25 à 50 cl de vin par jour diminuent de 75% le risque de développer une démence ou une maladie d'Alzheimer par rapport à ceux qui n'en boivent pas et ce 3 ans après la visite initiale (Orgogozo, et al., 1997).

Tableau XI : Risque de démence et de maladie d'Alzheimer, incidence à 3 ans et consommation de vin à l'entrée dans l'étude. Régression logistique ajustée sur l'âge, le sexe, le niveau d'études, la profession et le niveau cognitif initial. PAQUID, 1988-1991

Consommation de vin	Effectif	Démence		Maladie d'Alzheimer	
		OR	Intervalle de Confiance à 95 %	OR	Intervalle de Confiance à 95 %
Non buveur	971	1	Référence	1	Référence
Buveur léger	922	0.81	0.50 – 1.30	0.55	0.31-0.99
Buveur modéré	318	0.19	0.05 – 0.66	0.25	0.08-0.99
Gros buveur	62	0.31	0.04 – 2.42	0.48	0.06-3.92

D'autres travaux ont ensuite vu le jour et ont ainsi démontré le caractère protecteur d'une consommation modérée d'alcool en général et pas spécifiquement d'une consommation de vin rouge dans les démences et Alzheimer (tableau XI) (Letenneur, et al., 2004).

Néanmoins une étude a tout de même révélé qu'un régime alimentaire riche en flavonoïdes (que l'on retrouve dans le raisin et le vin) était corrélé à un risque moindre de développer une démence (Commenges, et al., 2000).

Jeanne Calment la doyenne de l'humanité décédée à 122 ans rapportait qu'elle devait sa longévité au Porto et au chocolat, aliments riches en polyphénols.

De plus d'autres études des Docteur Dougnac et Baspeyras révèlent que les personnes qui vivent dans des régions viticoles comme le montre le tableau XII pour la région du Médoc ont une espérance de vie plus longue (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

Tableau XII : Augmentation de la longévité dans le Médoc par rapport à la France entière en fonction de l'âge

Âge	% d'augmentation de la longévité dans le Médoc par rapport à la France entière
60-64	+ 25%
65-69	+27%
70-79	+29%
80 et plus	+46%

D'autres travaux se sont intéressés aux propriétés nutritionnelles du raisin en particulier leur source en polyphénols et ont démontré une amélioration des facultés de mémorisation chez des sujets âgés ayant consommé du jus de raisin Concord pendant 12 semaines (Krikorian, et al., 2010). Une supplémentation en jus de raisin Concord vient confirmer cet effet chez des rats âgés (Shukitt-Hale, et al., 2006).

Des extraits spécifiques issus de baies, notamment extraits de pépins de raisin sont très riches en polyphénols particulièrement en flavanols, anthocyanes ou resvératrol et c'est pourquoi ils sont très employés pour réaliser des suppléments nutritionnelles.

Les maladies neurologiques dégénératives apparaissent et se développent en réponse à des lésions radicalaires.

3.2.12.1 Les flavanols : effets sur les performances de la mémoire

Les pépins de raisin sont riches en composés phénoliques monomères tels que la catéchine, l'épicatéchine, en proanthocyanidines sous forme de dimères, trimères et tétramères. Un certain nombre d'études utilisant des extraits de pépins de raisin ont rapporté les bénéfices des flavanols sur la mémoire. Une supplémentation en extrait de pépins de raisin chez des rats âgés va leur permettre d'améliorer leur mémoire de façon significative et ceci est en lien avec une diminution de leur glycémie ainsi que du stress oxydatif dans leur hippocampe (Balu, et al., 2005) (Asha Devi, et al., 2011).

Ce sont les mécanismes de défense antioxydants qui en atténuant la peroxydation lipidique et l'oxydation protéique sont responsables de cet effet sur la mémoire (Devi, et al., 2006) (Asha Devi, et al., 2011).

3.2.12.2 Anthocyanes : effets sur les performances de mémoire

Dans des études sur les rongeurs aussi bien âgés que jeunes, la supplémentation en aliments riches en anthocyanes a un effet préventif dans les troubles de la mémoire (Ramirez, et al., 2005) (Barros, et al., 2006) (Shukitt-Hale, et al., 2006).

L'activation de la superoxyde dismutase (SOD) et la réduction de la teneur en malondialdéhyde (MDA : marqueur de l'oxydation des lipides ; un taux élevé de MDA signe un stress oxydatif) dans les tissus du cerveau et le plasma améliorent le statut oxydatif.

L'addition en SOD lorsque la circulation sanguine est réduite dans certaines zones du cerveau prévient la mort cellulaire et par conséquent diminue la formation de radicaux libres.

De ce fait elle joue un rôle dans la prévention de l'apparition de troubles neurologiques (Alzheimer et Parkinson) ainsi que dans le ralentissement de leur progression (Fujimura, et al., 2000).

De plus, d'autres effets des anthocyanes sur les fonctions cognitives particulièrement au niveau de l'hippocampe ont été observés tels qu'une augmentation de la phosphorylation de ERK (Extracellular signal-Regulated Kinase) qui est une MAP kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase) impliquée dans la plasticité synaptique), une diminution des altérations de la couche de cellules pyramidales et de manière plus globale une amélioration de la survie des neurones (Tan, et al., 2014).

3.2.13 Action antipoison

Les polyphénols peuvent jouer le rôle d'antidote contre certains alcaloïdes. A l'heure actuelle, le plus connu est le rôle d'antidote contre la caféine. Un café pris à la fin d'un repas au cours duquel on a bu du vin aura moins d'effet (Mambrini, 2004).

3.3 Exemple d'un polyphénol du vin : le resvératrol

3.3.1 Présentation du resvératrol

3.3.1.1 Sa découverte

Le resvératrol (3, 5, 4'-hydroxystilbène) est un polyphénol non flavonoïde de la famille des stilbènes. On le retrouve dans les arachides, les mûres, les myrtilles, la canneberge, la rhubarbe, les raisins rouges, les raisins de muscat. C'est une phytoalexine synthétisée par des plantes comme la vigne (*Vitis vinifera*) pour se défendre contre une agression par des champignons ou des bactéries en l'occurrence ici *Botrytis cinerea* (Siemann, et al., 1992). Il s'accumule surtout dans la peau (50-100 microgrammes/gramme) du raisin mais on le retrouve également dans les autres parties de la vigne à savoir la racine, la tige et les pépins. Les vins blancs en contiennent très peu car il est extrait pendant la macération (fermentation du jus de raisin en contact avec les parties solides de la grappe) au cours de la fermentation alcoolique qui est absente lors de la vinification en blanc. Seuls les vins rouges en contiennent et dont la quantité varie (2-3 mg/L pouvant aller jusqu'à 15 mg/L). Plus les pellicules du grain de raisin sont restées en contact avec le jus lors de la fermentation et plus la teneur en resvératrol sera élevée. Les vins qui contiennent le plus de resvératrol sont

issus des régions plutôt humides et froides, où les champignons peuvent s'y développer aisément. Sa production par la vigne est donc très variable car elle dépend de nombreux facteurs environnementaux (Bessis, et al., 1998).

C'est en 1992 qu'il a été découvert dans le vin par deux chercheurs américains Siemann et Creasy mais il est utilisé en Asie depuis des siècles en médecine traditionnelle. C'est en 1940 dans les racines de l'hellébore blanche (*Veratrum grandiflorum*) qu'il a été identifié la première fois. De plus c'est le principal composant du « Koji jon » qui est un remède chinois et japonais préparé à partir des racines séchées d'une plante appelée *Polygonum cuspidatum* (Renouée du Japon) et utilisé pour traiter des maladies inflammatoires de la peau et des affections cardiaques en particulier dans l'athérosclérose (Abert, et al., 2003) (NUTRANEWS, 2004).

Le « Darakchasava » est une préparation indienne à base de plantes dont l'ingrédient principal est *Vitis vinifera L.* Ce médicament ayurvédique est utilisé comme fortifiant cardiaque mais aussi pour d'autres troubles (Paul, et al., 1999).

L'analyse par chromatographie liquide haute performance (CLHP) de cette formulation vieillissante a révélé la présence de polyphénols comme le resvératrol et le ptérostilbène qui est un cousin chimique du resvératrol (figure 35).

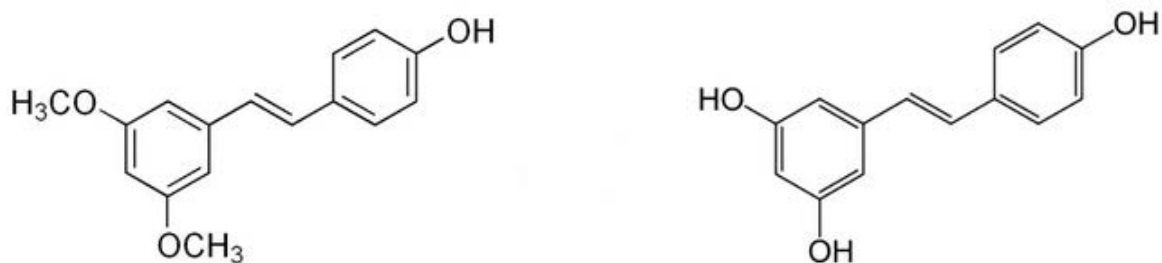


Figure 35 : Deux composants principaux du Darakchasava : le ptérostilbène à gauche et le resvératrol à droite

Ces composés phénoliques sont maintenant connus comme étant des antioxydants, des agents chimiopréventifs contre le cancer et également connus pour réduire la mortalité due à une maladie coronarienne en augmentant les lipoprotéines de haute densité et en inhibant l'agrégation plaquettaire (Montoro, et al., 2004).

Le resvératrol inhibe l'agrégation plaquettaire et s'oppose à l'oxydation du LDL-cholestérol (Mérillon, et al., 1997).

3.3.1.2 Sa structure chimique

Le resvératrol est appelé 3,5,4'-trihydroxystilbène dans la nomenclature de chimie organique ou 5-[2-(4-hydroxyphényl)-éthényl] benzène-1,3-diol dans la nomenclature IUPAC.

Macroscopiquement c'est une poudre grisâtre de formule moléculaire $C_{14}H_{12}O_3$ et de masse moléculaire = 228.25g/mol.

C'est un composé phénolique contenant deux noyaux aromatiques reliés par une double liaison formant un système conjugué ce qui lui confère une grande réactivité due à la résonance des électrons sur la totalité de la molécule. (Bruneton, 2009).

Il existe sous forme libre et glycosylée (picéide) et sous la forme de deux isomères (trans et cis) (Jeandet, et al., 1993) mais seul l'isomère trans est biologiquement actif et majoritaire. Les structures chimiques des deux isomères sont représentées par la figure 36. C'est donc lui qui est étudié dans la plupart des études car il s'avère être stable durant des mois en étant soumis à différentes conditions. (Deak, et al., 2003). Nous savons que l'activité biologique de la molécule se détermine principalement par la position des groupements phénoliques sur les deux noyaux aromatiques. Le groupement 4'-OH s'est révélé particulièrement important dans l'activité antioxydante de la molécule, bien plus que les groupes 3 et 5-OH et ceci grâce aux effets de résonance. Ainsi la densité de rotation ainsi que la distribution dépareillée de l'électron de l'atome d'oxygène sont impliquées. Cette constatation a pu être faite par Pervaiz Stivala après un examen détaillé de sa structure moléculaire et des calculs théoriques d'énergie pour plusieurs états du trans-resvératrol impliquant les paramètres thermo-dynamiques et les enthalpies de formation (AHf) (Pervaiz, 2003).

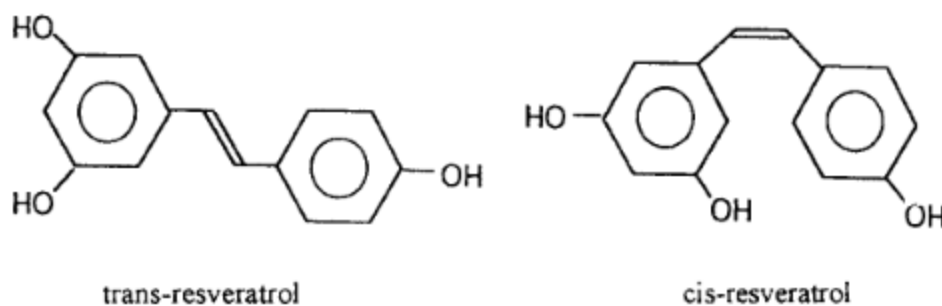


Figure 36 : Structure chimique du trans-resvératrol et cis-resvératrol

La conversion de la forme trans en forme cis se fait au contact des rayons UV : c'est la conversion photochimique (Caruso, et al., 2004) (Delmas, et al., 2011) mais elle peut également se produire en présence d'un pH acide (conversion de cis en trans). Ce serait

donc l'action d'une enzyme pendant la phase de fermentation qui serait à l'origine de la conversion photoisomérique et donc de la présence de la forme cis-resvératrol dans certains vins (Pervaiz, 2003). Les deux isomères peuvent être détectés et séparés par CLHP grâce à leur point d'absorption maximum dans l'ultra violet (308 nm pour la forme trans et 288 nm pour la forme cis) (Fremont, 2000). De plus les spectres de résonance magnétique nucléaire (RMN) variant chimiquement, on peut également les distinguer par leurs différences de propriétés spectrophotométriques (Soleas, et al., 2000).

D'autres méthodes plus spécifiques que la détection UV comme la spectrométrie de masse, la fluorimétrie ou encore les détecteurs électrochimiques ont permis de travailler sur des échantillons plus petits mais aussi d'augmenter considérablement la sensibilité (Teguo, et al., 2001)

3.3.2 Action cardiovasculaire du resvératrol

Comme vu précédemment, la France présente un taux de mortalité cardio-vasculaire inférieur malgré sa forte consommation en graisses par rapport aux autres pays d'Europe (Italie, Allemagne, Espagne...) ou encore aux Etats-Unis et cela est dû à sa grande consommation de vin rouge.

Le vin rouge serait donc un agent cardioprotecteur.

3.3.2.1 Le resvératrol : molécule bioactive majeure du vin rouge

Le resvératrol est le polyphénol majeur contenu dans le vin rouge à une concentration moyenne de 10 à 20 μM (inférieure à 1 μM dans le vin blanc). Mais la majorité des autres polyphénols contenus dans le raisin contribue également à l'activité cardioprotectrice

Une étude a démontré qu'une consommation modérée de vin rouge mais de façon chronique conserve un dosage assez élevé de resvératrol pour exercer son effet pharmacologique (Bertelli, et al., 1998).

3.3.2.2 Action cardioprotectrice du resvératrol à différents niveaux

3.3.2.2.1 Inhibition de l'activation et de l'agrégation plaquettaire

Le resvératrol a la capacité d'empêcher l'agrégation plaquettaire chez des lapins à qui on a administré une alimentation riche en graisses. En effet une alimentation riche en graisses favorise l'agrégation plaquettaire. Cependant le resvératrol n'a pas d'effet sur le taux de LDL (Wang, et al., 2002).

Comme vu précédemment pour les polyphénols en général c'est en inhibant le catabolisme de l'acide arachidonique en thromboxane A₂ que le resvératrol bloque l'activation ainsi que l'agrégation plaquettaire (Kirk, et al., 2000).

3.3.2.2.2 Vasodilatation en passant par la voie de l'oxyde nitrique

Le NO endothélial (eNOS) est connu pour être protecteur contre le déclenchement et la progression de l'athérosclérose ; il a été prouvé qu'un taux insuffisant d'eNOS entraînait l'apparition précoce d'athérosclérose. Cela se manifeste principalement par une diminution de la dilatation des artères (Braunwald, 1997).

Le resvératrol exerce un effet protecteur contre l'athérosclérose en passant par la voie de l'oxyde nitrique.

En effet, il va agir en hyperrégulant la production de NO mais aussi en renforçant l'effet vasodilatateur de ce dernier (Kawashima, et al., 2004).

3.3.2.2.3 Agent anti-endothéline au niveau vasculaire

Le resvératrol va exercer son effet protecteur au niveau cardio-vasculaire par inhibition de la synthèse d'endothélin-1 (ET-1) et protéger ainsi le système cardiovasculaire contre les changements athérosclérotiques ainsi que leurs complications (Liu, et al., 2003).

L'ET-1 est un peptide de 21 acides aminés doté de propriétés vasoconstrictrices mais aussi un facteur mitogène des cellules vasculaires (Tonnessen, et al., 1995).

Les patients présentant des maladies cardio-vasculaires (angor) ou encore une athérosclérose avancée possèdent un taux plasmatique élevé d'ET-1 (Lerman, et al., 1991). En effet les tissus athérosclérotiques présentent une surexpression d'ET-1 et plus spécifiquement dans la plaque d'athérosclérose (Ihling, et al., 2001). Chez les patients

souffrant d'angor, il a été observé une immunoréactivité importante à l'ET-1 like de leurs artères coronaires (Zeiger, et al., 1995).

3.3.2.2.4 Inhibition du facteur tissulaire dans les cellules vasculaires

Le facteur tissulaire (TF) est fortement impliqué dans le développement et dans les changements athérosclérotiques. En effet, le TF est considérablement présent dans les plaques d'athérome (Wilcox, et al., 1989). Il s'agit d'une glycoprotéine de surface qui va initier la cascade de coagulation dans des conditions physiques et pathologiques (Taubman, et al., 1997). Les cellules de l'intima et de la média en contiennent peu alors qu'il est présent de façon constitutive dans plusieurs cellules extravasculaires comme les fibroblastes (Fleck, et al., 1990). Ce sont dans les macrophages et les cellules musculaires lisses que l'action antigénique du TF dans les plaques d'athérome se manifeste (Thiruvikraman, et al., 1996). En plus d'augmenter la thrombogénicité de la plaque, l'activation de la voie du TF va également favoriser la progression des cellules musculaires lisses au niveau vasculaire (Taubman, et al., 1997).

Le resvératrol va alors exercer son action sur l'état hyperthrombotique des vaisseaux athérosclérotiques humains et ainsi prévenir les complications de l'athérosclérose liées à la thrombose. Cette action est rendue possible grâce à son effet inhibiteur sur la voie du TF dans les cellules endothéliales (Pendurthi, et al., 1999).

3.3.2.2.5 Agoniste du récepteur à œstrogène 1 dans les cellules vasculaires

Le resvératrol présente une structure semblable au diéthylstilbestrol (DES) qui est un équivalent estrogénique. La liaison de l'œstrogène à son récepteur nucléaire enclenche la transcription des gènes cibles de la sensibilité aux œstrogènes (Lands, et al., 1990).

Une étude a permis de démontrer que le resvératrol était capable de stimuler le récepteur à l'œstrogène au niveau vasculaire et par conséquent que le resvératrol serait un phytoœstrogène. Il active de manière spécifique l'élément de transcription de ce récepteur (Gehm, et al., 2004).

Les œstrogènes sont protecteurs vasculaires ce qui explique que les femmes développent plus tardivement que les hommes (10 ans après) des complications athérosclérotiques.

C'est pourquoi nous pouvons nous demander si le resvératrol tient ses propriétés cardioprotectrices de son action de phytoœstrogène.

Néanmoins le risque de maladies coronariennes chez des femmes en postménopause n'a pas diminué malgré une supplémentation en œstrogènes avec ou sans ajout de progestatifs (Ignatowicz, et al., 2001).

3.3.3 Action anticancéreuse du resvératrol

On doit au resvératrol l'action anticancéreuse du vin. En effet en 1927, Johanna Brandt s'est guérie d'un cancer de l'estomac en faisant une cure de raisin. De plus de nombreuses personnes atteintes d'un cancer ont rapporté que la chimiothérapie était mieux supportée après avoir fait une cure de raisin.

C'est en 1988 aux USA que Blot se rend compte qu'une consommation de vin de façon modérée peut diminuer le risque de cancer oropharyngé chez l'homme et chez la femme contrairement aux autres boissons alcoolisées telles que la bière ou encore les spiritueux qui ont plutôt tendance à favoriser sa survenue (Blot, et al., 1988).

D'autres études ont démontré les mêmes résultats comme celles de Rosenberg et Bouchardy en 1990 qui ont remarqué que le vin n'était pas protecteur du cancer du sein mais qu'il n'en était toutefois pas la cause à l'inverse d'autres alcools (Rosenberg, et al., 1990) (Bouchardy, et al., 1990).

En 1996, le Professeur Andrew Clifford de l'Université de Davis en Californie a mené une étude sur des souris de laboratoire qui avaient la propriété de développer spontanément des tumeurs cancéreuses. 80% qui ont reçu dans leur alimentation un extrait solide de vin sans alcool ont survécu au-delà des quatre-vingt jours pendant lesquels elles auraient dû théoriquement décéder de leur tumeur (Clifford, et al., 1996).

Le pouvoir anticancéreux des polyphénols et plus spécifiquement du resvératrol a été découvert par l'équipe du Professeur Pezzuto de l'université l'Illinois à Chicago en 1997.

Dans deux modèles, l'équipe constate que le resvératrol agit de manière dose-dépendante :

- En bloquant la formation de radicaux libres dans des cellules cancéreuses humaines
- En bloquant l'action d'un carcinogène (DMBA 7,12-diméthylbenz[α]anthracene substance possédant des propriétés mutagènes) dans les souches bactériennes et en inhibant la prolifération cellulaire dans des cultures de cellules de glandes mammaires.

Le resvératrol possède donc une action anti-radicaux libres mais aussi antimutagène.

L'équipe de J.Pezzuto a également mis en avant la propriété anticancéreuse du resvératrol sur des cellules cancéreuses de la peau chez six groupes de souris : 68 à 98% de diminution du nombre de tumeurs a été constatée (Chouchan, 1997) (Delmas, et al., 2006).

L'activité anti-radicalaire du resvératrol a également été mise en avant par deux chercheurs de chimie-biologie Heidar-Ali Tajmir-Riahi et Christophe N'soukpoé-Kossi. En effet ils ont démontré qu'il avait la capacité de se lier à une protéine très abondante dans le plasma : l'albumine et de ce fait de se propager dans l'ensemble du corps humain et plus spécifiquement de s'insérer au niveau de l'hélice de l'ADN. Ainsi, il exerce son action contre les radicaux libres impliqués dans la formation de cancers (Trahan, 2007).

De plus l'équipe s'est aperçue qu'il va exercer son action chimiopréventive sur les différentes étapes de la cancérogénèse: initiation, promotion et progression (figure 37).

A l'inverse des autres anticancéreux qui agissent souvent que sur l'étape de promotion de la tumeur, il va faire obstacle à chacune des étapes y compris l'initiation et la propagation (Chouchan, 1997) (Jang, et al., 1997).

- **L'initiation** de la tumeur qui correspond au début de la formation de la tumeur.

Un agent génotoxique (carcinogène) dit initiateur va entraîner une altération de l'ADN de la cellule. Celui-ci peut être chimique (les plus nombreux comme le tabac, les métaux..), biologique (virus, parasites) ou physique (radiations ionisantes, UV).

C'est un phénomène irréversible qui va provoquer l'apparition de mutations ponctuelles de gènes impliqués dans la croissance ou la différenciation cellulaire. Il va y avoir activation d'oncogène par inactivation d'anti-oncogène dans des cellules souches ce qui aboutit à l'immortalisation cellulaire. Les cellules endommagées dites initiées échappent au contrôle normal de division cellulaire.

Le resvératrol prévient la formation de la tumeur en agissant comme antioxydant : il va fixer les radicaux libres responsables de l'altération de l'ADN et il va provoquer l'activation des enzymes qui sont capables de détoxifier des cellules cancéreuses (Delmas, et al., 2006).

- La **promotion** de la tumeur où la cellule va devenir cancéreuse. C'est un phénomène potentiellement réversible qui ne résulte pas de la modification de l'ADN. Un promoteur de carcinogénèse (cytokines, facteur de croissance, hormones, tabagisme, âge, alcool, alimentation...) stimule le développement de cellules initiées agissant préférentiellement sur certains tissus. Les cellules initiées vont alors proliférer anormalement.

Le resvératrol va empêcher la croissance tumorale en empêchant l'action d'une enzyme, la COX (cyclooxygénase) qui peut stimuler la croissance de la cellule tumorale.

Par son action antioxydante il va également s'opposer au stress oxydatif occasionné par les promoteurs tumoraux.

- La **progression** de la tumeur qui correspond à l'étape finale de formation de la tumeur par les cellules cancéreuses et à leur dissémination dans le corps. C'est lors de cette étape que le cancer devient cliniquement détectable. Les cellules cancéreuses voient leur vitesse de réplication augmenter et la tumeur envahit davantage l'organisme hôte.

Le resvératrol va inhiber la prolifération des cellules cancéreuses en culture en les transformant en cellules normales (Jang, et al., 1997). (Liu, et al., 2007) (De Crevoisier, 2010).

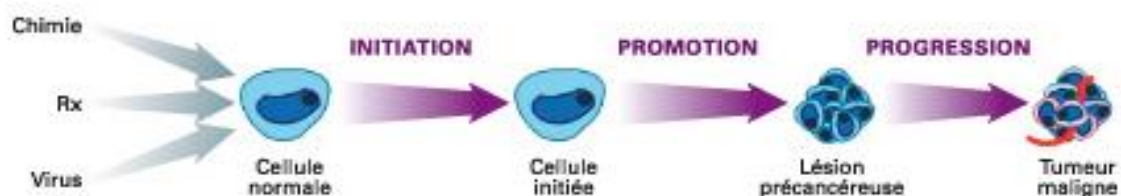


Figure 37 : Représentation schématique des différentes étapes de la cancérogenèse

En 1998, des études cliniques se confirment sur l'homme auprès de 34000 personnes. Le Docteur Renaud en collaboration avec le Centre de médecine préventive de Vandoeuvre-les-Nancy a démontré que les hommes qui buaient deux ou trois verres de vin par jour et les femmes qui buaient un ou deux verres par jour avaient une mortalité par cancer qui était diminuée de 20% (Renaud, et al., 1998).

En 2000, une étude sur les myofibroblastes du foie humain comme étant des acteurs majeurs dans le développement de la fibrose hépatique et dans la progression du cancer hépatique confirme le potentiel anticancéreux du resvératrol.

En effet, il réduit la prolifération des myofibroblastes de façon dose dépendante et ce en induisant des modifications au niveau de leur morphologie (phénotype).

Il est donc capable de désactiver les myofibroblastes du foie humain (Godichaus, et al., 2000).

En 2004, certaines études scientifiques démontrent que le resvératrol provoque un type de mort cellulaire spécifique. De plus, il va tuer les cellules cancéreuses, qu'elles possèdent ou non le gène suppresseur de tumeur p53 et qu'elles aient ou pas des récepteurs positifs ou négatifs aux œstrogènes (Pozo-Guisado, 2003).

Une étude a montré que le resvératrol est converti par l'organisme en un agent anticancéreux qui va être capable de cibler et tuer des cellules cancéreuses. Les chercheurs ont découvert que l'enzyme cytochrome P 450, connue comme le CYP1B1 qui est retrouvée dans différentes tumeurs, va métaboliser le resvératrol en un phytoœstrogène : le piceatannol, qui possède une action anticancéreuse. Le piceatannol/resvératrol déclenche la mort cellulaire des cellules cancéreuses ; elle ne touche pas les cellules saines (Potter, 2002) (Baarine, et al., 2011).

Par ailleurs, d'autres études commencent à mettre en avant l'action chimiopréventive du resvératrol c'est-à-dire à venir renforcer d'autres chimiothérapies. La vitamine D3 par exemple se convertit en un stéroïde qui a pour rôle d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses du sein. Des chercheurs de l'université de Notre-Dame ont montré que le resvératrol potentialise les effets de la vitamine D.

Une étude spécifique menée par des chercheurs Autrichiens démontre que le resvératrol empêche les cellules cancéreuses de se métastaser dans les os. Les résultats les plus probants ont été observés avec les cancers du pancréas, du sein et du rein. Des cancers du côlon et de la prostate ont aussi été inhibés mais avec de moins bons résultats.

Un des composants de l'alimentation occidentale est capable de favoriser la croissance des cellules cancéreuses : c'est l'acide linoléique.

Celui-ci se convertit en arachidonique qui va se transformer en une substance similaire à une hormone (comme la prostaglandine E2 ou le leucotriène B4). Cette hormone lorsqu'elle se retrouve en excès (ex : cancer) va favoriser l'inflammation et stimule la croissance des cellules cancéreuses. Une étude japonaise a permis de montrer l'effet inhibiteur du resvératrol sur la croissance de cellules cancéreuses du sein mais aussi qu'il s'oppose à l'acide linoléique qui agit comme promoteur de croissance.

Des chercheurs ont étudié les effets d'un extrait de pépins de raisin qui contient du resvératrol et de la quercétine sur des cellules cancéreuses de prostate humaine transplantées sur des rongeurs. Ces deux substances ont ensuite été administrées comme un nouveau traitement possible du cancer de la prostate chez l'homme au vu des résultats obtenus qui étaient plutôt satisfaisants. Des chercheurs de l'université du Colorado ont constaté qu'associé à des cytokines naturelles tueuses de cancer (facteur nécrosant des tumeurs), l'extrait de pépins de raisin pouvait être un bon compromis dans le traitement du cancer de la prostate.

Le resvératrol est le plus puissant des polyphénols testés contre des cellules cancéreuses de prostate. (NUTRANEWS, 2004).

Le resvératrol a pour cible des médiateurs pro-inflammatoires, des régulateurs de la mort cellulaire et des inducteurs de l'angiogénèse et des métastases qui sont des composants du réseau de signalisation intracellulaire. Il exerce son activité en modifiant, en amont, la combinaison des kinases (messagers cellulaires) et des facteurs de transcription (molécules permettant la copie de l'ADN en ARN) (Kundu, et al., 2008).

La croissance de la tumeur in vivo est bloquée de manière significative par une administration intratumorale, péri-tumorale ou intrapéritonéale de resvératrol et cela entraîne l'apoptose chez des souris qui ont été greffée d'une tumeur. L'administration de resvératrol par sonde alimentaire permet une diminution de la formation de foyers de cryptes aberrantes (FCA) et de tumeurs dans le colon de rats traités à la diméthylhydrazine (DMH). Le resvératrol administré dans l'eau de boisson (0.1 %) réduit de 70 % la cancérogénèse dans l'intestin de la souris. Tous ces exemples confirment encore l'impact positif du resvératrol dans le cancer (Kundu, et al., 2008).

En conclusion sur le potentiel anticancéreux du resvératrol, nous pouvons dire qu'il présente un réel intérêt dans la prévention et/ou le traitement du ou des cancers.

Néanmoins d'autres études sont encore nécessaires afin d'élucider tous les mécanismes mis en jeu par le resvératrol afin de pouvoir mettre en place les premiers essais cliniques et envisager sa place dans un protocole de chimiothérapie.

3.3.4 Action anti-inflammatoire du resvératrol

Cette action est réalisée par tous les polyphénols du raisin mais plus particulièrement par le resvératrol.

En effet il va permettre de diminuer tous les états d'inflammation de notre organisme et essentiellement ceux provoqués par les tumeurs cancéreuses comme vu précédemment.

L'inflammation correspond à une partie de la défense de notre organisme en réponse à une blessure ou à une autre agression. Lorsqu'elle est contrôlée, elle va être bénéfique pour aider l'organisme à éliminer des bactéries invasives ou à se protéger lorsqu'il est soumis à des situations de stress. Cependant, dans le cas de maladies auto-immunes (sclérose en plaques, diabète de type 1, lupus, polyarthrite rhumatoïde, maladie de Crohn, spondylarthrite ankylosante), l'inflammation devient néfaste pour l'organisme. De plus quand elle devient

chronique, elle peut exacerber de nombreuses maladies telles que les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer ou encore les cancers (NUTRANEWS, 2004).

L'effet anti-inflammatoire du resvératrol a été démontré par des chercheurs chinois qui ont injecté du resvératrol immédiatement après avoir lésé la moelle épinière. En plus de contrecarrer la réponse inflammatoire de l'organisme de façon comparable à un médicament anti-inflammatoire corticoïde : la prednisone, il apporte en plus une protection antiradicalaire.

Ces résultats peuvent s'avérer très importants pour des personnes ayant subi un traumatisme sérieux au cerveau ou à la colonne vertébrale (Yang, et al., 2003).

Des chercheurs britanniques ont rapporté l'efficacité du resvératrol, in vitro dans l'inflammation dans une pathologie pulmonaire appelée la BPCO (broncho-pneumopathie chronique obstructive). L'inflammation pulmonaire de cette maladie fait intervenir des macrophages alvéolaires qui une fois activés vont libérer des quantités accrues de cytokines pro-inflammatoires (ex : interleukines). Les chercheurs ont alors réalisé un isolement des macrophages d'échantillons provenant de fluide pulmonaire de 15 fumeurs et de 15 autres patients souffrant d'un syndrome respiratoire obstructif chronique et ils ont introduit du resvératrol. Dans les macrophages des fumeurs, 94% de la production d'interleukines a été éliminée contre 88% dans les macrophages de patients souffrant du syndrome respiratoire obstructif. Le resvératrol est donc inhibiteur de la libération des cytokines inflammatoires dans les cas de syndrome respiratoire obstructif (Culpitt, et al., 2003).

Enfin une autre étude démontre une atténuation de l'inflammation chronique du côlon induite artificiellement après une prise orale de resvératrol. Ce dernier va inhiber la libération des médiateurs de l'inflammation et des cellules immunitaires. Il va empêcher l'infiltration des neutrophiles au niveau du site inflammatoire et empêcher ainsi la production accrue de radicaux libres. Il va également inhiber la libération de cytokines en l'occurrence celle de l'interleukine 1B qui est capable d'entraîner quand elle est en excès une nécrose de l'épithélium ou encore un œdème.

Enfin il va intervenir sur le métabolisme de l'acide arachidonique en inhibant l'expression de la cyclooxygénase-2 (Cox-2) ce qui entraîne une diminution de la synthèse de la prostaglandine D2 pro-inflammatoire (Sanche-Fidalgo, et al., 2010).

De plus l'âge se révèle être un paramètre qui va influencer l'action du resvératrol : plus les souris sont âgées et enclines à être touchées par les phénomènes inflammatoires, plus l'effet anti-inflammatoire du resvératrol sera important (Abraham, et al., 2009).

3.3.5 Activité du resvératrol contre la dégénérescence des neurones

Il aurait une action contre certaines maladies nerveuses. Il a montré qu'il était efficace dans des modèles in vitro d'animaux, contre l'épilepsie, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la sclérose latérale amyotrophique et les lésions nerveuses. Cela reste à démontrer in vivo et sur le modèle humain. (Rocha-Gonzalez, et al., 2008).

Nous allons détailler le cas de la maladie d'Alzheimer, Parkinson et Huntington.

3.3.5.1 Maladie d'Alzheimer

Concernant la maladie d'Alzheimer, le resvératrol a démontré des effets neuroprotecteurs dans plusieurs modèles in vitro et in vivo.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la production dans le cerveau d'un peptide anormal appelé le peptide bêta-amyloïde qui est responsable d'une augmentation du nombre de radicaux libres. Le stress oxydatif provoque alors la mort des cellules neuronales entraînant une démence progressive.

En plus de ses puissants rôles antioxydants et anti-inflammatoires, le resvératrol facilite également la dégradation non amyloïdogénique de la protéine précurseur amyloïde (APP) et favorise l'élimination des peptides amyloïdes bêta (A β) neurotoxiques, une étape critique dans la prévention et le ralentissement de la maladie. Le resvératrol réduit également les dommages des cellules neuronales via une variété de mécanismes supplémentaires, notamment l'activation des enzymes à fonction histone désacétylase appelées sirtuines. Cependant, en dépit des progrès considérables réalisés dans la clarification du mécanisme d'action du resvératrol, il est peu probable qu'il soit efficace en monothérapie dans la maladie d'Alzheimer en raison de sa faible biodisponibilité, de sa biotransformation et de sa synergie avec d'autres facteurs alimentaires (Braidy, et al., 2016) (Martin, 2017).

Néanmoins ses métabolites naturels peuvent avoir des activités biologiques et exerceraient une action neuroprotectrice supérieure à la sienne (Vingtdeux, et al., 2008).

Enfin une étude a montré qu'il est plus puissant lorsqu'il est associé à d'autres antioxydants comme la vitamine C et E (Chanvitayapongs, 1997).

3.3.5.2 Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est un trouble neurologique autosomique dominant. Elle se manifeste par une perte progressive de neurones principalement dans le striatum causant des anomalies motrices et un déclin cognitif (Vonsattel, et al., 1998). C'est l'expansion répétée du trinuécléotide CAG instable à l'extrémité N du gène codant pour la maladie qui en est responsable (MacDonald, et al., 1993). La mutation conduit à la production de la maladie avec une interaction protéine-protéine anormale appelée polyglutamine mutante htt (m-htt) qui forme des agrégats cytotoxiques dans les neurones. La surexpression du fragment htt dans les neurones entraîne une augmentation des fonctions mécano-sensitives défectueuses qui est la cause de la pathologie (Lajoie, et al., 2010) (Cisbani, et al., 2012).

Les effets bénéfiques du resvératrol contre l'acide 3-nitropropionique qui est un inhibiteur du complexe II de la chaîne de transport d'électrons provoquant des symptômes similaires à la maladie de Huntington ont été démontrés. En effet, le resvératrol inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase I (COX), ce qui améliore significativement les déficiences motrices et cognitives dans le modèle de la maladie induit par l'acide 3-nitropropionique (Kumar, et al., 2007). De plus, le resvératrol protège les neurones contre la cytotoxicité de la polyglutamine mutante htt agissant par activation d'une sirtuine SIRT1 qui est une enzyme à fonction histone désacétylase (Feng, et al., 2013).

Le resvératrol peut interférer efficacement dans l'oxydation mitochondriale grâce à ses propriétés antioxydantes et s'opposer à la fonction mitochondriale altérée par l'activation de la voie SIRT1-PGC1 α (Desquiret-Dumas, et al., 2013). En fait, la PGC1 α a pour rôle de réguler l'expression et les activités des enzymes antioxydantes et neutralise donc le stress oxydatif (Lettieri Barbato, et al., 2012).

3.3.5.3 Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est le deuxième trouble neurodégénératif le plus fréquent après la maladie d'Alzheimer. Elle touche près de 2% des personnes âgées de plus de 65 ans dans les pays industrialisés (De Rijk, et al., 1997). Il a été démontré que certains facteurs environnementaux et la prédisposition génétique participent à son développement. Les fausses mutations et les multiplications plus fréquentes d'une grande région du génome incluant le gène α -synucléine provoquent des syndromes parkinsoniens autosomiques dominants (Gasser, 2005). Sur le plan clinique, la maladie de Parkinson se caractérise par

des troubles neurodégénératifs progressifs qui se traduisent par des symptômes neurologiques invalidants : augmentation de la rigidité musculaire, tremblements, bradykinésie et, dans les cas extrêmes, une perte presque complète des mouvements. Les symptômes moteurs proviennent de la dégénérescence des neurones dopaminergiques de la substance noire avec une perte consécutive de dopamine et d'accumulation de corps de Lewy intracytoplasmiques, inclusions qui contiennent de l' α -synucléine et de l'ubiquitine (Blesa, et al., 2012). La dopamine est inactivée par une enzyme : la monoamine oxydase (MAO), réaction qui produit des quantités importantes de peroxyde d'hydrogène qui doit être continuellement détoxifié par des antioxydants intracellulaires (He, et al., 2000).

Il a été démontré que le stress oxydatif et nitratif qui se manifeste dans la substance noire est une caractéristique importante de cette maladie (Giasson, et al., 2002).

Une hypothèse intéressante concernant la vulnérabilité de certains groupes neuronaux dans la maladie est la relation entre la baisse de l'ATP et les oscillations intracellulaires du calcium. Il a été démontré que l'ouverture des canaux calciques de type L dans les mitochondries de ces neurones les rend très vulnérables aux processus pathologiques (Surmeier, et al., 2011). Le resvératrol peut effectivement ralentir la progression de la maladie de Parkinson en empêchant l'élévation du calcium (Duncan, et al., 2010) (McCalley, et al., 2014).

Bien que les mécanismes qui conduisent à la mort neuronale dans la maladie de Parkinson ne sont pas entièrement élucidés, une étude met en cause le stress du réticulum endoplasmique, les dommages oxydatifs et les changements inflammatoires. Cette étude a été entreprise pour étudier les effets modulateurs du resvératrol sur l'apoptose médiée par le stress du réticulum, les marqueurs de stress inflammatoire et oxydatif chez des rats devenus parkinsoniens à la suite d'administration de roténone qui est un pesticide. Les résultats révèlent que le resvératrol a amélioré le stress induit par la roténone en régulant négativement l'expression des gènes CHOP et GRP78 et en empêchant l'activité de la caspase-3 dans le cerveau des rats exposés à la roténone. Il a également restauré l'équilibre redox en supprimant l'activité de la xanthine oxydase et la formation de protéines carbonyles (Gaballah, et al., 2016).

En conclusion, au vu de ces découvertes le resvératrol pourrait être un potentiel agent neuroprotecteur dans la maladie de Parkinson.

3.4 Vertus des polyphénols dans le domaine de la cosmétologie

3.4.1 Cosmétologie : présentation

Avec les années, la peau change, elle se déshydrate et les rides apparaissent. Afin de palier à ces effets du vieillissement, il existe de nos jours des produits anti-rides de plus en plus efficaces.

Il existe à l'heure actuelle une cosmétologie dite active dont les substances pénètrent plus en profondeur au sein de l'épiderme, voire même jusque dans le derme.

Les polyphénols protègent la peau des agressions extérieures et du vieillissement, ils la raffermissent et activent la microcirculation ce qui ravive l'éclat de la peau. Ils sont à la fois exfoliants, adoucissants, rafraîchissants, anti-radicalaires, antioxydants surtout régénérants et nourrissants.

Les pépins de raisin sont aussi utilisés dans les cosmétiques pour leurs vertus adoucissantes et exfoliantes.

Le resvératrol, lui, va avoir une action anti-âge complète.

De nombreuses marques de cosmétiques ont fait du fruit de la vigne l'un des ingrédients phare de leurs produits voire leur ingrédient phare (Mambrini, 2004) (Lefief-Delcourt, 2010).

3.4.2 Histoire du raisin en cosmétologie

C'est au XVII^{ème} siècle que remonte l'utilisation du raisin en cosmétologie, à la cour de Louis XIV où les femmes utilisaient le jus de raisin pour garder une belle peau et un teint éclatant ou avoir une peau laiteuse grâce à son action éclaircissante. Nous savons aujourd'hui que l'extrait de jus de raisin utilisé en cosmétologie est riche en différents sucres et contient une quantité considérable de tanins, de vitamines, d'acides de fruit qui lui confèrent de nombreuses propriétés à la fois exfoliantes, adoucissantes, éclaircissantes et protectrices contre les agressions extérieures.

Aujourd'hui les polyphénols stabilisés du raisin sont les anti-radicalaires les plus efficaces utilisés dans le domaine de la cosmétologie. Ils ont un énorme pouvoir antioxydant. (Mambrini, 2004)

3.4.3 Mécanisme d'action en cosmétologie

Les OPC de pépins de raisin possèdent plusieurs mécanismes d'action :

- Par association avec la vitamine C : ils vont protéger la vitamine C de la dégradation et potentialiser son effet antioxydant.
- Par inhibition enzymatique : les polyphénols inhibent l'action de nombreuses enzymes : l'élastase, la collagénase, la hyaluronidase et l'histidine carboxylase empêchant ainsi la dégradation de certains tissus.
- Par activité anti-radicalaire pure : ils vont piéger les radicaux libres. (Mambrini, 2004).

3.4.4 Laboratoire CAUDALIE

3.4.4.1 Histoire

Le Laboratoire Caudalie se situe dans le Bordelais au Château Smith Haut Laffite.

Le terme Caudalie est un terme utilisé en œnologie pour qualifier l'unité de mesure correspondant à une seconde et permettant de quantifier la persistance aromatique d'un vin en bouche (longueur en bouche).

C'est en 1993 dans la région bordelaise que Mathilde Cathiard et son mari Bertrand Thomas rencontrent le responsable du Laboratoire de Pharmacognosie à l'Université de Bordeaux, le Professeur Joseph Vercauteren. Celui-ci leur explique que les pépins de raisin renferment des polyphénols, les OPC, qui ont une activité anti-oxydante 10 000 fois plus puissante que la vitamine E pour combattre le vieillissement.

Suite à cette découverte, ils décident de fabriquer des produits de beauté à base d'extraits de pépins de raisin et en 1994 ils créent leur société et lancent sous la marque Caudalie toute une gamme complète de soins.

Le vieillissement prématuré de la peau est causé en majorité par des radicaux libres (80%).

Les polyphénols de pépins de raisin vont stabiliser l'élastine et le collagène qui sont deux macromolécules majoritaires du tissu cutané et ceci en inhibant deux enzymes la collagénase et l'élastase qui détruisent respectivement les fibres de collagène et d'élastine de la peau (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

3.4.4.2 Les produits CAUDALIE

Ils ne contiennent aucun ingrédient d'origine animale mais que des matières premières végétales telles que : huile de sésame, de jojoba, de bourrache, d'amande douce, de beurre de karité, huile de macadamia, huiles essentielles de mélisse, de romarin....

Ils sont élaborés avec des extraits de plantes les plus purs et les plus concentrés afin d'éviter tout risque d'allergie.

Le laboratoire CAUDALIE a mis au point toute une gamme de laits et de crèmes à visée anti-âge à base de polyphénols pour lutter contre les effets superficiels du vieillissement cutané :

- **Soins pour le visage** : démaquillants, masques-gommages, sérums et huiles, crèmes, crèmes yeux-lèvres, soins nuit.
 - o Hydratation « vinosource »
 - o Anti-rides fermeté « Resvératrol[Lift]»
 - o Anti-rides anti-oxydant « Polyphénol C¹⁵»
 - o Anti-âge global « Premier cru »
 - o Anti-tâches-Eclat « Vinoperfect »

- **Soins pour le corps** comme des soins hydratants, crèmes mains et pieds, des gommages, gels douche et parfums.

- **Produits solaires** élaborés pour protéger la peau des rayons UV et des radicaux libres lors de l'exposition au soleil. Les polyphénols peuvent être intégrés soit dans des formulations contenant des filtres solaires en complément de leur action, soit dans des formulations hydratantes soins après solaires, afin de capter le surplus de radicaux libres oxygénés produits lors de l'exposition au soleil.
 - o Teint divin, Soleil divin

- **Compléments alimentaires** afin de protéger la peau de l'intérieur. Ils permettent une action anti-âge plus globale et plus efficace.

Le laboratoire CAUDALIE a commercialisé les compléments alimentaires antioxydants VINEXPERT à base de resvératrol, huile de pépins de raisin et d'huiles vierges de bourrache et d'onagre. Ces capsules offrent à la peau une protection exceptionnelle contre les radicaux libres (-48%), une diminution des rides profondes et une redensification du derme. Ces compléments alimentaires sont préconisés pour les peaux dévitalisées, fatiguées, manquant d'éclat, avec rides et ridules, présentant une sécheresse cutanée. La posologie recommandée est de deux capsules par jour

en dehors des repas toute l'année ou en cure de trois mois (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Mambrini, 2004) (CAUDALIE, 2015).

3.4.4.3 Vinothérapie

La vinothérapie est un traitement esthétique ou de bien être à base d'une eau de source naturellement chaude puisée à 500 m sous terre riche en fer et en fluor, en minéraux, oligo-éléments et en extraits de vigne et de raisin (marc de raisin frais micro-éclaté, huile de pépin de raisin, tanins, OPC de pépins). Riches en polyphénols, ces derniers vont agir contre le vieillissement de la peau et fortifier les vaisseaux sanguins afin de favoriser la microcirculation.

La vinothérapie permet de faire une cure bien-être et détente mais aussi une cure minceur et/ou anti-âge selon le résultat souhaité et ces soins sont effectués sous le contrôle d'un dermatologue et d'un cardiologue.

C'est en 1999 que Mathilde Cathiard et son mari ont ouvert un centre de vinothérapie au sein du vignoble bordelais en Gironde au château Smith Haut Lafitte.

Le centre proposera une gamme de soins qui diffère de tout ce qui existe à l'heure actuelle en balnéothérapie ou en thalassothérapie : grâce aux extraits de pépins de raisin, de vigne rouge et d'huiles essentielles biologiques, les soins vont drainer les tissus pour les faire dégorger, éliminer l'eau de façon physiologique et activer la microcirculation (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Mambrini, 2004) (CAUDALIE, 2015).

3.4.4.3.1 Grands soins anti-âge du visage

Ils vont permettre une réduction des rides grâce aux polyphénols stabilisés qui luttent efficacement contre les radicaux libres responsables à 80% du vieillissement cutané

Ces soins comprennent :

- Un soin du Docteur Hertzog aux cristaux d'alumine et à l'eau de beauté.
- Un soin fermeté aux polyphénols de pépins de raisin.
- Un soin anti-âge profond au resvératrol du raisin.(Cathiard-Thomas, et al., 1998) (CAUDALIE, 2015).

3.4.4.3.2 Soins du corps minceur et fermeté

Ils vont permettre de réduire la cellulite par une action exfoliante, drainante afin d'éliminer l'eau, d'activer la circulation, de désengorger les tissus grâce aux extraits de raisin.

Ces soins comprennent :

- Un gommage du corps aux extraits naturels de raisin et de plantes afin de préparer le corps à recevoir les soins amincissants.
- Un bain
 - o lissant et drainant au marc de raisin et aux HE
 - o barrique anti-cellulite à la vigne rouge.
- Des enveloppements détoxifiants à la levure de vin et au miel de Gironde.
- Des massages à l'huile de pépins de raisin et aux HE (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (CAUDALIE, 2015).

3.4.5 Autres laboratoires

D'autres laboratoires utilisent les OPC de pépins de raisin dans leur gamme de cosmétique.

3.4.5.1 Lierac

Le laboratoire Lierac travaille avec les OPC en particulier les pycnogénols de raisin qui ont une activité anti-oxydante cinquante fois supérieure à celle de la vitamine E et qui sont sans danger. Ils vont se fixer de manière sélective sur les cibles privilégiées des radicaux libres (lipides transmembranaires, fibres d'élastine et de collagène) et potentialiser les effets de la vitamine C dans la biosynthèse des molécules du derme.

Le laboratoire a élaboré deux produits contenant des pycnogénols de raisin : Lieractive remplacée par UV Lieractive qui contient des pycnogénols à une concentration de 1% et une protection solaire à un indice 8, de la vitamine C et de la vitamine E (Mambrini, 2004).

3.4.5.2 Nuxe

Le laboratoire Nuxe n'utilise pas les polyphénols de pépins de raisin mais des polyphénols de cacao qui ont également une action anti-oxydante. Ils permettraient une augmentation de

la résistance à l'oxydation des LDL deux heures après l'ingestion d'une boisson à base de cacao.

Il a mis au point des produits à base de polyphénols de cacao et d'onze huiles essentielles se nommant Phytochoc : une crème peau normale et mixte, une crème peau sèche et un sérum lifteur. Ceux-ci sont enrichis en protéines de cacao pour exercer un effet tenseur et en insaponifiables de cacao pour exercer un effet raffermissant (Mambrini, 2004) (NUXE).

3.4.5.3 Lancôme

Le laboratoire Lancôme a mis au point une gamme de produits à base de pépins de raisins nommée Vinéfit. Ceux-ci associent de l'huile de pépin de raisin aux propriétés anti-radicalaires à du magnésium et un puissant capteur d'eau.

Ce produit utilise plusieurs parties du grain de raisin à savoir la pulpe, les pépins et la peau. La pulpe contient du magnésium et des vitamines PP qui vont donner de l'énergie et du tonus à la peau. Les pépins renferment des AG essentiels qui hydratent la peau. Enfin la pellicule et les pépins sont les sources de polyphénols et vont prévenir le vieillissement cutané par leur action anti-oxydante (Mambrini, 2004).

3.4.5.4 Biotherm

Le laboratoire Biotherm travaille avec les pépins de raisin dans un seul de ses produits pour son action drainante et non pour son activité anti-oxydante : c'est le draine minceur (Mambrini, 2004).

3.4.5.5 Shu Uemera

Le laboratoire japonais Shu Uemera élabore des produits à base de vin : le cabernet sauvignon utilisé pour son effet antioxydant (Mambrini, 2004).

3.5 Les cures de raisin

3.5.1 Définition et origines

La cure de raisin ou autrement appelée cure uvale est une « mono » diète : la personne se nourrit exclusivement et uniquement de raisin à tous les repas pendant un ou plusieurs jours. C'est au XVIII^e siècle que le professeur français de médecine Desbois de Rochefort recommande la cure de raisin en déclarant « le raisin est d'après l'expérience de beaucoup de praticiens et la mienne propre, le meilleur fondement de la bile. Il est très bon dans les engorgements des viscères abdominaux, les jaunisses très rebelles, la fièvre quarte avec engorgement du bas ventre, surtout dans la maladie noire, l'hypocondrie et les maladies cutanées, car c'est un excellent dépuratif. ».

Ce n'est qu'en 1840 qu'apparaissent les premières publications où l'on parle des cures de raisin mais à la fin du XIX^e siècle elles commencent à avoir un très grand succès en Allemagne, en Suisse, en Pologne, en Russie, en Italie où des stations sont créées comme celle de Vétaux près du Lac Léman ou celle de Dürkheim en Bavière. Elles sont considérées comme des remèdes contre l'obésité, la goutte, les maladies hépatiques et rénales et les rhumatismes.

En France les stations arrivent plus tard, la première station uvale est créée en 1927 à Moissac, capitale du Chasselas puis d'autres stations voient le jour par la suite à Avignon et Colmar en France, à Baden-Baden en Allemagne, à Merano et Rome en Italie...

Mais avec les premiers succès de la médecine moderne, les cures uvales tombent à l'abandon et seuls quelques centres persistent dans le Sud-Tyrol, en Moldavie et dans le nord de l'Italie (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Lefief-Delcourt, 2010).

Mais en 1925, une infirmière sud-africaine, Johanna Brandt redécouvre la cure de raisin en guérissant d'un cancer de l'estomac à la suite d'une cure de raisin de six semaines.

Dans un ouvrage intitulé « la cure de raisin », elle explique que c'est le terrain qui conditionne l'apparition d'une maladie et que les cures de raisin permettent de nettoyer ce terrain et donc de lutter contre les maladies.

En 1928, elle part aux Etats-Unis afin de faire découvrir aux gens les effets bénéfiques de la monodiète de raisin et une revue de naturopathie l'Evening Graphic publie le récit de son expérience et se répand partout dans le monde.

Trente années après elle, un sud-africain Basil Shackleton découvre lui aussi la cure de raisin et raconte dans son livre « la cure de raisin ou la santé retrouvée » comment il a guéri de coliques néphrétiques.

L'un des chefs de file de la cure de raisin est le naturopathe suisse Christopher Vasey (Cathiard-Thomas, et al., 1998).

3.5.2 Intérêts de la cure de raisin

Le raisin est très riche en potassium ce qui lui confère une action diurétique.

Les cures uvales ont pour principal but la remise en forme en procédant à un grand nettoyage de tout l'organisme. Elles ont pour but d'irriguer, de purifier et de fortifier. Elles vont avoir pour effet de rajeunir la peau, de donner un esprit vif, de renforcer le système immunitaire et de nettoyer les artères

En résumé elles vont désintoxiquer l'organisme par l'élimination des toxines accumulées.

Les toxines proviennent de différentes sources telles que l'alimentation qui peut être trop riche en sucres et en graisses mais également en conservateurs ou en résidus de pesticides.

Le stress, les médicaments, le manque d'exercice ou encore la pollution de l'air et de l'eau sont sources de toxines.

Les cures de raisin permettent de soulager des petits maux du quotidien comme la constipation, les insomnies, les problèmes de peau (peau assainie, teint plus éclatant) la fatigue et la nervosité, les troubles liés à une trop grande acidité dans l'organisme (calculs, arthrose, rhumatismes...).

A l'heure actuelle il existe des centres spécialisés en médecine naturelle qui proposent des stages de remise en forme comprenant des cures de raisin dans leur programme (Cathiard-Thomas, et al., 1998) (Buchter-Weisbrodt, 2004) (Lefief-Delcourt, 2010).

3.5.3 Mise en pratique de la cure

Quand faut-il faire cette cure?

Il est préférable de faire cette cure pendant la saison du raisin c'est-à-dire à la fin de l'été, en août ou en septembre et de préférence pendant une période de repos pour bénéficier au maximum de son action détoxifiante.

Quel raisin choisir ?

Il est conseillé d'utiliser du raisin issu de l'agriculture biologique sans résidus de pesticides. Il est préconisé de prendre du raisin bien mûr à la peau fine car il est gorgé d'eau et de vitamines. Il est judicieux d'alterner raisin noir et raisin blanc. Il faut le consommer en entier avec la peau et les pépins qui sont riches en OPC.

Si une personne est fragile de l'estomac il est préférable qu'elle évite les raisins noirs plus riches en tanins.

Combien de kilos de raisin doit-on consommer par jour ?

Cela varie d'une personne à l'autre : l'essentiel est de manger à sa faim. La quantité peut aller de 500 g à plus de 2 kg d'un individu à l'autre. Il est conseillé de fractionner les repas (5 petits repas par jour 8h, 11h, 14h, 17h, 20h) et de ne pas dépasser 3kg de raisin par jour.

Aucun autre aliment ne doit être consommé durant la cure. Il faut commencer la journée en prenant un ou deux grands verres d'eau froide et de consommer le premier repas de raisin dans la demie heure qui suit.

Qu'est-ce qu'on peut boire ?

On peut boire de l'eau faiblement minéralisée, du thé vert ou rouge, des tisanes drainantes de préférence sans sucre ou du jus de raisin pur sans sucres ajoutés.

Faut-il s'y préparer ?

Il est conseillé de privilégier les fruits et les légumes pendant les trois jours qui précèdent la cure et d'éviter les graisses. Cela permet d'amorcer le processus d'élimination des toxines.

Cette alimentation sera réinstaurée deux ou trois jours après la fin de la cure.

Combien de temps suivre cette cure ?

Cela dépend de la motivation de la personne, de ses attentes, de son état de santé. Au bout de trois jours de cure des bénéfices sont déjà visibles. Idéalement la cure s'étend sur dix jours. Au bout de cinq à sept jours, les spécialistes considèrent que le sang est épuré et qu'entre quinze et vingt jours ce sont les organes qui sont détoxifiés. Au-delà de trois semaines l'organisme est régénéré.

Il est tout de même déconseillé de la prolonger au-delà de dix jours sous peine de voir apparaître des carences.

Comment se déroule une cure de raisin ?

Il existe deux méthodes :

- La première est la plus classique c'est la cure exclusive de raisin c'est-à-dire que on va manger du raisin à chaque repas pendant X jours.
- La seconde méthode est la cure par intermittence c'est-à-dire qu'on va alterner les repas qui ne contiennent que du raisin avec les repas dit « normaux ». Pour les repas normaux on préférera consommer des fruits et des légumes et des aliments pauvres en sucres et en graisses afin d'améliorer l'efficacité de la cure.

Quelles précautions adopter lors de la reprise d'une alimentation normale ?

La reprise doit se faire progressivement sur plusieurs jours : il faut réintroduire les différents types d'aliments petit à petit.

Pendant deux jours après la cure il est préconisé de s'alimenter spécifiquement de fruits et de légumes.

Quels sont les effets indésirables de la cure ?

Les désagréments constatés sont de la fatigue, des maux de tête ou encore des boutons.

Cela est le signe que l'organisme s'active et élimine les toxines accumulées.

Quels sont les différentes phases ?

Elles sont au nombre de trois :

- **Phase 1** : la désintoxication sur deux jours qui consiste à ne s'alimenter que de fruits et de légumes.
- **Phase 2** : la cure sur trois à dix jours qui consiste à ne s'alimenter que de raisin et de jus de raisin fraîchement pressé.
- **Phase 3** : la reprise alimentaire sur deux plus trente jours qui consiste pendant deux jours à ne s'alimenter que de fruits et de légumes comme en phase 1 et pendant les trente jours qui suivent à réintroduire progressivement les différents types d'aliments en veillant toujours à éviter ceux trop riches en sucres et en graisses.

Entre les repas pendant la phase 1 et 2, on peut boire des tisanes et/ou du thé vert ou rouge sans sucre et sans dépasser 1 litre par jour.

Quels sont les risques et contre-indications ?

Comme toute monodiète au-delà de 10 jours environ, elle induit des carences notamment en protéines qui peuvent se traduire par de la fatigue et une fonte musculaire.

Elle est déconseillée à certaines catégories de personnes comme les enfants qui sont en pleine croissance, les femmes enceintes et allaitantes, les personnes souffrant de graves maladies et les diabétiques car le raisin a une forte teneur en sucre.

Comme tout régime, l'avis d'un médecin est toujours préconisé avant de le débiter.

Quels sont les conseils à suivre ?

Lorsqu'on fait une cure il faut l'accompagner de beaucoup de mouvements en plein air. En effet les substances bénéfiques du raisin s'activent lorsque le corps est très oxygéné. Il est donc préconisé de pratiquer un sport (marche, natation, vélo...) pendant la cure.

Il faut prévoir un lavement intestinal le premier jour de la cure afin de purger l'organisme puis il sera recommandé d'effectuer une douche rectale tous les jours afin d'assurer l'élimination des résidus de la digestion et d'aider à évacuer les toxines (Buchter-Weisbrodt, 2004) (Lefief-Delcourt, 2010) (BRANDT J., 2010).

En conclusion, la cure de raisin se révèle un moyen prometteur qui permet à notre organisme de se régénérer face au stress et à la pollution et de guérir les petits maux du quotidien tels que la fatigue, les problèmes dermatologiques, de transit ou encore d'insomnie.

Elle représente l'occasion de faire le point et d'adopter une meilleure hygiène de vie.

Cependant elle ne représente en aucun cas un remède minceur. Certes l'apport calorique serait bas et engendrerait une perte de poids et surtout une perte en eau mais le résultat ne serait que fugace car dès la reprise d'une alimentation normale on reprend ses kilos.

De plus le cure de raisin est une monodiète et peut donc à terme induire des carences. Il est préconisé d'en parler à son médecin avant d'entamer une cure.

Elle présente ses limites et ne dispense pas de négliger une stratégie thérapeutique traditionnelle en cas de maladie grave.

Conclusion

Le raisin est le fruit de la vigne cultivé depuis la nuit des temps et qui présente de multiples vertus essentiellement en matière de santé.

Riche en vitamines, minéraux, glucides ou encore en acides organiques, il permet de booster l'organisme contre les maux quotidiens (fatigue, douleurs, constipation, allergies, vieillissement...)

C'est pour cette raison que depuis le XIX siècle sont pratiquées ce que nous appelons les cures uvales afin de revitaliser son corps et de le purifier.

Cependant c'est surtout sa richesse en polyphénols qui fait de lui un fruit d'exception aux propriétés anti-oxydantes remarquables (des milliers de fois plus efficaces que la vitamine E).

Il a une action protectrice contre une multitude de maladies telles que les maladies cardio-vasculaires, le diabète, les cancers, les maladies neurodégénératives ou encore contre le processus inflammatoire.

Les études scientifiques actuelles ont pour objet d'intégrer les polyphénols en thérapeutique pour traiter un certain nombre de pathologies mais également dans la cosmétologie.

Les deux seuls médicaments actuellement sur le marché sont des veinotoniques appelés ENDOTELON® et GRANIONS® VEINOMIX constitués d'extraits purs de raisin.

Un des polyphénols les plus prometteurs est le resvératrol. Il permet de réduire la croissance de nombreuses tumeurs cancéreuses (sein, pancréas, rein, prostate...) mais agirait aussi contre les maladies neurodégénératives telles que Parkinson ou encore Alzheimer.

Il a également démontré son implication au niveau cardiovasculaire dans les processus d'athérogenèse et de thrombose par son action anti-oxydante, antiagrégant plaquettaire.

Tous ses mécanismes d'action ne sont pas encore entièrement élucidés mais il est au centre de nombreuses recherches pour pouvoir être au centre d'une thérapeutique dans un avenir proche.

La faible mortalité cardio-vasculaire de la population Française a permis de mettre en évidence l'existence d'un « Paradoxe Français ». Les Français ont une mortalité faible malgré des risques cardiovasculaires élevés par rapport aux autres pays occidentaux qui présentent une hygiène de vie comparable.

Des études épidémiologiques ont permis de confirmer que la consommation modérée de vin rouge chez les Français (2 à 3 verres de vin par jour pour les hommes et 1 à 2 verres de vin pour les femmes) était à l'origine de la diminution du risque d'accident cardiovasculaire (30 à 40%) mais aussi de la mortalité toutes causes confondues (20%).

Certaines études comme l'étude MONICA ne sont pas en faveur de ce « French Paradox » et elle a même démontré un taux semblable de maladies cardiovasculaires entre les pays du Nord et du Sud.

Il conviendrait davantage de parler de « Paradoxe Nord-Sud » qui inclurait en plus de la consommation de vin rouge, une alimentation de type méditerranéenne.

Enfin les polyphénols de pépins de raisin se révèlent être des ingrédients phares dans de nombreuses gammes de cosmétologie.

Bibliographie

1. **ABERT M., COULOMB P.O. et COULOMB P.J.** L'un des agents du "French Paradox": le resvératrol du vin rouge. *Phytothérapie Européenne*, 2003, 13, pp. 5-8.
2. **ABRAHAM J. et JONHSON R.W.** Consuming a diet supplemented with resveratrol reduced infection-related neuroinflammation and deficits in working memory in aged mice. *Rejuvenation Research*, 2009, 12 (6), pp. 445-453.
3. **ACHAT S.** Polyphénols de l'alimentation: extraction, pouvoir antioxydant et interaction avec des ions métalliques. Thèse de doctorat en sciences, Avignon: Université d'Avignon et des pays de Vaucluse, 2013, p. 261.
4. **AFSSET: Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail.** Cancer et environnement. Portail santé, environnement, travail, disponible sur http://www.sante-environnement.travail.fr/minisite.php3?id_rubrique=868&id_article=2678 (page consultée le 24/04/2017)
5. **AGPIII.** Classification for the orders and families of flowering plants. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 2009, 161, pp. 105-121.
6. **ALCARAZ M., ROSA B., CASTILLO J., BENAVENTE-GARCIA O., LORENTE J., VICENTE V. et CANTERAS M.** Protective effects of several plant polyphenols against chromosomal damage induced in vivo by X-rays comparative study versus diosmin and rutin. *Radiological protection of patients in diagnostic and interventional radiology, nuclear medicine and radiotherapy contributed papers*, 2001, pp. 26-30.
7. **ARUOMA O.I., MURCIA A., BUTLER J. et HALLUWELL B.** Evaluation of the Antioxidant and Prooxidant Actions of Gallic Acid and its Derivatives. *Journal of Chemistry*, 1993, 41, pp. 1880-1885.
8. **ASHA DEVI S., SAGAR CHANDRASEKAR B.K., MANJULA K.R. et ISHII N.** Grape seed proanthocyanidin lowers brain oxidative stress in adult and middle-aged rat. *Exp Gerontol*, 2011, 46, pp. 958-964.

9. **AUBERVAL L., DAL S. et MAILLARD E.** Beneficial effects of a red wine polyphenol extract on high-fat diet-induced metabolic syndrome in rats. *European Journal of Nutrition*, 2016, pp. 1-9.
10. **BAARINE M., THANDAPILLY S.J., LOUIS X.L., MAZUE F., DELMAS D., NETTICADAN T., LIZARD G. et LATRUFFE N.** Pro-apoptotic versus anti-apoptotic properties of dietary resveratrol on tumoral and normal cardiac cells. *Genes Nutr*, 2011, 6 (2), pp. 161-169.
11. **BACON R, CARISSE O., LASNIER J. et McFADDEN-SMITH.** Guide d'identification des principales maladies de la vigne. Ed. Canada Agriculture et Agroalimentaire, 2006. Disponible sur http://www.agr.gc.ca/resources/prod/doc/sci/pub/pdf/id_guide_major_diseases_grapes_f.pdf (page consultée le 16/03/2016)
12. **BALU M., SANGEETHA P., MURALI G. et PANNEERSELVAM C.** Age-related oxidative protein damages in central nervous system of rats: modulatory role of grape seed extract. *Int J Dev Neurosci*, 2005, 23, pp. 501-507.
13. **BARROS D., AMARAL O.B., IZQUIERDO L., Do CARMO BASSOLS RASEIRA M., HENRIQUES A.T. et RAMIREZ M.R.** Behavioral and genoprotective effects of Vaccinium berries intake in mice. *Pharmacol Biochem Behav*, 2006, 84, pp. 229-234.
14. **BENNETAU-PELISSERO C.** Polyphénols et voies de signalisation, données récentes. *Cahiers de nutrition et de diététique*, 2014, pp. 151-159.
15. **BENSALEM J.** Effets des polyphénols de baies sur le déclin cognitif lié au vieillissement chez la souris. Thèse : Doctorat spécialité Nutrition, Bordeaux : 2014, p 276
16. **BERTELLI A., CAEN J. et HENDRICKS H.J.S.** Cahiers scientifiques et techniques sur le vin et les maladies cardiovasculaires. Office international de la vigne et du vin, 1994, disponible sur <http://www.oiv.int/public/medias/3303/5-1-18-cst-vin-maladies-cardio-fr.pdf> (page consultée le 07/01/17).
17. **BERTELLI A [et al.]** Plasma and tissue resveratrol concentrations and pharmacological activity. *Drugs Exp Clin Res*, 1998, 24, pp. 133-138.

18. **BERTRAND M. et LABLANCHE J.M.** Angine de poitrine par athérosclérose coronaire. Encyclopédie de Médecine Chirurgicale, Cardiologie-angéiologie, 1991,11-030-A-10.
19. **BESSIS R., JEANDET P., ADRIAN M., BREUIL A.C., BLACHE D., MEUNIER P. et PIRIO N.** Un polyph remarqué: le resvératrol; Pourquoi? In: Azria S [Livre]. - [s.l.] : Guide Vin et Santé: Les Editions du Voyage, 1998, pp. 61-73.
20. **BLESA J., PHANI S., JACKSON-LEWIS V. et PRZEDBORSKI S.** Classic and new animal models of Parkinson's disease. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2012, 10.
21. **BLOT W.J., McLAUGHLIN J.K., WINN D.M., AUSTIN D.F., GREENBERG R.S., PRESTON-MARTIN S. et BERNSTEIN L.** Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. Cancer Research, 1988. 48 (11), pp. 3282-3287.
22. **BOISMOREAU N.,** Le raisin: effets toxiques et bénéfiques. Thèse: Vétérinaire. [Livre]. Toulouse: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 2005, 84p .
23. **BONEU B. et CAZENAVE J.P.** Introduction à l'étude de l'hémostase et de la thrombose. Reims : Laboratoires Boehringer Ingelheim, 1992.
24. **BONEU B. et CAZENAVE J.P.** Introduction à l'étude l'hémostase et de la thrombose. Reims : Laboratoires Boehringer Ingelheim, 1982.
25. **BOTINEAU M.** Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Tec and Doc Lavoisier, 2010, p. 1336.
26. **BOUCHARDY C., CLAVEL F., La VECCHIA C., RAYMOND L. et BOYLE P.** Alcohol, beer and cancer of the pancreas, 1990, 45 (5), pp. 842-846.
27. **BRAIDY N., JUGDER B.E., POLJAK A., JAYASENA T., MANSOUR H., NABAVI S.M., SACHDEV P. et GRANT R.** Resveratrol as a potential therapeutic candidate for the treatment and management of alzheimer's disease. Curr. Top. Med. Chem., 2016, 16 (17), pp. 1951-1960.

28. **BRANDT J. VASEY C.** Les cures de santé : Régénération et détoxication; l'exemple de la cure de raisin. Jouvence, 2010.
29. **BRAUNWALD E.** Cardiovascular medicine at the turn of the millenium: triumphs, concerns, and opportunities. N Engk J Med, 1997, 337, pp. 1360-1369.
30. **BRAVO L., ABIA R., EASTWOOD M.A. et SAURA-CALIXTO F.** Degradation of polyphenols (catechin and tannic acid) in intestinal tract. Effect on colonic fermentation and fecal output. Br.J.Nutr., 1994, 71 (6), pp. 933-946.
31. **BRUNET P.** Le vin et les vins au restaurant. Elaboration, origine, dégustations, conservation, service. Paris: BPI : 1990, 17-19, pp. 20-24.
32. **BRUNETON J.** Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. Tec and doc, 2009. - Vol. 4è edition : pp. 435-436.
33. **BUCHTER-WEISBRODT H.** Raisins. Chantecler, 2004, p. 79.
34. **CALLEC C.** Vins du monde, 2002, p. 511.
35. **CARUSO F., TANSKI J., VILLEGAS-ESTRADA A. et ROSSI M.** Structural basis for antioxidant activity of trans-resveratrol: an initio calculations and crystal and molecular structure. Journal Agric.Food.Chem, 2004, 52, pp. 7304-7310.
36. **CATHIARD-THOMAS M. et PEZARD C.** La santé par le raisin et la vinothérapie. Médicis-entrelacs, 1998, p. 122.
37. **CAUDALIE.** 2015. Disponible sur <http://fr.caudalie.com> (page consultée le 15/02/17).
38. **CEDERBAUM A. et WU D.** Ethanol and arachidonic acid produce toxicity in hepatocytes from pyrazole-treated rats with high levels of CYP2E. Mol Cell Biochem, 2000, 204, pp. 154-167.
39. **CEDERBAUM A.I et WU D.** Alcohol, Oxidative Stress, and Free Radical Damage. Alcohol Res Health, 2003, 27 (4), pp. 277-284.

40. **CHANVITAYAPONGS S.** Amelioration of oxidative stress by antioxidants and resveratrol in PC12 cells. *Neuroreport*, 1997, 8, pp. 1499-1502.
41. **CHASTANG T.** Etude de la synthèse du resvératrol et de ses dérivés (viniférines) par des suspensions de cellules de vigne et optimisation de la production en bioréacteur. Thèse : Génie des procédés. Paris: Centrale, 2014, p. 193.
42. **CHENG Z., GUO S., COPPS K., DONG X., KOLLIPARA R., RODGERS J.T., DEPINHO R.A., PUIQSERVER P. et WHITE M.F.** Foxo1 integrates insulin signaling with mitochondrial function in the liver, *National Med.*, 2009, 15, pp. 1307-1311.
43. **CHEYNIER V., FULCRAND H., SOUQUET JM.** Stabilisation Tanins-Anthocyanes : Données générales, 1998. Disponible sur http://www.vignevin-sudouest.com/publications/compte-rendus-recherche/pdf/stabilisation_tanins_anthocyanes_jt_8_juillet_98.pdf (page consultée le 27/05/2016)
44. **CHIVA-BLANCH G., URPI-SARDA M. et ROS E.** Red wine polyphenols : Non-Alcoholic Red Wine May Help Reduce High Blood Pressure. Ferco développement, 2012.
45. **CHOUCHAN D.** Du raisin pour prévenir les cancers, fantasma ou espoir? *Biofutur*, 1997, 164, p. 8.
46. **CHRISTIN P.A. et JUNOD O.** FUTURA-SCIENCES: la chimie du vin, 2004, p. 3.
47. **CISBANI G. et CICHETTI F.** An in vitro perspective on the molecular mechanisms underlying mutant huntingtin protein toxicity. *Cell Death and Disease*, 2012, 3 (article e382), p. 121.
48. **CLAUSSE F.** Radicaux libres et molécules à activité anti-oxydante. Thèse , 200, p. 94.
49. **CLIFFORD A.J., EBELER S.E., EBELER J.D., BILLS N.D., HINRICHS S.H., TEISSEDRE P.L. et WATERHOUSE A.L.** Delayed tumor onset in transgenic mice fed an amino acid-based diet supplemented with red wine solids., *Am. J.Clin.Nutr.*, 1996, 64, pp. 748-756.

50. **COLLOMBET F. et PAIREAULT J.P.** Grands et Petits vins de France. Hatier, 1998.
51. **COMMENGES D., SCOTET V., RENAUD S., JACQMIN-GADDA H., BARBERGER-GATEAU P. et DARTIQUES J.F.** Intake of flavonoids and risk of dementia. *Eur J Epidemiol*, 2000, 16, pp. 357-363.
52. **CORDER R., DOUTHWAITE J.A., LEES D.M., KHAN N.Q., VISEU DOS SANTOS A.C., WOOD E.G. et CARRIER M.J.** Endothelin-1 synthesis reduced by wine, *Nature*, 2001, 414 (6866), pp. 863-864.
53. **CORDER R. et al.** Inhibition of cyclic strain-induced endothelin-1 gene expression by resveratrol. *Hypertension*, 2003, 42, pp. 1198-1205.
54. **CULPITT S.V., ROGERS D.F., FENWICK P.S., SHAH P., DE MATOS C., RUSSELL R.E., BARNES P.J. et DONNELLY L.E.** Inhibition by red wine extract, resveratrol, of cytokine release by alveolar macrophages in COPD. *Thorax*, 2003, 58 (11), pp. 942-946.
55. **DANGLES O.** Antioxidant activity of plant phenol: chemical mechanisms and biological significance. *Current Organic Chemistry*, 2012, 16, pp. 692-714.
56. **DANGLES O. et DUFOUR C.** Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications. Andersen O and Markham K CRC Press, Boca Raton, 2006, pp. Chapter 9 : 443-469.
57. **DANGLES O. et DUFOUR C.** Recent advances in Polyphenol Research, 2008, pp. Chapter 3 : 67-87.
58. **DANGLES O.** Propriétés chimiques des polyphénols dans les polyphénols en agroalimentaire . Lavoisier, Collection Sciences et Techniques agroalimentaires, 2006, pp. 29-50.
59. **DAY A.J., BAO Y., MORGAN M.R. et WILLIAMSON G.** Conjugation position of quercetin glucuronides and effects on biological activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 2000, 29, pp. 1234-1243.

60. **DE CREVOISIER R.** Cancérogénèse, développement tumoral, classification, 2010, Disponible sur https://facmed.univ-rennes1.fr/wkf/stock/RENNES20100604090025cpiszkorDCEM3_cancErogenEse_2010.pdf (page consultée le 24/04/2016).
61. **DE GAETANO G., DI CASTELNUOVO A. et DONATI M.** The mediterranean lecture: wine and thrombosis from epidemiology to physiology and back. Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis, 2003, Vol. 33 (5-6), pp. 466-471.
62. **DE LORGERIL M.** Mediteranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet, 1994, 343, pp. 1454-1459.
63. **DE RIJK M.C., TZOURIO C. et BRETELER M.M.B.** Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON collaborative study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease. Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry, 1997, Vol. 62 (1), pp. 10-15.
64. **DEAK M. et FALK H.** On the chemistry of resveratrol diastéromers. Monat fu Chem, 2003, 134, pp. 883-888.
65. **DELARUE J., HUSSON M. et SCHELLENBERG F.** Serum lipoprotein(a) (Lp(a)) in alcoholic men; effect of withdrawal. Alcohol, 1996, 13 (3), pp. 309-314.
66. **DELMAS D., LANCON A., COLIN D., JANNIN B., et LATRUFFE N.** Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer. Current Drug Targets, 2006, 7 (4), pp. 423-442.
67. **DELMAS D., AIRES V., LIMAGNE E., DUTARTRE P., MAZUE F., GHIRINGHELLI F. et LATRUFFE N.** Transport, stability, and biological activity of resveratrol. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1215, pp. 58-59.
68. **DEMBINSKA-KIEC A., MYKKANEN O. et KIEC-WILK B.** Antioxydant phytochemicals against type 2 diabetes. British Journal of Nutrition, 2008, 99, pp. 109-117.

69. **DEMROW H.S., SLANE P.R. et FOLTS J.D.** Administration of wine and grape juice inhibits in vivo platelets activity and thrombosis in stenosed canine coronary arteries. *Circulation*, 1995, 91, pp. 1182-1188.
70. **DESQUIRET-DUMAS V., GUEGUEN N. et LEMAN G.** Resveratrol induces a mitochondrial complex i-dependent increase in nadh oxidation responsible for sirtuin activation in liver cells. *The Journal of Biological Chemistry*, 2013, 288 (51), pp. 36662-36675.
71. **DEVI A., JOLITHA A.B. et ISHII N.** Grape seed proanthocyanidin extract (GSPE) and antioxidant defense in the brain of adult rats. *Med Sci Monit*, 2006, 12, pp. 124-129.
72. Dico du vin [En ligne]. - 20 février 2016. - <http://www.dico-du-vin.com/p/phylloxera-ravageur-de-la-vigne/>.
73. **DUCASSE M-A.** Impact des enzymes sur la composition en polysaccharides et en polyphénols des vins rouges. Etude l'évolution des ces composés en solution modèle vin. Thèse de doctorat en biochimie, chimie et technologie des aliments. Montpellier: Sciences des Procédés , Sciences des Aliments, 2009, p. 242.
74. **DUCIMETIERE P., LANG T., AMOUYEL P., ARVEILER D. et FERRIERES J.** Rates of coronary events are similar in France and southern Europe. *BMJ*, 2000, 320, pp. 249-250.
75. **DUCIMETIERE P., RICHARD J.L., CAMBIEN F., RAKOTOVAO R. et CLAUDE J.R.** Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparaison between Paris Prospective Study, Seven Countries and Pooling Project. *Lancet*, 1990, 1 (81-82), pp. 1346-1350.
76. **DUCIMETIERE P. et ICHARD J.L.** Dietary lipids and coronary heart disease: is there a French paradox? *Nutr Metab Cardiovasc Disease*, 1992, 2, pp. 195-201.
77. **DUNCAN R.S., GOAD D.L., GRILLO M.A., KAJA S., PAYNE A.J. et KOULEN P.** Control of intercellular calcium signaling as a neuroprotective strategy. *Molecules*, 2010, 15 (3), pp. 1168-1195.

78. **FENG X., LIANG N. et ZHU D.** Resveratrol inhibits Beta-amyloids-induced neuronal apoptosis through regulation of SIRT1-ROCK1 signaling pathway. *PLoS ONE*, 2013, 8 (3).
79. **FITZPATRICK D.F., HIRSCHFIELD S.L. et COFFEY R.G.** Endothelium- dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J. Physiol*, 1993, 265, pp. 774-778.
80. **FITZPATRICK D.F. HIRSCHFIELD S.L., COFFEY R.G.** Endothelium-dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products. *Am J Physiol*, 1993, 265, pp. 774-778.
81. **FLECK R.A., RAO L.V., RAPAPORT S.I. et VARKI N.** Localization of human tissue factor antigen by immunostaining with monospecific, polyclonal anti-human tissue factor antibody. *Thromb Res*, 1990, 59, pp. 421-437.
82. **FRANKEL C.** Guide des cépages et terroirs. Paris, Delachaux et Niestlé, 2013, pp. 26-27 (269).
83. **FREMONT L.** Biological effects of resveratrol. *Life Sci*, 2000, 66, pp. 663-673.
84. **FUJIMURA M., MORITA-FUJIMURA Y., NOSHITA N., SUGAWARA T., KAWASE M. et CHAN P.H.** The cytosolic antioxidant copper/zinc-superoxide dismutase prevents the early release of mitochondrial cytochrome C in ischemic brain after transient focal cerebral ischemia in mice. *Journal Neuroscience*, 20 (8), pp. 2017-2024.
85. **FUKUMOTO L.R. et MAZZA G.** Assessing antioxidant and prooxidant activities of phenolis compounds. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 2000, 48, pp. 3596-3604.
86. **GABALLAH H.H., ZAKARIA S.S., ELBATSH M.M. et TAHOON N.M.** Modulatory effects of resveratrol on endoplasmic reticulum stress-associated apoptosis and oxido-inflammatory markers in a rat model of rotenone-induced Parkinson's disease, 2016, 25, pp. 10-16.

87. **GANJAM G.K., DIMOVA E.Y., UNTERMAN T.G. et KIETZMANN T.** FoxO1 and HNF-4 are involved in regulation of hepatic glucokinase gene expression by resveratrol. *J. Biol Chem*, 2009.
88. **GASSER T.** Genetic of Parkinson's disease. *Current Opinion in Neurology*, 2005, 18, pp. 363-369.
89. **GEHM B.D., LEVENSON A.S., LIU H., LEE E.J., AMUNDSEN B.M., CUSHMAN M., JORDAN V.C et JAMESON J.L.** Estrogenic effect of resveratrol in breast cancer cells expressing mutant and wild-type estrogen receptors: role of AF-1 and AF-2. *J. Steroids Biochem Mol Biol.*, 2004, 88, pp. 223-234.
90. **GIASSON B.I., ISCHIROPOULOS H., LEE V.M. et TROJANOWSKI J.Q.** The relationship between oxidative/nitrative stress and pathological inclusions in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Free Radical Biology and Medicine*, 2002, 32 (12), pp. 1264-1275.
91. **GIN H., RIGALLEAU V., CAUBET O., MASQUELIER J. et AUBERTIN J.** Effects of red wine, tannic acid, or ethanol on glucose tolerance in non -insulin-dependent diabetic patients and on starch digestibility in vitro. *Metabolism*, 1999, 48, pp. 1179-1183.
92. **GIN H., J MORLAT P., RAGNAUD J.M. et AUBERTIN J.** Short-term effect of red wine (consumed during meals) on insulin requirement and glucose tolerance in diabetic patients. *Diabetes Care*, 1992, 15 (4). - pp. 546-548.
93. **GODICHAUS S., KRISA S. et COURONNE B.** Desactivation of culture humain liver myofibroblasts by trans-resveratrol, a grapevine-derived polyphenol. *Hepatology*, 2000, 31, pp. 922-931.
94. **GOLDBERG D.M, HAHN S.E. et PARKES J.G.** Beyond alcohol: beverage consumption and cardiovascular mortality. *Clin Chim Acta*, 1995, 237 (1-2), pp. 155-187.
95. **GRESELE P., CERLETTI C. et GUGLIELMINI.** Effects of resveratrol and othe wine polyphenols on vascular function: an update. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 2011, 22, pp. 201-211.

96. **GRONBAEK M.** Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirit. Brit. Med. Journ, 1995, 310, pp. 1165-1169.
97. **GRYGLEWSKI R.J., KORBUT R. et ROBAK J.** On the mechanism of antithrombotic action of flavonoids. Biochemistry and Pharmacology, 1987, 36, pp. 317-322.
98. **HALLIWELL B.** Free radicals and antioxidants: A personal view. Nutrition Reviews, 1994 (52), pp. 253-265.
99. **HAVSTEEN B.H.** The biochemistry and medical significance of flavonoids [Article] // Pharmacology and Therapeutics. - 2002. - Vol. 96. - pp. 67-202.
100. **HE Y., LEE T. et LEONG S.K.** 6-Hydroxydopamine induced apoptosis of dopaminergic cells in the rat substantia nigra. Brain Research, 2000, 858 (1). - pp. 163-166.
101. **HEIM K.E., TAGLIAFERRO A.R. et BOBILYA D.J.** Flavonoids antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. Journal of Nutritional Biochemistry, 2002, 13, pp. 572-584.
102. **HOGAN S., ZHANG L. et LI J.** Antioxidant properties and bioactive components of Norton (*Vitis aestivalis*) and Cabernet Franc (*Vitis vinifera*) wine grapes. Food Science and Technology, 2009, 42.
103. **HUXLEY R.R. et NEIL H.A.** The relation between dietary flavonol intake and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. European Journal of Clinical Nutrition, 2003, 57, pp. 904-908.
104. **IGNATOWICZ E. et BAER-DUBOWSKA W.** Resveratrol, a natural chemopreventive agent against degenerative diseases. Pol J Pharmacol, 2001, 53, pp. 557-569.
105. **IHLING C., SZOMBATHY T., BOHRMANN B., BROCKHAUS M., HANS S.E. et LOEFFLER B.M.** Co-expression of endothelin-converting enzyme-1 and endothelin-1 in different stages of human atherosclerosis. Circulation, 2001, 104, pp. 864-869.

106. **IMEN Z.** Etude de l'évolution et de l'extractabilité des composés phénoliques du raisin en milieu hydroalcoolique pendant la maturation. Lien avec les propriétés mécaniques de la baie. Thèse : Sciences agroalimentaires. Angers, 2011, p. 330.
107. **INRAP.** L'archéologie du vin. Institut National de Recherches Archéologiques Préventives. Disponible sur <http://www.inrap.fr/dossiers/Archeologie-du-Vin/Histoire-du-vin/Les-premiers-raisins-sauvages-consommés#.VtxAHFJv3fY> (page consultée le 25/04/2016).
108. **JANG M., CAI L., UDEANI G.O., THOMAS C.F., BEECHER C;W., FONG H.H., FARNSWORTH N;R., KINGHORN A.D., MEHTA R.G., MOON R.C. et PEZUTO J.M.** Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Sciences*, 1997, 275, pp. 218-220.
109. **JEANDET P., BESSIS R., MAUME B.F. et SBAGHI M.** Analysis of resveratrol in Burgundy wines. *J.Wine Res.*, 1993, 4, pp. 79-85.
110. **JOVANOVIC S.V., STEENKEN S., TOSIC M., MARJANOVIC B. et SIMIC M.G.** Flavonoids as antioxidants. *Journal of Biological Chemistry society*, 1994, 4846-4851, 116.
111. **KALT W., HANNEKEN A., MILBURY P. et TREMBLAY F.** Recent research on polyphenolic in vision and eye health. *J.Agric.Food.Chem.*, 2010, 58 (7), pp. 4001-4007.
112. **KAWASHIMA S. et YOKOYAMA .** Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 2004, 24, pp. 998-1005.
113. **KEYS A.** Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease, 1980, 245 (5), pp. 511-512.
114. **KIRK R.I., DEITCH J.A., WU J.M. et LEREA K.M.** Resveratrol decreases early signaling events in washed platelets but has a little effect of platelet in whole food. *Blood Cells Mol Dis.*, 2000, 26, pp. 144-150.

115. **KRIKORIAN R., NASH T.A., SHIDLER M.D., SHUKITT-HALE B. et JOSEPH J.A.** Concord grape juice supplementation improves memory function in older adults with mild cognitive impairment. *Br J Nutr.*, 2010, 103, pp. 730-734.
116. **KUMAR P., PADI S.S., NAIDU P.S. et KUMAR A.** Cyclooxygenase inhibition attenuates 3-nitropropionic acid-induced neurotoxicity in rats: possible antioxidant mechanisms. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 2007, 21 (3), pp. 297-306.
117. **KUNDU J.K. et SURH Y.** Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives. *Cancer Letters*, 2008, 269 (2), pp. 243-261.
118. **LAJOIE P. et SNAPP E.L.** Formation and toxicity of soluble polyglutamine oligomers in living cells. *PLoS ONE*, 2010, 5 (12).
119. **LANDS W.E.M. et ZAKHARI S.** Alcohol and cardio-vascular disease. *Alcohol Health Res. World*, 1990, 14, pp. 340-312.
120. **LE ROUX A., JOSSET E., BENZINA S., NADAL B., DESAGE-EL MURR M., HEURTAUX B. et TARAN B.** Evaluation of the radioprotective potential of the polyphenol norbadione A. *Letters in drug Design and discovery*, 2012, 9, pp. 48-53.
121. **LEFIEF-DEL COURT A.** *Le raisin malin*. Ed. Leduc s, 2010, p. 191.
122. **LERMAN A., EDWARDS B.S., HALLETT J.W., HEUBLEIN D.M., SANDBERG S.M. et BURNETT J.C.** Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N.Engl J Med.*, 1991, 325, pp. 997-1001.
123. **LETENNEUR L., LARRIEU S. et BARBERGER-GATEAU P.** Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia : a review of epidemiological studies. *Biomed Pharmacother*, 2004, 58, pp. 95-99.
124. **LETTIERI BARBATO D., BALDELLI S., PAGLIEI B., AQUILANO K. et CIRIOLO M.R.** Caloric restriction and the nutrient-sensing PGC-1 α in mitochondrial homeostasis : new perspectives in neurogeneration. *International Journal of Cell Biology*, 2012.

125. **LIN C., CHEN C. et LIANG Y.** Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxydase. *Bioscience, Biotechnology and Biophysical Research Communications*, 2002, 294, pp. 167-172.
126. **LIU B.L., ZHANG X., ZHANG W. et ZHEN H.N.** New enlightenment of French Paradox: Resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. *Cancer Biol Ther.*, 2007, 6 (12), pp. 1833-1836.
127. **LOUVIEUX J.** Mesure de l'efficacité d'extraits d'algues sur la vigne (*Vitis vinifera* L.), en conditions contrôlées et au vignoble, validée par la mesure de l'activité photosynthétique et les analyses chimiques , 2004, Disponible sur http://www.memoireonline.com/02/08/908/m_mesure-efficacite-extraits-algues-vigne-activite-photosynthetique-analyses-chimiques0.html (page consultée le 13/05/2016).
128. **MACDONALD M.E., AMBROSE C.M. et DUYAO M.P.** A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. *Cell*, 1993, 72 (6), pp. 971-983.
129. **MAESTRE R., DOUGLASS J.D., KODUKULA S., MEDINA I. et STORCH J.** Alterations in the intestinal assimilation of oxidized PUFAs are ameliorated by a polyphenol-rich grape seed extract in an in vitro model and caco-2 cells. *The Journal of Nutrition*, 2013, 143 (3), pp. 295-301.
130. **MAMBRINI C.** "In vino veritas": polyphénols du raisin et leurs applications. Thèse de doctorat en pharmacie. Marseille: Université de la Méditerranée Aix-Marseille], 2004, p. 110.
131. **MARTIN I.** Resveratrol for Alzheimer's disease. *Sci Transl Med.*, 2017, 9 (375).
132. **MASQUELIER J. et MICHAUD J.** Action bactéricide et antivirale du vin. C.R 104e Congr. Natl. Soc. Sav., Bordeaux, 1979, pp. 447-457.
133. **MAZUE F.** Effets des polyphénols de vin rouge sur la prolifération cellulaire et sur le métabolisme du resvératrol. Thèse : Docteur de l'université de Bourgogne spécialité biochimie, biologie cellulaire et moléculaire. Bourgogne, 2011, p. 191.

134. **MCCALLEY A.E., KAJA S., PAYNE A.J. et KOULEN P.** Resveratrol and calcium signaling: molecular mechanisms and clinical relevance. *Molecules*, 2014, 19 (6), pp. 7327-7340.
135. **MERILLON J.M., FAUCONNEAU B., TEQUO P.W., BARRIER L., VERCAUTEREN J. et HUQUET F.** Antioxidant Activity of the Stilbene Astringin, Newly Extracted from *Vitis vinifera* Cell Cultures. *Clinical Chemistry*, 1997,43 (6), pp. 1092-1093.
136. **MONTORO P., PIACENTE S., OLESZEK W. et PIZZA C.** Liquid chromatography/tandem mass spectrometry of unusual phenols from *Yucca schidigera* bark: comparison with other analytical techniques. *J.Mass.Spectrosc.*, 2004, 39, pp. 1131-1138.
137. **MUKHERJEE S., DAS S.K et VASUDEVAN D.M.** Protective role of extracts of grape skin and grape flesh on ethanol-induced oxidative stress, inflammation and histological alterations in rat brain [Article] // *Archives of physiology and biochemistry* . - 2015. - Vol. 121 (4). - pp. 144-151.
138. **MUKHERJEE S., DAS S.K. et VASUDEVAN D.M.** Dietary grapes (*Vitis vinifera*) feeding attenuates ethanol-induced oxidative stress in blood and modulates immune functions in mice. *Indian J Biochem Biophys.*, 2012,49 (5), pp. 379-385.
139. **NAGAO A., SEKI M. et KOBAYASHI H.** Inhibition of xanthine oxidase by flavonoids. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 1999, 63 (10), pp. 1787-1790.
140. **NAVARRE C. et LANGLADE F.** *L'œnologie*. Lassay-les-Châteaux : Tec and Doc ed, 2003, 5eme Edition, p. 364.
141. **NORDMANN R., RIBIERE C. et ROUACH H.** Alcool et radicaux libres: données actuelles. *M/S (Médecine/sciences)*, 1988, pp. 336-345.
142. **NUTRANEWS SCIENCE, NUTRITION, PREVENTION ET SANTE.** Le resvératrol: un phytonutriment extrait du raisin aux multiples propriétés, 2004. - pp. 2-6.
143. **NUXE** [En ligne]. Disponible sur <https://fr.nuxe.com/?gclid=CKPay9Les8wCFe4y0wod4sMDvA> (page consultée le 29/04/2016)

- 144.**OBISESAN T.O., HIRSCH R., KOSOKO O., CARLSON L. et PARROTT M.** Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc.*, 1998, 46, pp. 1-7.
- 145.**ORGOGOZO J.M., DARTIQUES J.F., LAFONT S., LETENNEUR L., COMMENGES D., SALAMON R., RENAUD S. et BRETELER M.B.** Wine consumption and dementia in the elderly:a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol.*, 1997, 153, pp. 185-192.
- 146.**OURADOU J.F.** Le raisin, ses coproduits et leur utilisation pour l'homme. Thèse vétérinaire. Toulouse: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 1998, p. 132.
- 147.**PAUL B., ISAAC M., JAYANT D. et CHARPENTIER C.** Occurrence of resveratrol and pterostilbene in age-old darakchasava, an ayurvedic medicine from India. *Journal Ethnopharmacologie*, 1999, 68 (1-3), pp. 71-76.
- 148.**PENDURTHI U.R., WILLIAMS J.T. et RAO L.V.** Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells : a possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*, 1999, 19, pp. 419-426.
- 149.**PERVAIZ S.** Resveratrol: from grapevines to mammalian biology. *FASEB J*, 2003,17, pp. 1975-1985.
- 150.**PIETTA P.G.** Flanonoids as antioxidants. *Journal of Natural Production.* - 2000,63, pp. 1035-1042.
- 151.**POTTER G.A.** The cancer preventive agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer.*, 2002, 86 (5), pp. 774-778.
- 152.**POZO-GUISADO E.** The antiproliferative activity of resveratrol results in apoptosis in MCF-7 but not in MDA-MB-231 human breast cancer cells. *J. Steroids Biochem. Biol.*, 2003, 84, pp. 149-157.

153. **QUEZADA-CALVILLO R., ROBAYO-TORRES C.C, HAMAKER B;R., QUARONI A., BRAYER G.D., STERCHI E.E., BAKER S.S. et NICHOLS B.L.** Luminal substrate "brake" on mucosal maltase-glucoamylase activity regulates total rate of starch digestion to glucose. *Journal Pediatr. Gastroenterol.Nutr.*, 2007, 45, pp. 32-43.
154. **QUEZADA-CALVILLO R., SIM L., AO Z., HAMAKER B;R., QUARONI A., BRAYER G.D., STERCHI EE., ROBAYO-TORRES C.C., ROSE D.R et NICHOLS B.L.** Luminal substrate "brake" on maltase-glucoamyase activity is located within the glucoamylase subunit. *J. Nutr.*, 2008,. 138, pp. 685-692.
155. **RAMIREZ M.R., IZQUIERDO I., DO CARMO BASSOLS RASEIRA M., ZUANAZZI J.A., BARROS D.et HENRIQUES A.T.** Effect of lyophilised Vaccinium berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. *Pharmacol Res.*,2005, 52, pp. 457-462.
156. **RENAUD S.C., GUEGUEN R., SCHENKER J. et D'HOUTAUD A.** Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology.*, 1998, 9 (2), pp. 184-188.
157. **RENAUD S. et DE LORGERIL M.** Wine, alcohol, platelets and the French Paradox for coronary heart disease. *Lancet*, 1992, 339, pp. 1523-1526.
158. **RENAUD S.C., GUEGUEN R., SCHENKER J. et D'HOUTAUD A** Alcohol and mortality in middle-aged men from eastern France. *Epidemiology*,1998, 9 (2), pp. 184-188.
159. **RETOURNARD D.** La vigne. *Rustica*, 1997, p. 111.
160. **RIFLER J.P., LORCERIE F., DURAND P., DELMAS D., RAGOT K., LIMAGNE E. et MAZUE F.** A moderate red wine intake improves blood lipid parameters and erythrocytes membrane fluidity in post myocardial infarct patients. *Mol. Nutr. Food. Res.*, 2011.
161. **ROBERT A.M., ROBERT L. et RENARD G.** Etude de l'effet des oligomères procyanidoliques sur la fibrillogénèse de la cornée. *Journal Français d'Ophthalmologie*, 2005, 10 (28), pp. 1017-1025.

- 162.**ROCHA-GONZALEZ H.I., AMBRIZ-TUTUTI M. et GRANADOS-SOTO V.** Resveratrol: A natural compound with pharmacological potential in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience and Therapeutics*, 2008,14 (3), pp. 234-247.
- 163.**ROSENBERG L., PALMER J.R., MILLER D.R., CLARKE E.A. et SHAPIRO S.** A case-control study of alcoholic beverage consumption and breast cancer. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 131, pp. 6-14.
- 164.**ROULLIER-GALL C.** Analyses métaboliques du vin : "chemical messages in a bottle". Thèse : Docteur de l'Université de Bourgogne. Bourgogne, 2014.
- 165.**RUF J.C., BERGER J.L. et RENAUD S.** Platelet rebound effect of alcohol with drawal and wine drinking in rats. Relation to tannins and lipid peroxidation. *Arteriosclerosis Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, pp. 140-144.
- 166.**SAKANAKA S., KIM M. et TANIGUCHI M.** Preventive Effect of Green Tea Polyphenols against Dental Caries in Conventional Rats. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 1992, 56 (4), pp. 592-594.
- 167.**SANCHE-FIDALGO S., CARDENO A., VILLEGAS I., TALERO E. et DE LA CASTRA C.A.** Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 2010, 633 (1-3), pp. 78-84.
- 168.**SCALBERT A., MANACH C., MORAND C., REMESY C et JIMENEZ L.** Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2005,45, pp. 287-306.
- 169.**SCHEROMM P.** Quand le raisin se fait vin. Versailles : Quae, 2011, pp. 64-65 (160p).
- 170.**SHUKITT-HALE B., CAREY A., SIMON L., MARK D.A. et JOSEPH J.A.** Effects of Concord grape juice on cognitive and motor deficits in aging. *Nutrition*, 2006, 22, pp. 295-302.
- 171.**SIEMMANN E.H. et CREASY L.L.** Concentration of the phytoalexin resveratrol in wine. *Am.J.Enol.Vitic.*, 1992, 43, pp. 49-52.

172. **SOARES FILHO P.R., CASTRO I. et STAHLSCHMIDT A.** Effect of wine associated with physical exercise in the cardiovascular system of spontaneously hypertensive rats. *Arq Bras Cardiol.*, 2011, 96 (4), pp. 277-283.
173. **SOLEAS G.J., DIAMANDIS E.P. et GOLDBERG D.M.** The world of resveratrol. *Nutr.Cancer.Prev.*, 2000, 3, pp. 159-182.
174. **SURMEIER D.J., GUZMAN J.N., SANCHEZ-PADILLA J. et GOLDBERG J.A.** The origins of oxidant stress in Parkinson's disease and therapeutic strategies. *Antioxidants and Redox Signaling*, 2011, 14 (7), pp. 1289-1301.
175. **TAN L., YANG H.P., PANG W., LU H., HU Y.D., LI J., LU S.J., ZHANG W.Q. et JIANG Y.G.** Cyanidin-3-O-galactoside and Blueberry Extracts Supplementation Improves Spatial Memory and Regulates Hippocampal ERK Expression in Senescence-accelerated Mice. *Biomed. Environ. Sci.*, 2014, 27, pp. 186-196.
176. **TANG H-R., COVINGTON A.D. et HANCOCK R.A.** Structure activity relationships in the hydrophobic interactions of polyphenols with cellulose and collagen. *Wiley Periodicals*, 2003, 70, pp. 403-413.
177. **TAUBMAN M.B., FALLON J.T., SCHECTER A.D., GIESEN P., MENDLOWITZ M., FYFE B.S., MARMUR J.D. et NEMERSON Y.** Tissue factor in the pathogenesis of atherosclerosis. *Thromb Haemost.*, 1997, 78, pp. 200-204.
178. **TEGUO P.W., DESCENDIT A., KRISA S., DEFFIEUX G., VERCAUTEREN J. et MERILLON J.F.** The accumulation of stilbene glycosides in *Vitis vinifera* cell suspension cultures. *J.Nat.Prod.*, 2001, 59, pp. 1189-1191.
179. **TEMSAMANI H.** Etude des effets neuroprotecteurs des stilbènes de la vigne sur la maladie de Parkinson. Thèse: Sciences et vie de la terre spécialité interface chimie biologique. Bordeaux, 2015, p. 165.
180. **THIRUVIKRAMAN S.V., GUHA A., ROBOZ J., TAUBMAN M.B., NEMERSON Y. et FALLON F.T.** In situ localization of tissue factor in human atherosclerotic plaques by binding of digoxigenin-labeled factors Vila and X. *Lab. Invest.*, 1996, 75, pp. 451-461.

181. **TONNESSEN T., GIAID A., SALEH D., NAESS P.A., YANAGISAWA M. et CHRISTENSEN G.** Increased in vivo expression and production of endothelin-1 by porcine cardiomyocytes subjected to ischemia. *Circulation Res.*, 1995,76,pp. 767-772.
182. **TOUSSAINT G.** Les vertus du raisin. Abyx : Collectorsanté, 2007, p. 38.
183. **TRAHAN B.** Votre nouvel ami, le resvératrol, l'UQTR découvre comment il arrive à nous protéger du cancer, 2007.
184. **TZENG S.H., KO W.C. et KO F.N.** Inhibition of platelet aggregation by some flavonoids. *Thromb. Res.*, 1991,64, pp. 94-100.
185. **VERCAUTEREN J., DELAUNAY J.C., CASTAGNINO C. et CHEZE C.** Preparative isolation of polyphenolic compounds from *Vitis vinifera* by centrifugal partition chromatography. *J. Chromatogr. A.*,2002, 964 (1-2) pp. 123-128.
186. **VIDAL**, 2017.
187. **VINGTDEUX V., DRESES-WERRINGLOER U., HAITAN Z., DAVIES P. et MARAMBAUD P.** Therapeutic potential of resveratrol Alzheimer's disease. *BMC Neurosci.*, 2008,9 (2): S6.
188. **VONSATTEL J.P.G. et DIFIGLIA M.** Huntington disease. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology*, 1998, 57 (5), pp. 369-384.
189. **WANG Z., HUANG Y., ZOU J., CAO K., XU Y. et WU J.M.** Effects of red wine and wine polyphenol resveratrol on platelet aggregation in vivo and in vitro. *Int. J. Mol. Med.* 2002,9, pp. 77-79.
190. **WEISSE M.E.** Wine as a digestive aid: comparative antimicrobial effects of bismuth salicylate and red and white wine. *Brit. Med. J.*, 1995, 311, pp. 1657-1660.
191. **WILCOX J.N., SMITH K.M., SCWARTZ S.M. et GORDON D.** Localization of tissue factor in the normal vessel wall and in atherosclerotic plaque. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*,1989,86. - pp. 2839-2843.

192. **XIAO Y., LIU T., ZHAN L. et ZHOU X.** The effects of tea polyphenols on the adherence of cariogenic bacterium to the collagen in vitro, 2000, 18 (5), pp. 340-342.
193. **YANG Y.B. et PIAO Y.J.** Effects of resveratrol on secondary damage after acute spinal cord injury in rats. *Acta.Pharmacol.Sin.*, 2003, 24 (7), pp. 703-710.
194. **YEN G.C., DUH P.D. et TSAI H.I.** Antioxidant and pro-oxidant properties of ascorbic acid and gallic acid. *Journal of Food Chemistry*, 2002, 79 (3), pp. 307-313.
195. **ZEIHER A.M., GOEBEL H., SCHACHINGER V. et IHLING C.** Tissue endothelin-1 immunoreactivity in the active coronary atherosclerotic plaque. A clue to the mechanism of increased vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation*, 1995, 91, pp. 941-947.
196. **ZHANG Z.F., LI Q., LIANG J., DAI X.Q., DING Y., WANG J.B. et LI Y.** Epigallocatechin-3-O-gallate (EGCG) protects the insulin sensitivity in rat L6 muscle cells exposed to dexamethasone condition. *Phytomedicine*, 2010, Vol. 17, pp. 14-18.
197. **ZOUID I.** Etude de l'évolution et de l'extractibilité des composés phénoliques du raisin en milieu hydroalcoolique pendant la maturation-Lien avec les propriétés mécaniques de la baie. Thèse : doctorat spécialité sciences agroalimentaires. Angers, 2011, p. 330.

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR
EN PHARMACIE**

présenté par : Chloé KREMER

Sujet : Le raisin et ses intérêts thérapeutiques.

Jury :

Président : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur

Directeur : Mme Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur

Juges : Mr François MONNET, Pharmacien
Mr Antoine SCHLOSSER, Pharmacien
Mr Jean-Daniel HOFFER, Pharmacien

Vu,

Nancy, le 20 juin 2017

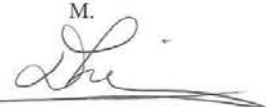
Le Président du Jury

Directeur de Thèse

M.



M.



Vu et approuvé,

Nancy, le 11.07.2017

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université de Lorraine,



Francine PAULUS



Vu,

Nancy, le 20 JUIL. 2017

Le Président de l'Université de Lorraine,



Pierre MUTZENHARDT

N° d'enregistrement : 9931.

N° d'identification : 9931

TITRE

LE RAISIN ET SES INTERETS THERAPEUTIQUES

Thèse soutenue le 28 septembre 2017

Par Chloé KREMER

RESUME :

Le raisin, fruit de la vigne est consommé depuis la nuit des temps mais aussi utilisé pour ses vertus thérapeutiques. Après transformation, il se retrouve dans la composition de nombreuses boissons dont la plus intéressante s'avère être le vin. C'est de ce breuvage naturel qu'est né le concept de « Paradoxe Français » il y a une vingtaine d'années. Les Français seraient moins touchés par les maladies coronariennes que les autres pays industrialisés malgré une consommation riche en graisses saturées. L'hypothèse pour expliquer ce résultat serait en rapport avec leur consommation de vin et en particulier de vin rouge. Une consommation modérée serait protectrice au niveau cardiovasculaire mais aussi contre certains cancers et certaines maladies neurodégénératives. Ce sont essentiellement les polyphénols, puissants antioxydants qui confèrent au raisin son intérêt thérapeutique. Un des polyphénols particulièrement prometteur est le resvératrol, phytoalexine qui appartient à la classe des stilbènes. Il présente des propriétés antioxydantes, cardioprotectrices par son action vasodilatatrice et par diminution de l'agrégation plaquettaire. C'est aussi une voie d'avenir dans le traitement de certains cancers, de maladies neurodégénératives telles que Alzheimer et dans les processus inflammatoires. Enfin la cosmétique se met à l'heure des polyphénols de pépins de raisin et de nombreuses gammes ont recouru de plus en plus à eux dans l'élaboration de leurs produits afin de retarder le vieillissement prématuré de la peau.

MOTS CLES : raisin, vin, vigne, resvératrol, polyphénols, flavonoïdes, anthocyanes, antioxydant, veinotonique, cosmétologie.

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Madame Dominique LAURAIN-MATTAR, Professeur des Universités	SRSMC UMR 7565 CNRS Faculté de Pharmacie	Expérimentale <input type="checkbox"/> Bibliographique <input checked="" type="checkbox"/> Thème 3

Thèmes

1 – Sciences fondamentales

3 – Médicament

5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement

4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle