

Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juillet 2024

Par Florian Lagorce

**Les bienfaits de la vigne et du vin : étude approfondie du
resvératrol et ses impacts sur la santé humaine**

Thèse dirigée par **Pascal LABROUSSE**

Examineurs :

**M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités, Toxicologie, Université de
Limoges**

**M. Roland LAWSON, Maître de Conférence des Universités, Pharmacologie, Université
de Limoges**

M. Cédric DELMON, Docteur en Pharmacie et en Sciences, Université de Limoges

**M. Pascal LABROUSSE, Maître de Conférence des Universités, Botanique et
Cryptogamie, Université de Limoges**





Faculté de Pharmacie

Année 2024

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 4 juillet 2024

Par Florian Lagorce

**Les bienfaits de la vigne et du vin : étude approfondie du
resvératrol et ses impacts sur la santé humaine**

Thèse dirigée par **M. Pascal LABROUSSE**

Examineurs :

M. Franck SAINT-MARCOUX, Professeur des Universités, Toxicologie, Université de Limoges

M. Roland LAWSON, Maître de Conférence des Universités, Pharmacologie, Université de Limoges

M. Cédric DELMON, Docteur en Pharmacie et en Sciences, Université de Limoges

M. Pascal LABROUSSE, Maître de Conférence des Universités, Botanique et Cryptogamie, Université de Limoges



Personnel enseignant de la Faculté de Pharmacie de Limoges

Le 1^{er} janvier 2024

Doyen de la Faculté

Monsieur le Professeur COURTIOUX Bertrand

Vice-doyen de la Faculté

Monsieur LÉGER David, Maître de conférences

Assesseurs de la Faculté

Monsieur le Professeur BATTU Serge, Assesseur pour la Formation Continue

Monsieur le Professeur PICARD Nicolas, Assesseur pour l'Innovation Pédagogique

Professeurs des Universités – Hospitalo-Universitaires

M. BARRAUD Olivier	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. PICARD Nicolas	Pharmacologie
Mme ROGEZ Sylvie	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. SAINT-MARCOUX Franck	Toxicologie

Professeurs des Universités – Universitaires

M. BATTU Serge	Chimie analytique et bromatologie
M. COURTIOUX Bertrand	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. DESMOULIÈRE Alexis	Physiologie
M. DUROUX Jean-Luc	Biophysique et mathématiques
Mme FAGNÈRE Catherine	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. LIAGRE Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
Mme MAMBU Lengo	Pharmacognosie

Mme POUGET Christelle Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. TROILLAS Patrick Biophysique et mathématiques

Mme VIANA Marylène Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences des Universités – Hospitalo-Universitaires

Mme. CHAUZEIX Jasmine Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

Mme DEMIOT Claire-Élise (*) Pharmacologie

M. JOST Jérémie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Maîtres de Conférences des Universités – Universitaires

Mme AUDITEAU Émilie Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

Mme BEAUBRUN-GIRY Karine Pharmacie galénique

Mme BÉGAUD Gaëlle (*) Chimie analytique et bromatologie

M. BILLET Fabrice Physiologie

Mme BONAUD Amélie Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie

M. CALLISTE Claude Biophysique et mathématiques

M. CHEMIN Guillaume Biochimie et biologie moléculaire

Mme CLÉDAT Dominique Chimie analytique et bromatologie

M. COMBY Francis Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique

M. FABRE Gabin Biophysique et mathématiques

M. LABROUSSE Pascal (*) Botanique et cryptogamie

Mme LAVERDET Betty Pharmacie galénique

M. LAWSON Roland Pharmacologie

M. LÉGER David (*) Biochimie et biologie moléculaire

Mme MARRE-FOURNIER Françoise Biochimie et biologie moléculaire

M. MERCIER Aurélien	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
Mme MILLOT Marion (*)	Pharmacognosie
Mme PASCAUD-MATHIEU Patricia	Pharmacie galénique
M. TOUBLET François-Xavier	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
M. VIGNOLES Philippe (*)	Biophysique et mathématiques

(*) Titulaire de l'Habilitation à Diriger des Recherches (HDR)

Professeur associé en service temporaire

M. FOUGÈRE Édouard	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
---------------------------	---

Assistant Hospitalo-Universitaire des disciplines pharmaceutiques

Mme MARCELLAUD Élodie	Chimie organique, thérapeutique et pharmacie clinique
------------------------------	---

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche

M. DELMON Cédric	Microbiologie, parasitologie, immunologie et hématologie
M. HAMION Guillaume	Pharmacognosie, Botanique et Mycologie
Mme SONDA Amar	Chimie analytique et bromatologie

Enseignants d'anglais

M. HEGARTY Andrew	Chargé de cours
Mme VERCELLIN Karen	Professeur certifié

Remerciements

La réalisation de cette thèse en vue du diplôme d'État de docteur en Pharmacie a été une expérience ponctuée de défis et de découvertes. Ce travail n'aurait jamais pu aboutir sans le soutien et l'accompagnement de nombreuses personnes, que je tiens à remercier chaleureusement.

Tout d'abord, je souhaite exprimer ma profonde gratitude à mon directeur de thèse, le Maître de conférences Pascal LABROUSSE, pour son encadrement, sa disponibilité, ses conseils avisés et sa confiance.

Je tiens également à remercier les membres de mon jury, le Maître de conférences Laurent LAWSON, le Professeur Franck SAINT-MARCOUX et le Docteur en pharmacie et en sciences Cédric DELMON pour avoir accepté d'évaluer mon travail, merci de votre confiance et de votre implication.

Un grand merci à l'ensemble de l'équipe de la Pharmacie LIZARD et de la Pharmacie SAINT-MATHIEU pour leurs encouragements. Vous avez été une source de motivation infaillible.

Je souhaite aussi remercier mon ami confrère, et futur Docteur, Paul JERVAISE, pour son soutien et son aide pour ce travail. Merci pour tous ces moments de camaraderies partagés au cours de nos années d'études. Travailler à tes côtés a été un véritable plaisir et une source de motivation constante.

Je n'oublie pas non plus mes amis et ma famille, en particulier mes parents, mon frère et ma compagne.

À mes parents, Alexandra et Fabien, merci pour votre implication tout au long de mes études. Votre confiance en mes capacités et votre fierté pour chacun de mes accomplissements m'ont toujours poussé à aller de l'avant. Votre sagesse et vos conseils m'ont guidé dans les moments les plus difficiles, et votre soutien moral a été essentiel pour mener à bien ce projet.

À mon frère, Florentin, merci pour ta complicité fraternelle et ton soutien constant. Tes encouragements et ta présence ont été d'un grand réconfort, et les moments passés ensemble m'ont souvent permis de me détendre et de retrouver l'énergie pour continuer.

À ma compagne, Vanessa, merci pour ton amour et ta compréhension. Ta patience face à mes longues heures de travail et ton soutien inébranlable ont été des piliers sur lesquels j'ai pu m'appuyer. Tu as partagé chaque joie et chaque défi de cette aventure, et ton encouragement constant a été une source de motivation immense.

Je tiens à exprimer ma gratitude aux amis qui ont marqué une période importante de ma vie, et qui ont contribué à mon parcours académique. Bien que pour certains, nos chemins se soient séparés, l'impact de votre amitié restera profondément ancré en moi.

À mon ami Alexandre, malgré la distance, tu as toujours su être là quand j'en avais besoin, offrant un soutien constant et des conseils avisés.

À Quentin, Margaux, Vasco et Elvis, votre soutien, vos encouragements et votre amitié ont été d'une importance capitale tout au long de mes études.

À tous, je vous adresse mes remerciements les plus sincères.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Liste des abréviations

3-MH : 3-MercaptoHexanol
4-MMP : 4-Méthyl-4-MercaptoPentan-2-one
5-FU : 5-FluoroUracile
ADN : Acide DésoxyriboNucléique
AOC : Appellation d'Origine Contrôlée
AOP : Appellation Origine Protégée
AP-1 : Activator Protein-1
ApoB : Apolipoprotéine B
ApoE : Apolipoprotéine E
ARMS2 : Age-Related Maculopathy Susceptibility 2
AsPC-1 : Ascites-derived Pancreatic Carcinoma-1
A β : Bêta-Amyloïde
BxPC-3 : Bx Pancreatic Carcinoma-3
Cat : Catalase
CCR : Cancer Colorectal
CE : Conformité
COX-2 : CycloOXygénase 2
DHT : DiHydroTestosterone
DJA : Dose Journalière Admissible
DL50 : Dose Létale 50
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age
EGF : Epidermal Growth Factor
EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor
e-NOS : Oxyde Nitrique Synthase
EPR : Epithélium Pigmentaire Rétinien
ER : Espèces Réactives
ER : Estrogen Receptor
ERK 2 : Extracellular signal-Regulated Kinase 2
ERK1 : Extracellular signal-Regulated Kinase 1
ERO : Espèce Réactives de l'Oxygène
HIF : Hypoxia Inducible Factor
IBMP : 3-IsoButyl-2-MéthoxyPyrazine
IL-1 β : InterLeukine-1 bêta
IL-6 : InterLeukine-6
IL-8 : InterLeukine-8
iNOS : inducible Nitric Oxide Synthase
INPN : Inventaire National du Patrimoine Naturel
IVC : Insuffisance Veineuse Chronique
J-C : Jesus Christ
JNK : c-Jun N-terminal Kinases
LDL : Low Density Lipoproteins
LMR : Limite Maximale de Résidus
MAPK Kinase : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases

MCP-1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1
MMP-9 : Métalloprotéase Matricielle 9
NAD : Nicotinamide Adénine Dinucléotide
NADPH : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Hydrogène
NFkB : Facteurs Nucléaire kappa B
NHANES : National Health and Nutrition Examination Survey
Nrf2 : Nuclear factor erythroid 2-related factor 2
OMS : Organisation Moniale de la Santé
pH : potentiel Hydrogène
RSV : ReSVératrol
SERM : Selective Estrogen Receptor Modulator
SIRT : SIRTuine
SOD : SuperOxydes Dismutases
TCA : TriChloroAnisole
TNF : Facteur de Nécrose Tumoral
TRAMP : Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate
UV : Ultra-Violet
VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor

Table des matières

Introduction	18
I. Étude botanique de la vigne	20
I.1. Classification.....	20
I.2. Description botanique de la vigne : <i>Vitis vinifera</i>	21
I.2.1. Les organes végétatifs	21
I.2.2. Les organes reproducteurs.....	23
II. Les maladies et parasitoses	25
II.1. Le phylloxéra	25
II.1.1. Description du phylloxéra	25
II.1.2. Aspect des lésions induite par le phylloxéra	25
II.1.3. Lutte prophylactique/traitements du phylloxéra	25
II.2. L'excoriose.....	26
II.2.1. Description de l'excoriose.....	26
II.2.2. Aspect des lésions induites par l'excoriose.....	26
II.2.3. Lutte prophylactique/traitements contre l'excoriose	26
II.3. L'antracnose	26
II.3.1. Description de l'antracnose	26
II.3.2. Aspect des lésions induites par l'antracnose	26
II.3.3. Lutte prophylactique/traitements contre l'antracnose	27
II.4. L'acariose de la vigne	27
II.4.1. Description de l'acariose de la vigne	27
II.4.2. Aspect des lésions induites par l'acariose de la vigne	27
II.4.3. Lutte prophylactique/traitements contre acariose de la vigne.....	27
II.5. Cochenille floconneuse de la vigne.....	27
II.5.1. Description de la Cochenille floconneuse de la vigne	27
II.5.2. Aspect des lésions induites par la Cochenille floconneuse de la vigne	28
II.5.3. Lutte prophylactique/traitements contre la Cochenille floconneuse de la vigne....	28
II.6. Mildiou	28
II.6.1. Description du Mildiou	28
II.6.2. Aspect des lésions induites par le Mildiou	28
II.6.3. Lutte prophylactique/traitements contre le Mildiou	29
II.7. L'oïdium	29
II.7.1. Description de l'oïdium	29
II.7.2. Aspect des lésions induites par l'oïdium	29
II.7.3. Cycle de développement de l'oïdium	29
II.7.4. Lutte prophylactique/traitements contre l'oïdium	30
II.8. Pourriture grise ou botrytis	30
II.8.1. Description du botrytis	30
II.8.2. Cycle de développement de <i>Botrytis cinerea</i>	30
II.8.3. Aspect des lésions induites par le botrytis	31
II.8.4. Lutte prophylactique/traitements contre le botrytis	31
III. Transformation du raisin	32
III.1. Le raisin sec.....	32
III.2. Le jus de raisin.....	33
III.3. Le verjus	33

III.4. Le vinaigre de vin	33
III.5. L'huile de pépins de raisins	34
IV. Procédés de fabrication du vin et ses dérivés : de la culture de la vigne à la mise en bouteille	35
IV.1. Entretien de la vigne	35
IV.1.1. Cycle d'entretien de la vigne	35
IV.2. Les étapes de la vinification avant fermentation.....	39
IV.2.1. Les vendanges ou récolte	39
IV.2.2. L'éraflage	40
IV.2.3. Le foulage	40
IV.2.4. Correcteurs et protecteurs de vendanges	40
IV.3. Les différents types de vin/spiritueux et notion de fermentation/élevage.....	41
IV.3.1. Les différents types de vins et spiritueux.....	41
IV.3.2. Fermentation et élevage.....	43
IV.4. Conditionnement	44
IV.4.1. Le bouchage	45
IV.4.2. L'étiquetage	46
V. Analyse et composition du moût de raisin et du vin	47
V.1. Les sucres du raisin et alcool du vin	47
V.1.1. Les sucres.....	47
V.1.2. Les alcools dans le vin	48
V.2. Les acides	49
V.2.1. Les acides organiques du raisin	49
V.2.2. Les acides fermentaires	51
V.3. Azote et composés azotés.....	53
V.3.1. L'azote dans le sol	53
V.3.2. L'azote minéral.....	53
V.3.3. Les acides aminés	54
V.3.4. Les peptides.....	54
V.4. Les enzymes	54
V.5. Les composés phénoliques	54
V.5.1. Les flavonoïdes.....	55
V.5.2. Les acides phénoliques.....	55
V.5.3. Les stilbènes	56
V.6. Les composés aromatiques et arômes	56
V.6.1. Les arômes primaires ou variétaux	56
V.6.2. Les arômes secondaires ou fermentaires.....	57
V.6.3. Les arômes tertiaires ou d'élevages	58
V.7. Les composés étrangers	58
V.7.1. Les pesticides	58
V.7.2. Les produits œnologiques	59
V.7.3. Autres composés étrangers	60
V.8. Composition nutritionnelle du raisin et du vin	60
VI. Etudes sur les bienfaits d'un composant majeur du raisin et du vin : le resvératrol.....	63
VI.1. Le resvératrol : rappel structurel, origine... ..	63
VI.2. Resvératrol et cardio protection : le french paradox.....	64
VI.2.1. Les bienfaits du jus de raisin dans l'athérosclérose	64

VI.2.2. Le « french paradox »	66
VI.2.3. Mécanismes d'actions moléculaires du resvératrol dans l'athérosclérose	66
VI.3. Resvératrol et cancer.....	68
VI.3.1. Resvératrol et cancers hormono dépendants	70
VI.3.2. Resvératrol et cancers du sang (Leucémie, lymphome et myélome).....	70
VI.3.3. Resvératrol et cancer hépatique.....	71
VI.3.4. Resvératrol et cancer du pancréas.....	71
VI.3.5. Resvératrol : prévention et traitement du cancer colorectal	71
VI.4. Resvératrol et maladie neurodégénérative : études sur la maladie d'Alzheimer.....	72
VI.4.1. Rappel sur la maladie d'Alzheimer	72
VI.4.2. Les effets du resvératrol dans la maladie d'Alzheimer.....	72
VI.5. Resvératrol et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).....	73
VI.5.1. Rappel sur la DMLA	73
VI.5.2. Le diagnostic de la DMLA	75
VI.5.3. Les facteurs de risques de développement de la DMLA.....	75
VI.5.4. Physiopathologie de la DMLA	75
VI.5.5. Les traitements actuels de la DMLA	77
VI.5.6. Resvératrol et DMLA.....	77
VI.6. Resvératrol et cosmétique	78
VI.6.1. Le pouvoir antioxydant du resvératrol.....	78
VI.6.2. Le resvératrol dans le photo-vieillissement et le cancer de la peau	79
VI.6.3. Le resvératrol pour le blanchiment de la peau.....	80
VI.6.4. Resvératrol et rides	80
VI.6.5. Resvératrol et acné	80
VI.7. Résveratrol : vieillissement et longévité	80
VI.8. Limites d'utilisation du resvératrol et précautions d'emplois.....	82
VI.8.1. Etude de la biodisponibilité du resvératrol :	82
VI.8.2. Toxicité du resvératrol sur des modèles animaux.....	83
VI.8.3. Toxicité du resvératrol sur le modèle humain	84
VI.8.4. Interactions médicamenteuses.....	85
VII. Pour aller plus loin : impact de la consommation de vin sur le microbiote intestinal.....	86
VII.1. Rappel sur le microbiote	86
VII.2. Impact de la consommation de vin sur la diversification du microbiote	86
VIII. Utilisation de la vigne en pharmacie.....	88
VIII.1. Les compléments alimentaires à base de <i>Vitis vinifera</i>	88
VIII.1.1. Utilisation de la vigne (<i>Vitis vinifera</i>) dans l'insuffisance veineuse	88
VIII.1.2. Utilisation de la vigne (<i>Vitis vinifera</i>) dans la crise hémorroïdaire	91
VIII.2. Utilisation de la vigne en cosmétologie : présentation du laboratoire Caudalie®.....	91
Conclusion	93
Annexes	95
Annexe 1. Les principaux composés phénoliques présents dans le raisin (100)	96
Références bibliographiques	97
Serment De Galien.....	110

Table des illustrations

Figure 1 : Classification botanique de la vigne	20
Figure 2 : Vignoble indépendant du Sud-Ouest de la France.....	21
Figure 3 : Aspect des vrilles d'une vigne s'enroulant autour d'un fil de fer	22
Figure 4 : Aspect des vrilles lignifiées de vigne.....	22
Figure 5 : Aspect d'une feuille de vigne	22
Figure 6 : Aspect d'un pied de vigne	23
Figure 7 : Aspect des grappes de raisin en début de nouaison.....	24
Figure 8 : Aspect des grappes de raisin en début de formation des baies	24
Figure 9 : Galles Phylloxérique des feuilles de vignes (21)	25
Figure 10 : Aspect des lésions du mildiou sur une feuille de vigne (33)	29
Figure 11 : Cycle de développement de l'oïdium (36)	30
Figure 12 : Cycle de développement de <i>Botrytis cinerea</i> (38).....	31
Figure 13 : Composition nutritionnelle du raisin sec pour 100g (37).....	32
Figure 14 : Composition nutritionnelle du raisin frais pour 100g (37).....	32
Figure 15 : Taille en gobelet (51)	36
Figure 16 : Taille en Guyot simple (51)	36
Figure 17 : Taille en cordon de Royat (51).....	37
Figure 18 : Taille en lyre (51)	37
Figure 19 : Structure chimique du fructose (projection de Haworth) (76)	47
Figure 20 : Structure chimique du glucose (projection de Haworth) (77).....	47
Figure 21 : Structure chimique du méthanol (82)	49
Figure 22 : Structure chimique de l'éthanol (81).....	49
Figure 23 : Structure moléculaire de l'acide tartrique (84).....	50
Figure 24 : Réaction lors de la fermentation malolactique (87)	50
Figure 25 : Structure moléculaire de l'acide citrique (87).....	51
Figure 26 : Structure moléculaire de l'acide lactique (91).....	52
Figure 27 : Structure moléculaire de l'acide succinique (92)	52
Figure 28 : Structure moléculaire de l'acide acétique (93).....	53
Figure 29 : Conversion de l'alcool en acide acétique par les bactéries acétiques en présence d'oxygène (94).....	53
Figure 30 : Formules développées du trans-resvératrol et cis-resvératrol (116).....	63
Figure 31 : Les effets du resvératrol sur le processus d'athérosclérose (130).....	67
Figure 32 : Mécanisme du resvératrol dans la carcinogénèse (130)	69

Figure 33 : Illustration de la maculopathie liée à l'âge (149).....	74
Figure 34 : Illustration de la DMLA atrophique (149).....	74
Figure 35 : Illustration de la DMLA néo vasculaire (149).....	75
Figure 36 : Cibles moléculaires du resvératrol dans la DMLA (149).....	77
Figure 37 : Évaluation du taux de survie de souris en fonction de leur alimentation (166) ...	81
Figure 38 : Évaluation du poids des souris en fonction de leur alimentation (166)	81
Figure 39 : Évaluation des capacités motrices des souris en fonction de leur alimentation (166).....	81
Figure 40 : Métabolisation de type glucuronidation du resvératrol dans le foie (170)	83
Figure 41 : Information nutritionnelle moyenne du Veinoflux® (182).....	89
Figure 42 : Emballage de Veinoflux® (182)	89
Figure 43 : Emballage de Circulymphe Jambes Légères® (183)	89
Figure 44 : Composition nutritionnelle de Circulymphe Jambes Légères® (pour 2 comprimés) (183)	89
Figure 45 : Emballage de Arkogélule® Vigne rouge (184)	90
Figure 46 : Emballage de Phytostandard® Mélilot / Vigne rouge (185)	90

Table des tableaux

Tableau 1 : limite maximale pour l'ajout des principaux acides organiques dans le moût de raisin et le vin (89,90)	51
Tableau 2 : composition nutritionnelle du raisin.(115)	61
Tableau 3 : composition nutritionnelle du vin rouge (114)	62

Introduction

Depuis les premiers jours de l'histoire humaine, les fruits ont joué un rôle vital dans notre alimentation. Leur abondance saisonnière et leur variété ont alimenté notre imagination et notre créativité culinaire. Mais, au-delà de leur fraîcheur et de leur goût exquis, les fruits ont également suscité l'intérêt de nos ancêtres pour leur potentiel de transformation.

Les premières sociétés humaines ont rapidement découvert les bienfaits de la fermentation pour la conservation des fruits. Les processus naturels de fermentation, qui transforment les sucres en alcool et en acides, ont permis de prolonger la conservation des fruits et de pouvoir les consommer hors de leur période de récolte. Ces premiers aliments fermentés ont, non seulement, offert une source précieuse de nutriments mais ont également permis aux humains de découvrir la consommation d'alcool. À travers les âges et à travers les continents, les civilisations ont développé une multitude de recettes à base de fruits fermentés, chacune étant propre à leurs cultures et traditions. L'hydromel est l'une des plus anciennes boissons alcoolisées, sa consommation remonterait au néolithique (-10 000 ans) soit près de 7 000 ans avant la consommation de vin. Cette boisson est élaborée avec du miel (ou du sucre) fermenté.(1) D'autres boissons fermentés sont historiquement liées à une culture ; en Chine, la fermentation du riz donnait naissance au saké, en Afrique et en Asie les nomades découvrent le Kéfir, du lait fermenté formant une boisson pétillante. Le kombucha, une boisson fermentée à base de thé sucré et issue de culture symbiotique de bactéries et de levures aurait vu le jour spontanément il y a plus de 5 000 ans dans le sud de la Chine. Aujourd'hui, l'intérêt pour les boissons fonctionnelles fermentées connaît une croissance exponentielle en réponse à la demande croissante des consommateurs soucieux de leur santé. Les laits fermentés, tels que les yaourts à boire, sont parmi les boissons fonctionnelles les plus populaires, offrant une source riche en probiotiques bénéfiques pour la santé intestinale. Le kéfir, largement consommé en Europe occidentale et en Amérique du Nord, et l'ymer au Danemark, sont des exemples de produits lactofermentés utilisés pour leurs propriétés nutritionnelles.(2) Le vin et la bière sont des boissons fermentées très appréciées en France et dans le monde. En 2022, la consommation moyenne de vin en France était de 47,4 litres par habitants, derrière le Portugal, en première place avec une consommation moyenne de 67,5 litres.(3) La consommation de bière en France reste inférieure à celle du vin avec, en 2022, une consommation d'environ 33 litres de bière par habitant.(4) La France est le premier producteur de vin au monde avec 46 millions d'hectolitres de vin produit en 2023, devant l'Italie qui était, jusqu'alors, le premier pays producteur.(5) Le vin n'a pu voir le jour sans la vigne ; la découverte de la vigne a marqué le début de la viticulture et de la vinification, des pratiques qui allaient transformer profondément les cultures humaines. Ainsi, la vigne et le vin ont joué un rôle central dans la civilisation humaine depuis des millénaires, tant sur le plan culturel, économique que médical. Alors que l'histoire du vin est profondément ancrée dans les traditions et les rituels, ses bienfaits pour la santé ont également été explorés à travers les âges. Aujourd'hui, la vigne est majoritairement utilisée pour la récolte de son fruit, le raisin. Ce fruit charnu regroupé en grappes peut être consommé directement cru ou transformé : en confiture, en jus, sous forme sèche ou d'huile à partir des pépins. Le raisin frais est utilisé pour la fabrication du vin ; une fois obtenu par pressurage le jus pressé est alors fermenté afin d'obtenir une boisson alcoolisée. Il existe de nombreuses variétés de raisins qui varient selon leur taille, leur couleur, leur aspect, leur forme ainsi que leurs intérêts gustatifs. La vigne est principalement cultivée dans les climats tempérés. *Vitis vinifera* est la principale espèce commercialisée dans le monde. Le raisin est l'un des fruits les plus produits au monde, en 2021, il est classé en 5^{ème} position avec 73,52 millions de tonnes produits, derrière les oranges

(75,57 de millions de tonnes), les pommes (93,14 de millions de tonnes), les melons (101,63 millions de tonnes) et les bananes (124,98 millions de tonnes).(6,7)

L'histoire de la vigne et du genre *Vitis* remonte au début de l'ère tertiaire (environ 65 millions d'années), cette période géologique est marquée par l'émergence des plantes à fleurs et de nombreux changements climatiques y sont décrits. Les premières vignes anciennes et cultivées ne ressemblent pas aux vignes que nous cultivons à ce jour. Celles-ci sont décrites comme des lianes grimpantes sur les arbres et peu intéressantes du fait de leurs fruits minuscules. Ces vignes dites non cultivées sont principalement présentes dans l'hémisphère nord. Sous l'influence des changements climatiques, la vigne prolifère au niveau de l'équateur, dans les régions plus chaudes d'Amérique centrale et d'Asie. Bien plus tard, les vignes sont utilisées par les Hommes du Paléolithique (entre 2,6 millions d'années et 10 000 ans avant notre ère). L'analyse de restes de bois de vigne brûlés et de pépins de raisin confirme l'utilisation alimentaire de raisin dès cette période. Les premières traces de culture apparaissent dans le croissant fertile vers 9 000 avant J-C. La découverte d'un pressoir en Syrie confirme que la fabrication de vin date du sixième millénaire où l'agriculture et l'élevage se développent. La culture de la vigne et l'usage du vin s'imposent plus tard, en Égypte. L'existence de cépages, de vignobles et de représentations culturelles du vin sur des peintures ou sculptures comme des scènes de vendanges, de pressurages ou encore d'ivresses confirment l'importance du vin à cette période.(8,9)

Ainsi, le vin à une longue histoire qui remonte à des milliers d'années ; les Égyptiens, les Grecs et les Romains ont tous produit et consommé du vin. Aujourd'hui, il est un élément important de la culture Européenne. Il est produit et apprécié partout dans le monde. L'abus d'alcool est dangereux pour la santé, la consommation excessive de vin peut entraîner des risques sérieux pour la santé, notamment des maladies du foie, des problèmes cardiovasculaires et une dépendance à l'alcool. Mais quel serait l'impact de la consommation modérée de vin sur la santé ? Cette thèse sera divisée en plusieurs parties. La première partie traite de l'étude botanique de la vigne : sa classification et sa description. La deuxième partie porte sur la description des maladies et parasitoses courantes. La troisième partie décrit la transformation chimique et physique du raisin. La quatrième partie porte sur le procédé de fabrication du vin : de la vendange à la mise en bouteille. Ces premières parties seront nécessaires à la compréhension du sujet global concernant la vigne et le vin.

Par la suite nous pourrions nous demander quelles sont les molécules d'intérêt impliquées dans les bienfaits de la consommation de vin et de raisin ? Nous verrons donc dans la cinquième partie l'analyse et la composition du moût de raisin et du vin avec l'étude des sucres, des alcools, des acides, des composés azotés, des enzymes, des composés phénoliques, des composés aromatiques et des composés étrangers ainsi que l'aspect nutritionnel du raisin et du vin.

En prenant en compte la composition du raisin et du vin, nous pouvons nous demander quels sont les bénéfices de ceux-ci ? Quels sont les mécanismes par lesquels ces molécules exercent leurs effets bénéfiques ? Quelles sont les perspectives de traitements basées sur ces composés ? Quels sont les dangers et les limites d'utilisation associés à l'utilisation de ces composés extraits du vin et du raisin ? Ces questions seront traitées dans la sixième partie qui portera sur l'étude des bienfaits d'un composant majeur du raisin et du vin : le resvératrol. Les limites de son utilisation et sa toxicité potentielle seront également discutées. La dernière partie décrira l'utilisation de la vigne en pharmacie, avec des exemples concrets, notamment l'utilisation de la vigne rouge comme complément alimentaire ou l'utilisation du resvératrol en cosmétologie.

I. Étude botanique de la vigne

I.1. Classification

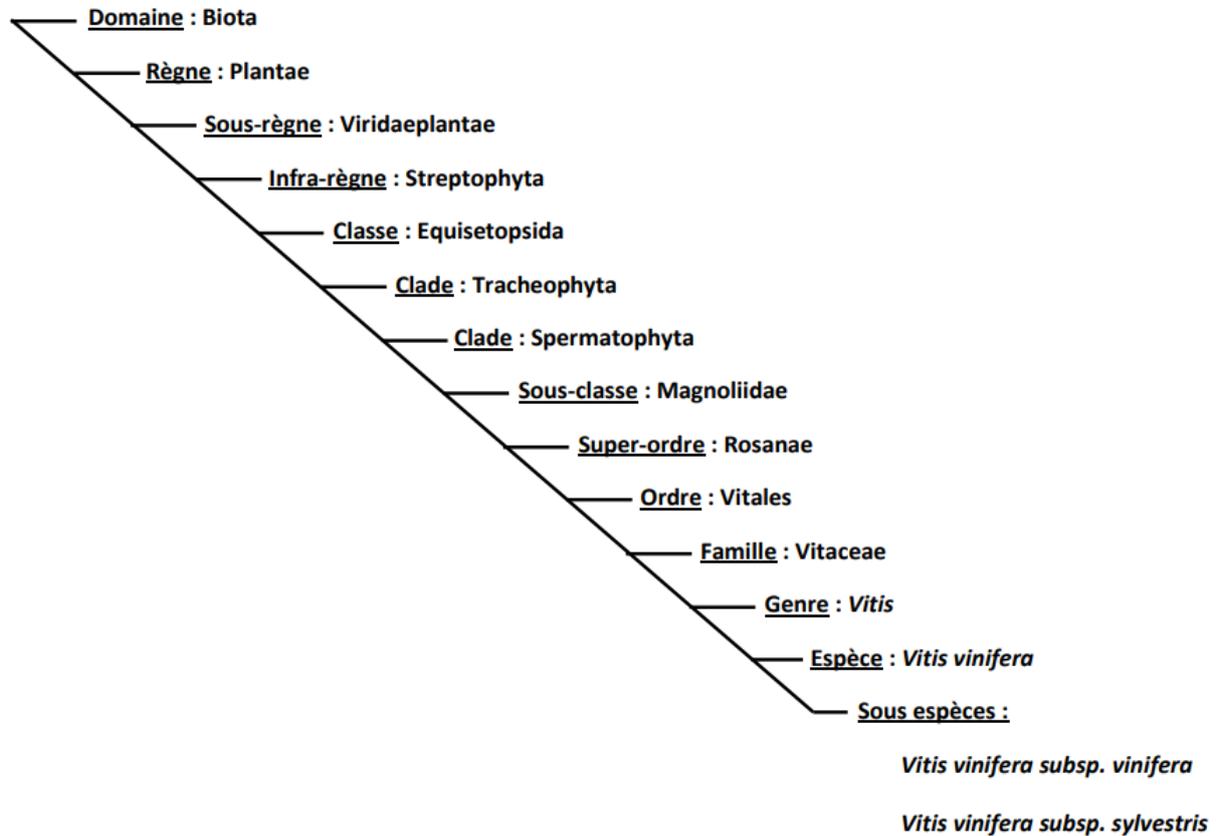


Figure 1 : Classification botanique de la vigne

Source : adaptation issue de l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (INPN) (10)

La classification botanique de la vigne : *Vitis vinifera* est décrite par la Figure 1. La vigne fait partie de la grande famille des *Vitaceae* qui comprend l'espèce *Vitis vinifera* : la vigne cultivée. La classification botanique de la vigne illustrée ci-dessus est une adaptation issue de l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (INPN).(10)

La vigne fait partie des Angiospermes, elle produit des fleurs et des fruits. Elle fait partie de la grande famille des *Vitaceae*, les *Vitaceae* représentent une grande famille d'environ 800 à 1000 espèces, ils ont des caractéristiques communes : ce sont des arbrisseaux sarmenteux qui grimpent comme des lianes et s'accrochent à l'aide de vrilles. Les feuilles sont souvent palmées ou lobées. Les fleurs sont de petite taille et verdâtres et donnent des fruits charnus ou baies regroupées en grappes pour la vigne cultivée ou en cônes pour le houblon. Ainsi, d'autres exemples bien connus de *Vitaceae* incluent la vigne vierge (*Parthenocissus*), utilisée pour la décoration des murs et des façades, mais aussi le houblon (*Humulus lupulus*) utilisé pour aromatiser les bières. Il y a deux sous-espèces de vigne : *Vitis vinifera subsp. vinifera*

étant la sous-espèce Européenne et *Vitis vinifera subsp. sylvestris* étant la sous-espèce sauvage d'Asie.(11)

I.2. Description botanique de la vigne : *Vitis vinifera*

La vigne est une plante ligneuse, grimpante pouvant atteindre plus de 10m de long à l'état sauvage. La Figure 2 représente l'implantation d'un petit vignoble indépendant du Sud-Ouest de la France. La description botanique de la vigne comprend la description des organes végétatifs et celle des organes reproducteurs.



Figure 2 : Vignoble indépendant du Sud-Ouest de la France

Source : Photographie, LAGORCE Florian, Lussas-et-Nontronneau (Dordogne 24)

I.2.1. Les organes végétatifs

Les organes végétatifs sont les parties de la plante impliqués dans sa croissance et son développement. Ces organes comprennent pour la vigne : les vrilles, les feuilles, le système racinaire, les bourgeons et les tiges.

I.2.1.1. Les vrilles de la vigne

La présence de vrilles, opposées aux feuilles, permet la fixation de la plante à un support naturel dans son environnement ou sur un support à disposition lorsque la vigne est cultivée, comme le montre la Figure 3 ou les vrilles de la vigne sont entrelacées dans un fil de fer. Avec le temps les vrilles se lignifient, comme le montre la Figure 4. Ces spirales serrées se ramifient en deux ou plusieurs branches donnant l'aspect de tiges fines ou de rameaux avortés. Les vrilles aident la vigne à se développer verticalement et à obtenir de la lumière. Les vrilles de la vigne contribuent également à soutenir la plante contre le vent en l'aidant à s'attacher solidement à des structures ou à d'autres plantes.(12)



Figure 4 : Aspect des vrilles lignifiées de vigne

Source : Photographie, LAGORCE Florian, Lussas-et-Nontronneau (Dordogne 24)



Figure 3 : Aspect des vrilles d'une vigne s'enroulant autour d'un fil de fer

Source : Photographie, LAGORCE Florian, Lussas-et-Nontronneau (Dordogne 24)

I.2.1.2. Les feuilles

Les feuilles sont d'aspect variable selon le cépage, elles sont simples à nervation palmée, couvertes d'un duvet donnant un aspect et une texture cotonneuse. Leurs couleurs varient selon les variétés, généralement elles sont vertes puis deviennent jaunes puis rouges à l'automne. Les feuilles sont alternées le long de la tige de la plante, elles sont dites alternes. Les feuilles sont découpées en lobes plus ou moins profonds, elles sont dites palmatilobées. La Figure 5 illustre la forme caractéristique et l'aspect d'une feuille de vigne.(13)



Figure 5 : Aspect d'une feuille de vigne

Source : Photographie, LAGORCE Florian, Lussas-et-Nontronneau (Dordogne 24)

I.2.1.3. Le système racinaire

Le système racinaire s'étend jusqu'à plusieurs mètres de profondeur. Parfois ce système racinaire est celui d'un porte-greffe. Le porte-greffe est issu d'une variété de vigne plus résistante à l'environnement ou aux maladies.(14,15)

I.2.1.4. Le tronc et les rameaux

Le tronc aussi appelé cep est recouvert d'écorce brunâtre qui se détache avec le temps. Plus ou moins long et large, le cep se ramifie en plusieurs rameaux sarmenteux, sarmenteux car les rameaux s'enroulent à un support. Ces rameaux flexibles aussi appelés pampres vont très vite se développer et se lignifier avec le temps. La Figure 6 montre l'aspect général d'un pied de vigne avec son cep et ses rameaux. Le tronc est une partie très importante, il est essentiel pour la bonne croissance de la vigne, il permet d'alimenter les rameaux et les grappes en eau et nutriments.(16)



Figure 6 : Aspect d'un pied de vigne

Source : Photographie,
LAGORCE Florian, Lussas-et-
Nontronneau (Dordogne 24)

I.2.1.5. Les bourgeons

Les bourgeons de la vigne aussi appelés « yeux » se développent sur les rameaux et donnent naissance aux futures grappes de raisins. Ils sont situés à l'aisselle des feuilles le long des tiges de vignes. Les bourgeons sont très importants pour la croissance de la vigne, ils contiennent les futurs rameaux et grappes de raisins, ils permettent donc le renouvellement des branches et des fruits chaque année. Les bourgeons floraux, donneront naissance à la grappe de fleurs et sont plus gros et plus arrondis que les bourgeons végétatifs qui produiront les nouvelles pousses.(12)

I.2.2. Les organes reproducteurs

La vigne est une plante hermaphrodite, elle possède à la fois des organes reproducteurs mâles et femelles sur la même plante. Les organes reproducteurs de la vigne sont les fleurs

comprenant, les organes mâles, appelés étamines qui produisent le pollen, tandis que l'organe femelle, le pistil, contient l'ovaire où les ovules se développent.(17)

I.2.2.1. La fleur

La fleur de vigne est de taille réduite (environ 2 à 4 mm), elle possède cinq sépales soudés formant le calice et cinq pétales soudés formant la corolle. Quasiment toutes les vignes cultivées sont hermaphrodites (à la fois mâle et femelle), et les fleurs sont autogames (le pollen d'une fleur peut féconder l'ovule de la même fleur).

Les étamines (organes reproducteurs mâles) sont au nombre de cinq et sont protégées par le calice en forme de capuchon. Les étamines sont constituées par les anthères et les filaments. Les anthères sont à l'extrémité des étamines et produiront le pollen destiné à féconder l'ovule. Les filaments sont la partie mince des étamines qui maintiennent les anthères.

Le pistil (organe reproducteur femelle), est composé du stigmate, du style et de l'ovaire renfermant les ovules. Le nombre de loges par ovaire et le nombre d'ovules peuvent varier en fonction de la variété de vigne. Le stigmate est la partie supérieure du pistil qui reçoit le pollen. Le style est la partie allongée qui relie le stigmate à l'ovaire. Les fleurs de la vigne sont regroupées en inflorescence et forment une grappe de fleurs.(18)

I.2.2.2. Le fruit

Le fruit se forme à la nouaison, période après la floraison où l'ovaire se développe pour former le fruit ou la baie. La Figure 7 et 8 montre l'aspect des jeunes fruits en début de nouaison. L'aspect, la taille et le poids de la baie est variable selon le cépage, variant de 1 à 3 cm et pouvant peser jusqu'à plusieurs grammes à maturité. La forme du raisin est généralement cylindrique ou de forme ovoïde. Le raisin se compose de la peau (exocarpe), de la pulpe (mésocarpe) et des graines (endocarpe). Les graines ou pépins ont une forme de poire se finissant par une pointe ou bec plus ou moins allongé selon le cépage.(19)

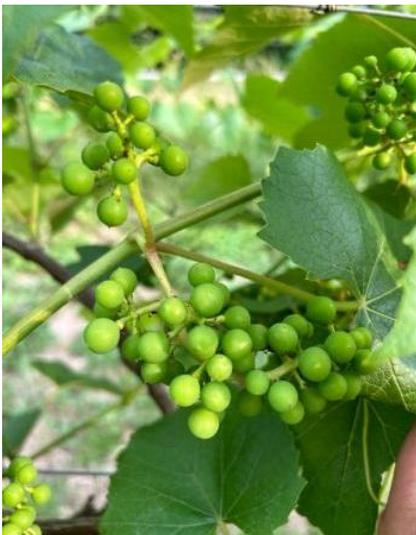


Figure 8 : Aspect des grappes de raisin en début de formation des baies

Source : Photographie, LAGORCE Florian, Lussas-et-Nontronneau (Dordogne 24)



Figure 7 : Aspect des grappes de raisin en début de nouaison

Source : Photographie, LAGORCE Florian, Lussas-et-Nontronneau (Dordogne 24)

II. Les maladies et parasitoses

Les maladies et parasitoses de la vigne sont des problèmes importants pour les viticulteurs. La vigne est sensible à la contamination par différents parasites comme des pucerons ou acariens mais aussi par certains champignons comme le mildiou, l'oïdium et la pourriture grise.

II.1. Le phylloxéra

II.1.1. Description du phylloxéra

Le phylloxéra ou *Phylloxera vastatrix* est un petit puceron originaire de l'Est des Etats-Unis à l'origine de dégâts considérables sur les vignes. La maladie apparaît en France en 1863 et est présente aujourd'hui dans les vignobles du monde entier.(20) *Phylloxera vastatrix* de son autre nom *Daktulosphaira vitifoliae* est classée dans le règne Animalia, de la classe des insectes, ordre des Hémiptère, de la famille des *Phylloxeridae* et du genre *Dactylosphaera*. La famille des *Phylloxeridae* regroupe environ 75 espèces qui sont apparentées aux pucerons parasites.

II.1.2. Aspect des lésions induite par le phylloxéra

Les lésions sont réactionnelles à la suite de piqûres du puceron. Sur les feuilles, au niveau de la partie inférieure du limbe, les piqûres provoquent l'apparition de galles comme le montre la Figure 9 (21). Ces galles contiennent alors l'insecte et ses œufs. Les galles vont diminuer l'activité photosynthétique des feuilles et donc inhiber la formation de sucres essentiels à la plante. Au niveau des racines et des radicelles, l'atteinte est caractérisée par la formation de nodosités, ces nodosités forment une protubérance et bloquent l'absorption de l'eau et des nutriments et interrompent alors la circulation de la sève. À long terme, les lésions offrent une porte d'entrée aux champignons ou bactéries responsables de la pourriture, souvent à l'origine de la mort du pied de vigne.(22)



Figure 9 : Galles Phylloxérique des feuilles de vignes (21)

II.1.3. Lutte prophylactique/traitements du phylloxéra

Afin de lutter contre le phylloxera il a fallu utiliser des variétés comme : *Vitis rupestris*, *Vitis riparia* ou *Vitis berlandieri*. Ces espèces résistantes au phylloxéra ne produisent qu'un fruit à la saveur peu intéressante mais leur utilisation en tant que porte-greffe est intéressante. Cette technique a donc permis le sauvetage des vignobles français.(22)

II.2. L'excoriose

II.2.1. Description de l'excoriose

L'excoriose est provoquée par un champignon : *Phomopsis viticola*, de la famille des *Botryosphaeriaceae*. Les *Botryosphaeriaceae* sont une famille de champignons ascomycètes pathogènes qui causent des maladies sur diverses plantes, y compris la vigne. Ces champignons sont connus pour provoquer des pourritures du bois, des taches foliaires ou autres. L'excoriose est une maladie très présente dans tous les vignobles. Elle provoque des dégâts considérables au début du débourrement : moment où les bourgeons commencent à se développer, les printemps pluvieux favorisent son développement.(23)

II.2.2. Aspect des lésions induites par l'excoriose

Au niveau des rameaux les lésions se caractérisent par l'apparition de taches noires et linéaires difficilement observables. C'est au début de l'été que ces lésions évoluent. Sur les rameaux, les lésions sont caractérisées par une nécrose brunâtre en forme de tablette de chocolat. Ces lésions s'accompagnent de fendillements et de crevasses, à partir de l'automne l'écorce apparaît comme blanche couverte de points noirs correspondant aux pycnides.(23,24) Cette parasitose s'aggrave avec le temps, les rameaux deviennent de plus en plus fragiles et cassent sous le poids des grappes. À terme, le pied de vigne aura du mal à se développer et finira par mourir.(25)

L'atteinte des feuilles est caractérisée par des taches noires circulaires au pourtour jaunâtre situées au niveau du limbe et des nervures. Les feuilles les plus touchées finissent par tomber. L'atteinte des baies se caractérise par l'apparition de points noirs (pycnides) et d'une coloration bleu violacé du fruit.(25)

II.2.3. Lutte prophylactique/traitements contre l'excoriose

Afin de lutter contre ces champignons, il est possible de supprimer les parties atteintes en les brûlant ou en supprimant les rameaux n'ayant pas fourni de fruit ainsi que les feuilles parasitées. Une lutte chimique peut aussi être envisagée.(13)

II.3. L'antracnose

II.3.1. Description de l'antracnose

L'antracnose de la vigne est une maladie causée par un champignon : *Elsinoë ampelina*. Par temps humides le champignon se propage et affecte différentes parties de la plante notamment les feuilles, les grappes et les rameaux. Il fait partie de la famille des *Elsinoaceae*, classe des Dothideomycetes.

II.3.2. Aspect des lésions induites par l'antracnose

L'antracnose peut provoquer différents symptômes sur la plante. Les feuilles peuvent développer des petites taches noires ou brunes entourées d'un halo de couleurs variant du jaune à noir. Le centre des lésions forme un trou et avec le temps la feuille finit par se déformer et se dessécher. Au niveau des rameaux sont observées des lésions nécrotiques ou des fissures, lorsque les lésions sont trop nombreuses, les rameaux sont fragilisés et leurs extrémités deviennent noires et nécrosent. Les grappes de raisins peuvent également présenter des lésions noires ou brunes, ce qui affecte leur développement et leur qualité. En cas d'atteinte sévère, les inflorescences et les grappes se dessèchent entièrement. Il est important de surveiller les signes d'antracnose et de prendre des mesures pour la contrôler afin de minimiser les dommages aux vignes.(26)

II.3.3. Lutte prophylactique/traitements contre l'antracnose

Pour prévenir l'antracnose, il existe plusieurs méthodes prophylactiques. Il faut s'assurer de maintenir une bonne hygiène des plants en enlevant les débris végétaux et surtout en éliminant les feuilles ou les rameaux atteints par la maladie en les brûlant afin d'éviter une contamination par les spores. Il n'existe pas de fongicide spécifique à l'antracnose, les fongicides anti-mildiou permettent cependant de maîtriser la maladie.(27)

II.4. L'acariose de la vigne

II.4.1. Description de l'acariose de la vigne

L'acariose de la vigne est une maladie causée par un acarien appelé *Calepitrimerus vitis*. Cet acarien appartient à l'ordre des Prostigmata et à la famille des *Eriophyidae* qui comprend plusieurs espèces souvent associées à des plantes. L'acariose de la vigne est apparue en France aux alentours de 1950 et sévit dans toutes les régions de France et en Europe. Cet acarien se nourrit de la sève des vignes et peut causer des déformations importantes des feuilles et des baies.

II.4.2. Aspect des lésions induites par l'acariose de la vigne

Ainsi les piqûres sont à l'origine de différents symptômes sur les différentes parties de la plante :

Au niveau des bourgeons et des feuilles les piqûres sont à l'origine d'une diminution de croissance et d'un retard de débourrement, finalement les feuilles meurent et tombent. Au niveau des feuilles les piqûres causes des lésions en mosaïques visibles par transparence du limbe, lors d'atteinte avancée les lésions vont nécroser, ce qui force la feuille à se recroqueviller. L'apparition de galles sur la face inférieure et supérieure de la feuille est possible. Sur les nervures les lésions forment des croûtes noires. Au niveau de la grappe, les fruits se développent très lentement et finissent par brunir. En effet, les piqûres d'acariens empêchent la bonne circulation de la sève et entravent le bon développement des grappes qui finissent par éclater et se dessécher.(28)

II.4.3. Lutte prophylactique/traitements contre acariose de la vigne

Il existe une méthode pour protéger les vignobles des acariens : il est nécessaire pour cela de surveiller la densité d'acariens et d'intervenir tôt par l'utilisation d'acaricides.(28,29)

II.5. Cochenille floconneuse de la vigne

II.5.1. Description de la Cochenille floconneuse de la vigne

La cochenille floconneuse de la vigne est un insecte piqueur suceur, il attaque la vigne en se nourrissant de la sève. Il ne présente pas un danger direct pour la vigne mais peut transmettre via sa piqûre, des virus, qui seront à l'origine de dommages considérables sur les cultures. Une petite dizaine d'espèces de cochenilles sont recensées dans les vignobles de France. Les deux familles les plus importantes sont : les *Coccidae* et *Pseudococcidae*. Les *Coccidae* sont des cochenilles caractérisées par la présence d'une coque et sont recouvertes de filaments blancs les faisant ressembler à des flocons. L'espèce caractéristique de la vigne est *Pulvinaria vitis*. D'autres espèces peuvent cependant être retrouvées dans les vignobles comme la cochenille floconneuse de l'érable (*Neopulvinaria innumerabilis*) ou les cochenilles à coque du pécher (*Parthenolecanium persicae*).

Les *Pseudococcidae* comprennent les espèces de cochenilles farineuses caractérisées par leur corps recouvert d'une substance blanche poudreuses d'où leur nom « farineuse ». L'espèce la plus connue étant la cochenille farineuse (*Pseudococcus viburni*).⁽³⁰⁾

II.5.2. Aspect des lésions induites par la Cochenille floconneuse de la vigne

Les dégâts causés par les cochenilles floconneuses sont induits par leurs piqûres, lorsqu'elles piquent et sucent, les cochenilles utilisent leurs pièces buccales et causent des lésions dans les tissus profonds de la plante, causant alors son affaiblissement. Lorsque la cochenille pique, et se nourrit de la sève, elle sécrète un liquide sucré et collant : le miellat. Cette substance est une sorte d'excrétion qui peut provoquer la formation de fumagine. La fumagine est un champignon à mycélium noir qui recouvre les plantes infestées et qui peut nuire à la photosynthèse et la croissance de la plante. Le miellat attire aussi les fourmis : une fois sur la vigne, les fourmis vont servir de bouclier aux cochenilles et vont permettre le transport des larves. La présence de fourmis au niveau du pied est un bon indicateur de parasitose.

Les pieds de vignes peuvent être infectés par des virus via la piqûre des cochenilles. Ces virus sont appelés virus de l'enroulement, ils causent des symptômes similaires à ceux observés chez d'autres plantes fruitières tels que l'enroulement des feuilles et la déformation des fruits. Ces virus se transmettent via la piqûre d'insectes comme les pucerons ou les cochenilles.⁽³⁰⁾

II.5.3. Lutte prophylactique/traitements contre la Cochenille floconneuse de la vigne

Il est important de prendre des mesures de prévention pour limiter la propagation de ces virus, notamment en éliminant les plantes infectées et en utilisant des méthodes de luttés biologiques, par l'utilisation d'insecticides qui seront efficaces uniquement sur les larves de cochenilles car dépourvues de leur coque.⁽³¹⁾

II.6. Mildiou

II.6.1. Description du Mildiou

Le mildiou est une maladie fongique qui affecte les plantes, y compris les vignes. Le mildiou de la vigne est causé par un champignon : *Plasmopara viticola*, il appartient à la famille des *Peronosporaceae* et à la classe des Oomycètes. Originaire d'Amérique du Nord, c'est en 1879 qu'il est, pour la première fois, identifié en France.⁽³²⁾

II.6.2. Aspect des lésions induites par le Mildiou

Les symptômes du mildiou sur les feuilles sont caractérisés par des taches jaunes « huileuses » qui ont un aspect de tache d'huile sur le dessus de la feuille, comme le montre la Figure 10 (33). Un duvet cotonneux blanc est observable sur la face inférieure de la feuille, dû à la présence de structures de reproduction des champignons : les conidiophores portant les conidies ou spores asexuées. Ces conidies seront dispersées dans l'environnement et contribueront à la propagation du champignon. Avec le temps les feuilles se décolorent et deviennent de couleur brune à rougeâtre. La feuille finit par se dessécher et meurt. Au niveau de la grappe la rafle peut prendre une coloration rougeâtre et les inflorescences peuvent se dessécher entièrement. Les jeunes baies se couvrent d'un duvet blanchâtre grisonnant aussi appelé pourriture grise ou « rot gris », la baie pourrit et alors d'apparence flétrie et finit elle aussi par se dessécher.⁽³²⁾



Figure 10 : Aspect des lésions du mildiou sur une feuille de vigne (33)

II.6.3. Lutte prophylactique/traitements contre le Mildiou

Pour protéger les vignes du mildiou, il est important de prendre des mesures préventives. Il est conseillé de surveiller régulièrement les premiers signes d'une contamination par l'apparition de taches blanches sur les feuilles. Il faut éviter d'arroser les pieds par le haut et essayer d'avoir une bonne circulation de l'air autour des plantes. En effet l'humidité favorise l'apparition de mildiou. Il est indispensable d'enlever les feuilles contaminées pour empêcher la propagation via les spores, mais aussi de supprimer les jeunes pousses trop basses qui sont en contact avec le sol humide.(34)

II.7. L'oïdium

II.7.1. Description de l'oïdium

L'oïdium est une maladie fongique causée par différents champignons du genre *Erysiphe* ou *Uncinula*. C'est l'une des principales maladies de la vigne, son nom latin est *Erysiphe necator*. Il fait partie de la famille des *Erysiphaceae* regroupant des champignons ascomycètes (qui produisent des asques) responsables de maladies.(35)

II.7.2. Aspect des lésions induites par l'oïdium

Au niveau des feuilles les symptômes sont semblables à ceux du mildiou avec des taches huileuses et un noircissement des nervures. Au niveau de la grappe, les baies sont recouvertes d'une poussière grise comme de la cendre blanche, empêchant le développement du raisin qui reste vert et éclate sous la pression. Sur des stades plus avancés les feuilles se referment sur elle-même.(35)

II.7.3. Cycle de développement de l'oïdium

Le cycle de développement de l'oïdium est simple : son cycle est illustré par la Figure 11 (36). L'oïdium se propage par des conidies, qui sont de petites spores asexuées. Lorsque les conditions sont favorables, les conidies germent et forment des structures appelées cleistothecies, qui contiennent alors des sacs appelés asques. Ces asques libèrent des spores sexuées appelées ascospores, qui vont donc contribuer à la reproduction du champignon : l'oïdium. Les bourgeons en développement peuvent être infectés et le champignon hiverne dans celui-ci. Plus tard le bourgeon infecté donnera des pousses entièrement recouvertes de

champignons, des spores seront alors libérées au niveau des jeunes pousses favorisant la dissémination de la maladie. L'oïdium est un parasite externe, qui, contrairement au mildiou, a son mycélium en surface et émet des « suçoirs » pour pouvoir se nourrir de la plante. Les facteurs favorisant le développement de l'oïdium sont la pluie, l'humidité et le vent.(36)

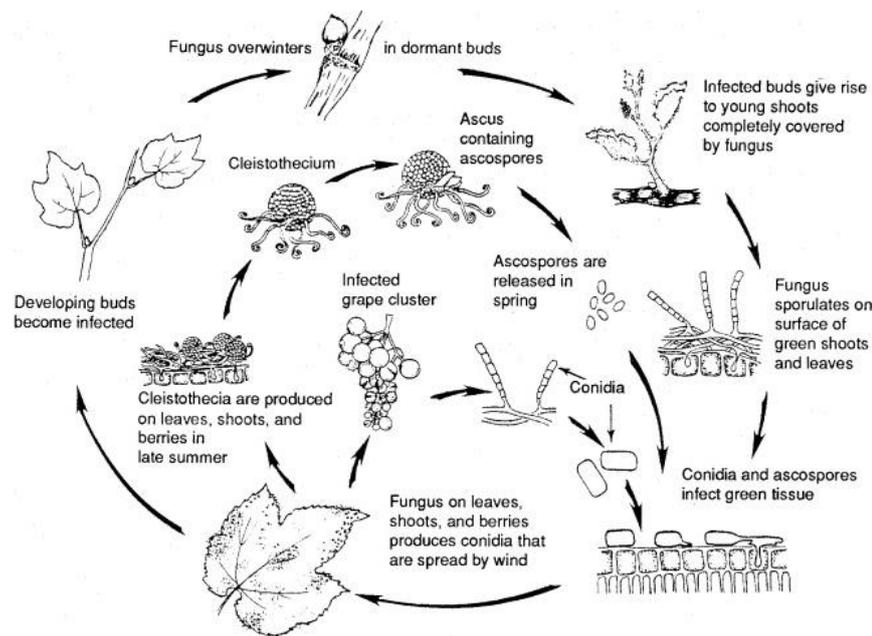


Figure 11 : Cycle de développement de l'oïdium (36)

II.7.4. Lutte prophylactique/traitements contre l'oïdium

Pour éviter la prolifération de l'oïdium il est conseillé, comme pour le mildiou, de maintenir une bonne circulation de l'air entre les plants et d'éviter les arrosages excessifs. Il est possible d'utiliser des fongicides appropriés si nécessaire.(37)

II.8. Pourriture grise ou botrytis

II.8.1. Description du botrytis

La pourriture grise aussi appelée botrytis est causée par un champignon : *Botrytis cinerea*. C'est une maladie très envahissante, elle se développe rapidement. C'est un champignon saprophyte qui se nourrit de matière organique. Dans le cas de la pourriture grise il se nourrit du tissu infecté, ce qui entraîne une détérioration rapide et une pourriture du fruit. Une infection par la pourriture grise peut être secondaire à une infection par un autre champignon.

II.8.2. Cycle de développement de *Botrytis cinerea*

Le cycle de développement de *Botrytis cinerea* est décrit par la Figure 12 (38), les sclérotés vont germer au sol et libérer les conidies. Ces conidies vont être disséminées par le vent et vont infecter les plantes en se propageant par les feuilles, les pousses et les baies. Une fois sur la plante, elles peuvent germer et commencer le processus d'infection en pénétrant les tissus. Le champignon se propage et se développe dans la plante, provoquant des lésions et des pourritures. Une fois que le fruit infecté tombe au sol, les spores de *Botrytis cinerea* présentes dans le fruit ou même sur les autres parties de la plante infectée peuvent se libérer dans le sol. Ces spores peuvent rester dans le sol jusqu'à ce que les conditions soient favorables, leur

permettant alors de germer et de former de nouveaux sclérotés et le cycle de contamination recommence.(38)

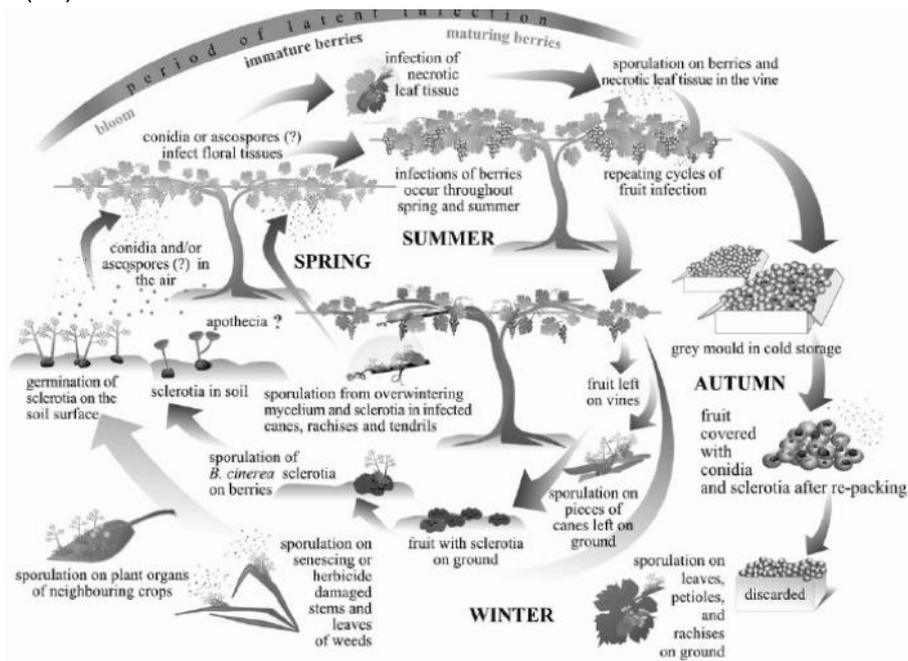


Figure 12 : Cycle de développement de *Botrytis cinerea* (38)

II.8.3. Aspect des lésions induites par le botrytis

Au niveau des feuilles, la pourriture grise forme des taches brunes ou grises qui se propagent et entraînent la décomposition molle de la feuille avec parfois la présence d'une moisissure grise sur les feuilles. Au niveau du fruit la pourriture grise se manifeste par l'apparition de taches brunes ou grises et à terme le fruit se ramollit et finit par pourrir.(39)

II.8.4. Lutte prophylactique/traitements contre le botrytis

Les mesures de luttes prophylactiques sont toujours les mêmes : il faut aérer au maximum les grappes et les éclaircir mais aussi limiter les arrosages excessifs. L'élimination des parties infectées comme les baies pourries ou les feuilles est indispensable afin d'éviter de nouvelles contaminations.

Ainsi l'infection de la vigne par différents champignons (mildiou, oïdium ou botrytis) entraîne une baisse de rendement considérable. La qualité du vin peut aussi être altérée par l'apparition d'un goût de moisi ou de terre. Cependant dans le cas de Botrytis, cette pourriture dite « noble » peut être recherchée pour la confection de certains vins sucrés comme le Sauternes.(39)

III. Transformation du raisin

Le raisin est un fruit populaire en France et dans le monde, il peut être consommé frais mais aussi transformé : en raisin sec, en jus, en vinaigre ou en huile à partir de ses pépins. Cette partie traitera de toutes les utilisations du raisin hors utilisation du raisin pour le vin, ainsi que leurs intérêts sur la santé humaine.

III.1. Le raisin sec

Un raisin sec est un raisin qui a été séché. Lors du processus de séchage, les raisins perdent une grande partie de leur eau, ce qui concentre tous leurs arômes et leurs sucres. Plusieurs variétés de raisins sont utilisées pour la confection de raisins secs, ce sont surtout des raisins sans pépins. Les principaux raisins utilisés pour l'élaboration des raisins secs sont :

- Les raisins dorés (raisin « sultanes »), sont des raisins jaune brillant qui conservent leur couleur claire par l'ajout de conservateurs comme le dioxyde de soufre. Ils sont plus fondants et plus sucrés que les raisins secs classiques.

- Les raisins secs noirs sont les plus communs, ils sont fabriqués à partir de raisins Thompson, c'est une variété originaire des États Unis. Ils ont une peau fine et ne possèdent pas de pépins. Le changement de couleur est dû au séchage au soleil.

- Les raisins rouges (Flame Seedless), sont des raisins de couleur rouge vif caractéristique même après séchage.(40)

Ainsi, les raisins secs sont fabriqués en laissant des raisins sécher au soleil ou dans un four. Lorsque le raisin est séché au soleil, cela prend plusieurs semaines suivant les conditions climatiques. Lorsque le raisin est séché dans un four, il faut en général 24 à 48h à 50-80 °C. Les raisins secs sont riches en glucides et très caloriques (300 Kcalories pour 100 g environ). Ils sont concentrés en minéraux (potassium, calcium, cuivre et fer), vitamines (E, K et B) et fibres. Les compositions nutritionnelles de chacun sont décrites par la Figure 13 (41) et la Figure 14 (41). La composition nutritionnelle du raisin sec est très riche à côté du raisin frais, cette grande richesse vient de la déshydratation qui a fortement réduit la teneur en eau du raisin et concentré ses nutriments.

Eau	15,5 g	Vitamine B-6	0,174 mg
Énergie	299 kilocalories	Folate, total	5 µg
Protéine	3,3 g	Acide folique	0 µg
Lipides totaux (graisses)	0,25 g	Folate, nourriture	5 µg
Les glucides, par différence	79,3 g	Folate, DFE	5 µg
Fibres alimentaires totales	4,5 g	Choline, totale	11,1 mg
Sucres totaux	65,2 g	Vitamine B-12	0 µg
Calcium, Ca	62 mg	Vitamine B-12, ajoutée	0 µg
Fer, Fe	1,79 mg	Vitamine A, RAE	0 µg
Magnésium, Mg	36 mg	Rétinol	0 µg
Phosphore, P	98 mg	Carotène, bêta	0 µg
Potassium, K	744 mg	Carotène, alpha	0 µg
Sodium, Na	26 mg	Cryptoxanthine, bêta	0 µg
Zinc, Zn	0,36 mg	Lycopène	0 µg
Cuivre, Cu	0,272 mg	Lutéine + zéaxanthine	0 µg
Sélénium, Se	0,6 µg	Vitamine E (alpha-tocophérol)	0,12 mg
Vitamine C, acide ascorbique total	2,3 mg	Vitamine E, ajoutée	0 mg
Thiamine	0,106 mg	Vitamine D (D2 + D3)	0 µg
Riboflavine	0,125 mg	Vitamine K (phyloquinone)	3,5 µg
Niacine	0,786 mg	Acides gras, saturés totaux	0,094 g

Figure 13 : Composition nutritionnelle du raisin sec pour 100g (41)

Eau	80,5 g	Vitamine B-6	0,086 mg
Énergie	69 kilocalories	Folate, total	2 µg
Protéine	0,72 g	Acide folique	0 µg
Lipides totaux (graisses)	0,16 g	Folate, nourriture	2 µg
Les glucides, par différence	18,1 g	Folate, DFE	2 µg
Fibres alimentaires totales	0,9 g	Choline, totale	5,6 mg
Sucres totaux	15,5 g	Vitamine B-12	0 µg
Calcium, Ca	dix mg	Vitamine B-12, ajoutée	0 µg
Fer, Fe	0,36 mg	Vitamine A, RAE	3 µg
Magnésium, Mg	7 mg	Rétinol	0 µg
Phosphore, P	20 mg	Carotène, bêta	39 µg
Potassium, K	191 mg	Carotène, alpha	1 µg
Sodium, Na	2 mg	Cryptoxanthine, bêta	0 µg
Zinc, Zn	0,07 mg	Lycopène	0 µg
Cuivre, Cu	0,127 mg	Lutéine + zéaxanthine	72 µg
Sélénium, Se	0,1 µg	Vitamine E (alpha-tocophérol)	0,19 mg
Vitamine C, acide ascorbique total	3,2 mg	Vitamine E, ajoutée	0 mg
Thiamine	0,069 mg	Vitamine D (D2 + D3)	0 µg
Riboflavine	0,07 mg	Vitamine K (phyloquinone)	14,6 µg
Niacine	0,188 mg	Acides gras, saturés totaux	0,054 g

Figure 14 : Composition nutritionnelle du raisin frais pour 100g (41)

Les raisins secs sont largement utilisés pour la confection de desserts ou de plats. Ils sont aussi consommés en collation, c'est une source d'énergie rapide à consommer avec modération car très calorique. Ils sont aussi utilisés pour accélérer le transit en cas de constipation occasionnelle.(42)

III.2. Le jus de raisin

Le jus de raisin est la boisson obtenue à partir des moûts de raisins, le moût étant le jus de raisin avant pressurage. Tout d'abord, les raisins (noirs ou blanc) sont récoltés à maturité, ils sont ensuite nettoyés, broyés et pressurés. Le jus obtenu est ensuite clarifié afin d'enlever les impuretés, plusieurs méthodes sont possibles : clarification par la température, clarification enzymatique ou centrifugation. Le jus clarifié est ensuite pasteurisé : c'est un processus thermique qui consiste à chauffer le jus à des températures élevées pendant une courte durée afin d'en éliminer les bactéries. Le jus est ensuite conservé à -2°C afin d'éviter une contamination ultérieure. Dans l'industrie, le jus est utilisé concentré. À ce jus concentré est ajouté de l'eau, du sucre et des édulcorants avant de le conditionner en bouteille et de le vendre au consommateur. L'utilisation de jus frais sans ajout est à préférer, mais la durée de conservation est limitée. L'utilisation de jus de raisin peut être une alternative aux fruits entiers pour les enfants. Il ne substitue pas le fruit frais mais permet d'apporter des vitamines et des minéraux en quantités suffisantes.(43)

III.3. Le verjus

Le verjus est un jus acide fabriqué à partir de raisins verts non mûrs. L'obtention du verjus peut se faire à partir de n'importe quel raisin non arrivé à maturité. Il est rare de trouver des fabrications industrielles du verjus. Traditionnellement, le verjus est obtenu par écrasement et pressurage des raisins verts avec parfois un ajout de sel. La préparation décante pendant 24 à 48h avant d'être filtrée. Cette préparation peut être bouillie puis stérilisée pour la conserver plus longtemps.

Historiquement dans la Grèce antique, le verjus était utilisé pour soigner les ulcères. Plus tard, il est utilisé en cuisine dans des préparations à base de viandes et de desserts. Il entre dans la composition d'anciennes moutardes de Dijon pour remplacer le vinaigre. Il peut aussi être utilisé pour remplacer le citron afin d'assaisonner un poisson ou une viande.(44)

III.4. Le vinaigre de vin

Le vinaigre est une solution aqueuse obtenue après fermentation d'alcool ou de glucides par des bactéries acétiques. Le vinaigre peut être issu de boissons alcoolisées différentes : le vin, le cidre ou la bière. Le vinaigre blanc lui est obtenu à partir d'éthanol.

Il existe plusieurs méthodes pour obtenir du vinaigre. En général, il faut une première fermentation qui transforme les sucres ou les boissons fruitées en alcool. Ensuite, une deuxième fermentation où l'éthanol est transformé en acide acétique par l'action des bactéries acétiques. Les bactéries acétiques sont appelées acétobacter de leur nom *Mycoderma aceti*. Ces bactéries acétiques peuvent se retrouver au fil du temps dans un vin mal conservé, formant alors une « mère » représentée comme une masse opaque et épaisse. Cette mère sera à l'origine de la formation d'acide acétique et donc de vinaigre. La « mère » placée dans un vinaigrier pourra être utilisée de nombreuses années. Dans l'industrie, les bactéries acétiques sont obtenues plus rapidement par ajout de substances organiques favorisant leur développement.

Le vinaigre est utilisé comme condiment pour l'assaisonnement de salades et autres plats cuisinés. Il possède un pH acide de l'ordre de 3 ce qui permet de conserver ou de « cuire » certains aliments comme les cornichons.

Le vinaigre de vin rouge peut aider à la perte de poids, l'acide acétique diminue l'accumulation de graisses corporelles et provoque le phénomène de satiété. Le vinaigre réduit le taux de triglycérides et a une action anti hypertensive.(45,46)

III.5. L'huile de pépins de raisins

L'huile de pépins de raisins est une huile végétale extraite à partir des pépins de raisin. Cette huile est largement utilisée dans l'industrie pharmaceutique, cosmétique et alimentaire. Elle est aussi utilisée dans l'alimentation générale pour assaisonner les plats ou comme huile de cuisson.

L'huile des pépins peut être extraite par l'utilisation de solvants ou de techniques mécaniques. La pression à froid est la technique la plus utilisée pour l'extraction : elle permet de conserver les composants bénéfiques de l'huile car elle ne nécessite aucun traitement chimique ou thermique. Les pépins de raisins contiennent 5 à 20% d'huile. Le rendement dépend de la technique utilisée, de la variété et des conditions environnementales.

La composition de l'huile varie selon la variété du raisin et la maturité des pépins. L'huile de pépins de raisins contient majoritairement des composés phénoliques comme : des flavonoïdes, des caroténoïdes, des acides phénoliques, des tanins et des stilbènes. Les polyphénols majoritaires dans l'huile sont les catéchines et épicatechines ainsi que le resvératrol. Les composés phénoliques sont des antioxydants naturels, ils ont des propriétés anti-inflammatoires, anticancéreuses et anti-âge.(47)

Les acides gras sont présents en quantité dans l'huile des pépins : l'acide linoléique, qui peut atteindre des concentrations de l'ordre de 66 à 75% des acides gras polyinsaturés totaux. Les acides gras mono insaturés sont aussi présents comme l'acide oléique. Les acides gras mono et polyinsaturés sont considérés comme des lipides sains car ils aident à réduire le taux de cholestérol dans le sang et améliorent la santé cardiaque. Des acides gras saturés sont aussi présents mais en moindre quantité.(48)

L'huile de pépins de raisin a une forte teneur en vitamines E (tocophérol), de l'ordre de 28.8 mg pour 100g.(35) La vitamine E contribue aux effets bénéfiques de l'huile en raison de sa forte action antioxydante ainsi que ses propriétés anticancéreuses et neuro protectrices.(48)

En plus de son utilisation en diététique, l'huile de pépins de raisin peut être utilisée en cosmétique pour ses propriétés hydratantes et nourrissantes. Elle est riche en antioxydants, acides gras et vitamines, ce qui en fait un produit de choix pour les soins des cheveux et du corps. Elle réduit les signes de vieillissement et améliore l'élasticité de la peau. Sa bonne fluidité en fait une excellente huile pour les massages.(48)

IV. Procédés de fabrication du vin et ses dérivés : de la culture de la vigne à la mise en bouteille

Le vin est un des produits transformés du raisin, c'est une boisson alcoolisée produite à partir de raisins rouge ou blanc fermentés. Le vin peut être consommé seul ou accompagné de nourriture comme des viandes ou des poissons. Il tient une place importante dans de nombreuses cultures à travers le monde, il est souvent associé à des événements sociaux ou religieux. Il a un grand impact sur la société car il est symbole d'un terroir et d'un statut social. Pour fabriquer du vin il faut un vignoble, c'est une zone de terre où le raisin est cultivé. Suivant les caractéristiques climatiques et géologiques, les vignobles sont très différents et seront à l'origine d'une production de vins uniques. La plupart du temps les vignobles sont exploités par des particuliers comme des familles viticoles ou des entreprises viticoles. Leur taille varie de quelques hectares à plusieurs milliers d'hectares. C'est sur ces vignobles que sont implantées les vignes qui donneront le raisin. Leur entretien est indispensable pour obtenir des vins de qualités.(49,50)

Dans cette partie nous verrons les différents entretiens de la vigne au cours de l'année et les étapes de fabrication d'un vin : de la récolte à la mise en bouteille en passant par les étapes de vinification et d'élevage.

IV.1. Entretien de la vigne

L'entretien de la vigne est crucial pour assurer une bonne croissance et une récolte de qualité. Tout au long de l'année il faut la tailler, éliminer les mauvaises herbes ainsi que contrôler les maladies et les parasitoses.

IV.1.1. Cycle d'entretien de la vigne

De septembre à octobre

C'est le début des vendanges, les raisins après surveillance de la grappe sont récoltés à maturité. La période des récoltes s'étale de fin août dans certaines régions méditerranéennes jusqu'à septembre pour les zones moins ensoleillées. Afin de garantir une récolte optimale, les feuilles empêchant l'exposition des grappes au soleil sont enlevées, ce qui permet d'améliorer la qualité du raisin. C'est aussi à cette période que commencent les étapes de vinification qui seront détaillées dans la partie deux de ce chapitre.(51)

En novembre

En novembre, il est possible d'effectuer une pré-taille afin d'éliminer les longs serments. Pour protéger les pieds de vigne du froid et faciliter l'écoulement des pluies, le buttage du cep de vigne peut être réalisé. Le buttage consiste à enterrer partiellement la base du pied afin de favoriser son enracinement mais aussi de garder le pied à l'abri du froid.(51)

De décembre à mars

A la fin décembre le cycle de la vigne est terminé, c'est alors le travail de taille qui recommence. Cette taille va se poursuivre tout le mois de janvier et février, la date officielle de la taille étant le 22 janvier à la Saint-Vincent.

Il existe plusieurs façons de tailler la vigne, ces tailles vont permettre le « modelage » du pied et donc le contrôle de la croissance de la vigne en limitant le nombre de rameaux et en privilégiant la qualité à la quantité. La taille a aussi pour but d'aérer au maximum les grappes et d'optimiser leur exposition au soleil mais aussi de faciliter le travail du viticulteur dans les étapes de vendange et d'entretien des vignes.(51)

Les différents types de taille sont : la taille en gobelet, la taille en guyot simple/double, la taille en cordon, la taille en lyre et la taille mécanique de précision.

La taille en Gobelet

La taille en gobelet est une technique utilisée dans les régions méditerranéennes. Elle est utile pour les vignes non palissées, qui ne sont donc pas présentes sur un support comme un fil de fer. Cette technique consiste à tailler la vigne en forme de gobelet, avec plusieurs branches qui partent du tronc principal ; seulement 3 à 5 branches (ou coursons) sont conservées, chacune gardant 3 ou 4 bourgeons. La Figure 15 (51) illustre la taille en gobelet.(52)

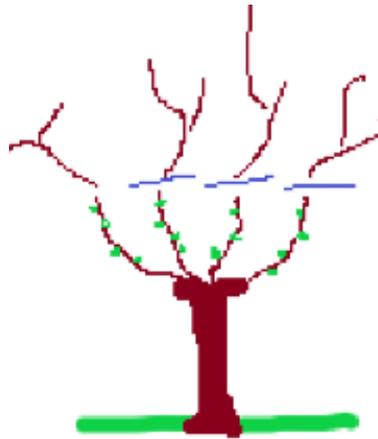


Figure 15 : Taille en gobelet (51)

La taille en Guyot simple

La taille en Guyot est une méthode de taille qui consiste à laisser une branche principale longue, cette branche est alors fixée à un fil de fer et taillée chaque année de manière à garder environ 6 bourgeons. Un bras plus court ou courson est gardé pour limiter la vigueur de la vigne et favoriser une meilleure répartition des ressources. La Figure 16 (51) illustre la taille en Guyot avec la section des brins inutiles et la conservation du courson court et d'un grand brin principal. Cette technique permet de contrôler la production de raisins et d'encourager une croissance équilibrée de la vigne. Il existe aussi une méthode de Guyot double où deux bras principaux et deux coursons courts sont conservés. C'est une technique très largement utilisée en Alsace, Bourgogne et région bordelaise.(51,52)

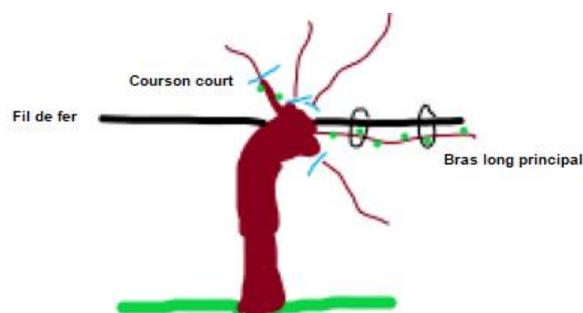


Figure 16 : Taille en Guyot simple (51)

La taille en Cordon de Royat

Cette taille est quasi similaire à celle de la taille en gobelet, c'est une taille généralement courte mais qui peut être longue suivant le nombre de bourgeons conservés. Cette technique implique de garder un ou deux cordons (ou bras). La Figure 17 (51) illustre la taille en deux cordons, chacun des deux cordons portera 3 à 4 coursons portant eux-mêmes 2 bourgeons. Tout comme la taille en gobelet, cette technique permet de garder un nombre important de bourgeons avec plusieurs coursons.(51,52)

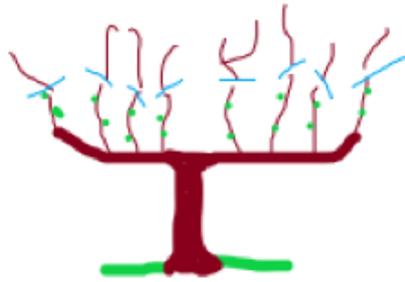


Figure 17 : Taille en cordon de Royat (51)

La taille en Lyre

La technique de taille en lyre est celle qui a les meilleurs résultats, elle est pratiquée dans le Jura et dans les Hautes-Côtes-de-Beaune. Elle implique de diviser la vigne en deux parties, formant alors une forme de lyre avec les branches. Cette technique permet d'éviter les zones d'ombres et d'optimiser au maximum l'ensoleillement et la ventilation des vignes. Ainsi, sur chaque brin des deux branches principales 2 bourgeons seront conservés, de manière à avoir un bon équilibre dans la production et la vigueur du raisin. La Figure 18 (51) illustre la taille en Lyre.(52)

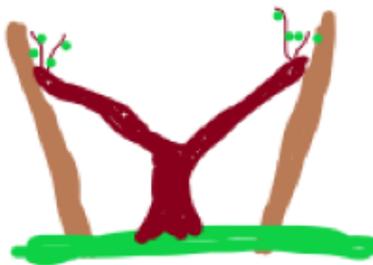


Figure 18 : Taille en lyre (51)

La taille mécanique de précision

La taille mécanique est une technique de précision industrielle visant à réduire les coûts et la pénibilité liée à la taille manuelle. Elle permet donc d'automatiser le processus de taille. La taille de précision est une taille très courte où seulement 2 bourgeons sont conservés mais qui nécessite que les coursons soient bien fixés verticalement.(52)

En avril

En avril vient le moment du débourrement de la vigne, les bourgeons de la vigne commencent à se transformer en feuilles et sarments. Le débourrement commence donc au printemps, la

taille est finie et le vigneron commence le palissage horizontal sur fil de fer. Le palissage horizontal sur fil de fer est une méthode de conduite de la vigne où les branches de la plante sont attachées horizontalement le long de fils de fer tendus. Cette technique permet de contrôler la croissance de la vigne, d'optimiser l'exposition au soleil des grappes de raisins et de faciliter les opérations de taille et de récolte.(51)

En mai

Le mois de mai est caractérisé par le début de période où les parasites prolifèrent. Le viticulteur pulvérise les cultures afin de les protéger des maladies et des parasites. C'est aussi la période de floraison de la vigne, c'est une période cruciale où les fleurs commencent à sortir et se transforment en petits fruits. La période de fructification des grappes ou nouaison s'étale jusqu'à la fin juin.(53)

Le viticulteur effectue aussi des labours superficiels afin d'aérer le sol, cela permet de réduire la prolifération des mauvaises herbes, de favoriser la croissance racinaire de la vigne et d'augmenter la biodiversité du vignoble.(53)

La vigne donne naissance à de nombreuses pousses inutiles à partir des bourgeons ou du cep qui donnent alors des rameaux infertiles. Ces rameaux aussi appelés « gourmands » sont enlevés par le viticulteur qui effectue un épamprage.(53)

En juin

C'est à la début juin que le viticulteur commence le palissage, le relevage et l'accolage de la vigne. La vigne étant une liane, il est important de la relever afin d'effectuer une bonne taille et de favoriser son exposition au soleil. C'est une étape importante pour garantir une bonne récolte.

Le relevage est une technique qui est réalisée avant le palissage, deux paires de fils de fer sont utilisées pour guider la plante, initialement une paire de fils de fer au pied est alors remontée au niveau de la base des jeunes rameaux et une autre paire plus haute pour orienter les extrémités des jeunes rameaux. L'adjonction d'agrafes entre chaque pied permet de renforcer le serrage des fils de fer.

Le palissage est une technique permettant de positionner les brins principaux à la verticale (contrairement au premier palissage horizontal) par rapport à leur emplacement sur le pied de vigne et donc de mettre les grappes bien à l'air pour éviter au maximum le Botrytis (pourriture) sur les futurs fruits et garantir une qualité sanitaire. Les brins sont alors remis entre les deux fils de fer utilisés pour le relevage. L'accolage est une technique similaire au palissage sauf que la tige de vigne est attachée à un support en forme de « V ».(53,54)

En juillet-août

En juillet-août c'est la véraison, la véraison est le moment où les raisins passent de la phase croissance à la phase de maturation. C'est à ce stade que les raisins changent de couleur, passant du vert au rouge, au violet ou au jaune selon la variété. La véraison est un moment crucial dans le cycle de croissance de la vigne car c'est à ce moment que les raisins commencent à accumuler des sucres et à développer leurs arômes.(53)

À cette période, il est possible de traiter les pieds de vigne contre les parasites. Il est nécessaire d'effectuer un éclaircissage. En effet si la quantité de grappes est trop importante cela peut nuire à la maturation de la vigne. Les grappes en mauvais état ou moins mûres sont donc retirées, cette étape est appelée taille de fructification, elle n'est pas obligatoire et elle consiste à limiter le nombre de grappes à 5 par pied.(53)

IV.2. Les étapes de la vinification avant fermentation

La vinification est le processus de transformation du raisin en vin. Cela implique plusieurs étapes notamment la récolte des raisins et son traitement : l'égrappage, le foulage et la fermentation.

IV.2.1. Les vendanges ou récolte

Les vendanges sont le processus de récolte du raisin cultivé ; le raisin peut être cueilli manuellement ou mécaniquement. Les vendanges ont généralement lieu à la fin de l'été ou au début de l'automne. Le moment des vendanges dépend de plusieurs facteurs comme le type de raisin, le climat, le sol ou les régions. Avant de vendanger, il faut attendre que la teneur en sucre dans le raisin soit à son maximum. Le viticulteur surveille donc la couleur, le goût et la texture de son raisin avant de vendanger. Pour déterminer le taux de sucre dans le raisin avant la vendange, il existe plusieurs méthodes d'analyse couramment utilisées par les viticulteurs : la réfractométrie, l'analyse chimique et la spectrophotométrie.(55)

Le réfractomètre fonctionne en mesurant l'indice de réfraction de la lumière lorsqu'elle traverse un échantillon de jus de raisin. Plus la concentration en sucre est élevée, plus l'indice de réfraction est élevé. Dans le cas du taux de sucre, les résultats sont exprimés en pourcentage ou Brix. Pour les raisins destinés à la vinification, l'indice de réfraction idéal se situe entre 20 et 25 Brix équivalent à 20-25% de sucre. L'analyse chimique est une technique plus approfondie qui peut être effectuée en laboratoire pour déterminer précisément la quantité de sucre dans le raisin. La spectrophotométrie est une technique qui utilise la capacité du sucre à absorber la lumière à certaines longueurs d'ondes pour quantifier sa présence dans le moût de raisin. La pesée d'un volume de raisin peut être un bon indicateur de maturité car la masse augmente pendant la maturation et stagne à maturité. La dégustation reste le moyen le plus sûr pour déterminer le potentiel aromatique et l'équilibre acide-sucre du raisin avant vendange.(56)

Lorsque la date de vendanges est fixée, les raisins sont récoltés soit par des moyens manuels ou mécaniques.

IV.2.1.1. Les vendanges manuelles

La vendange manuelle consiste à cueillir le raisin à la main, ce qui est souvent le cas pour des vins de qualité supérieure. Cette technique est souvent mise en avant par les viticulteurs mais n'est appliquée que dans 40% des vignobles. La vendange manuelle est nécessaire voire obligatoire pour la production de champagne, de beaujolais ou de vin liquoreux. Les vins liquoreux comme les Sauternes sont réalisés à base de raisins botrytisés, il est donc nécessaire d'effectuer un tri manuel lors de la vendange. La vendange manuelle est nécessaire lorsque le terrain n'est pas propice à une récolte mécanique ou pour certains cépages plus fragiles à peau fine. Le désavantage de ce type de récolte est l'investissement humain, cela demande du temps et du personnel.(57)

IV.2.1.2. Les vendanges mécaniques

La vendange mécanique utilise des machines pour secouer les grappes de raisins et les détacher de la vigne. Les grappes sont ensuite envoyées sur un tapis qui élimine les feuilles par un système de ventilation. Cette technique conviendra à la récolte de variétés à peau épaisse et où les raisins sont facilement détachables de la grappe mais aussi à des raisins destinés à une production massive de vin. Cette technique nécessite moins de main d'œuvre et permet de vendanger la nuit, c'est avant tout un atout économique.(57)

IV.2.2. L'éraflage

Une fois la vendange terminée, l'éraflage ou égrappage est réalisé. Cela consiste à séparer les raisins de la rafle et des débris éventuels comme les feuilles et les restes de sarments. Il arrive que la rafle soit conservée pour certains types de vins, cela donnera de l'astringence et plus de tanins au vin. L'égrappage n'est pas effectué pour les vins blancs car le raisin est directement pressé. Le processus d'éraflage est effectué à l'aide d'une machine : l'égrappoir. Cette machine sépare les baies des rafles en les faisant passer à travers des rouleaux.(58)

IV.2.3. Le foulage

Le foulage est une méthode qui consiste à ouvrir la baie sans écraser le pépin, cela permet de mettre directement le jus en contact avec l'air et les composants odorants présents dans la pellicule. C'est une étape importante dans la production de vin car elle permet de libérer les arômes et les saveurs du raisin. Cette étape est supprimée pour la confection de champagne ou de crémants, car ils sont pressés rapidement pour extraire leur jus. Cela permet d'éviter d'extraire des tanins ou des pigments qui affectent la couleur et le goût du futur champagne. Le foulage est généralement effectué avec des machines qui écrasent le raisin, appelées fouloirs, ces machines modernes semblent plus efficaces que le foulage manuel et permettent une extraction rapide et plus homogène. Le foulage manuel au pied est encore utilisé surtout en Espagne ou au Portugal. Le foulage manuel consiste à écraser les raisins avec les pieds, cette technique est utilisée pour des vins supérieurs, elle permet d'extraire le maximum de jus sans endommager les pépins qui apportent de l'amertume.(59)

IV.2.4. Correcteurs et protecteurs de vendanges

Pour garantir un vin de qualité, il est nécessaire d'effectuer des ajouts d'acide et de sucre afin d'obtenir un équilibre gustatif. L'oxydation et la contamination par de micro-organismes (bactéries, levures sauvages et moisissures) du moût est évitée par l'ajout d'oxyde de soufre.

Correction des sucres ou enrichissement

Le sucre dans le raisin est important pour la fermentation et l'obtention du vin. Les sucres sont transformés en alcool au cours de la fermentation. Un raisin peu sucré donnera un vin peu alcoolisé. Or l'alcool a un rôle essentiel dans la conservation et les caractéristiques organoleptiques du vin. La correction des teneurs en sucre est autorisée dans certaines régions froides ou peu ensoleillées. A l'inverse, elle est interdite et encadrée pour les régions fortement ensoleillées ou pour des vins d'appellation d'origine contrôlée.

Les produits autorisés pour l'enrichissement des moûts sont : le saccharose (sucre raffiné issu de betterave ou de canne à sucre), le moût concentré rectifié, (obtenu par concentration sous vide du moût donnant alors un sirop inodore et incolore) et le moût concentré qui lui garde tous les composants minéraux et organiques du moût. Il est obtenu par des techniques de chauffage.(60)

Correction de l'acidité

Lorsque les moûts ou les vins sont trop acides, ce qui arrive dans les régions aux climats défavorables, une désacidification par l'ajout de bicarbonate de potassium ou carbonate de potassium est possible. Ainsi le pH de la préparation est augmenté. A l'inverse, pour les moûts ou les vins peu acides, l'ajout direct d'acide tartrique permet d'abaisser le pH. L'acide tartrique est le plus utilisé dans l'acidification mais l'utilisation d'acide malique ou lactique est possible. Ainsi, l'utilisation d'acidifiant ou désacidifiant est autorisée mais réglementée. Par exemple l'utilisation de l'acide tartrique est limitée à 4 g/L. Certaines obligations légales imposent une

déclaration d'acidification dans les 2 jours après l'opération et impose la tenue d'un registre et la traçabilité de l'acidification.(60)

Prévention de l'oxydation et contamination microbiologique

L'oxydation du moût de raisin est due à la présence d'oxygène dans l'air, l'oxygène est dissout dans le moût et provoque son oxydation. Cette réaction est accélérée par la présence d'oxydases dans le raisin, ce sont des enzymes qui catalysent la réaction d'oxydation. Afin de limiter cette oxydation, il est important de minimiser l'exposition à l'air en utilisant des procédés de vinification adaptés. Chimiquement, l'ajout de dioxyde de soufre est une méthode courante pour prévenir l'oxydation du moût. La prévention contre les risques microbiologiques est aussi assurée par l'ajout de dioxyde de soufre.(61)

IV.3. Les différents types de vin/spiritueux et notion de fermentation/élevage

Il existe de nombreux types de vins, chacun ayant ses propres caractéristiques et méthodes de productions et fermentations. Les vins rouges, rosés et blancs sont des vins non pétillants à l'inverse des spiritueux comme le champagne. Les cognacs et l'armagnac sont des eaux de vies obtenues à partir de la distillation du raisin.

IV.3.1. Les différents types de vins et spiritueux

Les vins rouges

Les vins rouges sont produits à partir de raisins rouges issus de différents cépages, les plus connus étant : le Cabernet Sauvignon, le Merlot, le Pinot Noir et le Syrah. Les raisins sont écrasés pour libérer leurs jus, puis fermentés avec leur peau et pépins ce qui donne une couleur et un goût caractéristique au vin rouge.(62)

Les vins rosés

Les vins rosés sont obtenus en laissant les peaux des raisins noirs en contact avec le moût pendant une durée allant de quelques heures à quelques jours. Le moût absorbe donc légèrement la couleur et les arômes de la peau, donnant la teinte caractéristique des vins rosés. Le moût est ensuite séparé de la peau et fermenté comme un vin blanc. Les cépages utilisés pour la confection des vins rosés sont principalement : le Syrah, le Grenache, le Cinsault, le Mourvèdre et le Carignan.(62)

Les vins blancs

Le vin blanc est obtenu à partir de raisins à peau blanche ou noire qui sont pressés juste après la récolte. Il faut presser le raisin délicatement afin de séparer la peau et le jus sans qu'il soit souillé par les débris du raisin comme la peau ou les pépins. Le jus est ensuite fermenté sans les peaux, ainsi le vin gardera sa couleur claire aux reflets blanc doré. Les cépages utilisés pour la confection de vin blanc varient suivant les régions. Les cépages populaires utilisés pour la confection de vin blanc sont : le Chardonnay, le Sauvignon Blanc, le Gewurztraminer, le Riesling et le Pinot Grigio.(62)

Le champagne

Le champagne est un type de vin effervescent, produit en région Champagne, il est célèbre pour ses bulles fines et sa saveur caractéristique. Il est généralement fabriqué à partir de trois cépages principaux : le Chardonnay, le Pinot Noir et le Pinot Meunier. Le processus de fabrication du champagne est complexe, il implique des méthodes de fabrications spécifiques. Généralement, le moût de raisin est fermenté une première fois pour produire un « vin de

base » ; à ce vin de base est ajouté un mélange de sucre et de levure, le tout est mis en bouteilles et scellé temporairement. Le champagne va fermenter en bouteille et libérer des bulles de dioxyde de carbone. Les bouteilles sont vieilles sur lies (sur dépôts de levures mortes) sur une période allant de quelques mois à plus d'une année. S'ensuit le processus de dégorgement où les bouteilles sont inclinées et tournées pendant plusieurs semaines afin de faire descendre le dépôt de levures au niveau du goulot. Le goulot est ensuite plongé dans une solution glacée afin de congeler le dépôt. Le bouchon temporaire est ensuite retiré ce qui entraîne l'expulsion du dépôt gelé. Une quantité de liqueur ou liqueur d'expédition (mélange de sucre et de vin) est ajoutée pour combler la perte et ajuster le niveau de sucre. Une fois finalisé, le champagne est scellé définitivement.(63)

Cognac et Armagnac

Le cognac est une eau de vie, l'eau de vie est obtenue après distillation de raisins donnant alors une boisson forte en degré d'alcool. Le cognac est produit en région de Cognac en Charente, il possède une appellation d'origine contrôlée. Le cognac est issu d'un assemblage de plusieurs eaux de vie d'âges différents et de différents cépages. Les cognacs sont issus de cépages blancs comme l'Ugni blanc (le plus répandu et représentant 92% des vignobles), la Folle blanche, le Sémillon, le Montils ou le Folignan.

Pour fabriquer du cognac et justifier de cette appellation, il faut effectuer une double distillation. Cette double distillation est réalisée par la succession de deux étapes de chauffe. La première chauffe consiste à distiller le vin pour obtenir le « bouillis », la deuxième distillation permet d'obtenir le produit final : l'eau de vie de cognac. L'eau de vie est ensuite vieillie en fût de chêne plusieurs années. Après vieillissement vient l'assemblage, c'est le processus de mélange des différentes eaux de vie afin d'obtenir un produit final équilibré et de qualité supérieure.

L'armagnac est aussi une eau de vie issue du raisin et du vin. L'armagnac est produit dans la région armagnac, il a un goût plus robuste et rustique que le cognac qui lui est plus délicat. La vraie différence entre le cognac et l'armagnac reste le lieu de production et les types de cépages qui peuvent varier légèrement, le procédé de fabrication reste le même.(64)

Autres boissons alcoolisées issues du raisin

Le pisco est un spiritueux péruvien ou chilien, élaboré à partir de raisins fermentés en alambic en cuivre. Il est ensuite vieilli ou embouteillé directement. Il est souvent utilisé pour les préparations de cocktails comme le Pisco Sour.(65)

Le Vinho Verde ou « vin vert » est un vin portugais jeune et frais légèrement pétillant. Il est produit à partir de cépages locaux et fermenté à basse température pour préserver sa fraîcheur. Il est souvent embouteillé jeune pour conserver son caractère vif. Les principaux cépages sont : le Loureiro, le Trajadura, l'Arinto ou l'Alvarinho, chacun de ces cépages apportent une note caractéristique plus ou moins florale avec des notes d'agrumes plus ou moins prononcées.(66)

Le Lambrusco est un vin pétillant rouge ou rosé d'origine italienne, plus précisément majoritairement de la région d'Emilie-Romagne en Italie. Son nom vient de la famille des cépages utilisés : cépages Lambrusco ou Lambrusca. Il est apprécié pour ses arômes fruités et sa légère effervescence. Il est fermenté en cuves sous pression pour obtenir son caractère pétillant. Il peut être produit dans différents styles, sec ou doux, selon le niveau de sucre résiduel.(67)

Le Porto est un vin fortifié produit dans la région de Douro au Portugal. Il est souvent sucré et vieilli en fûts avant d'être mis en bouteille. Pour les vins porto on retrouve 5 cépages rouges comme le Touriga nacional et jusqu'à 8 cépages pour les portos blancs.(68)

IV.3.2. Fermentation et élevage

La fermentation et l'élevage sont des processus indispensables et complémentaires pour l'obtention d'un vin de qualité. Le moût est d'abord fermenté puis vieilli avant d'être mis en bouteilles.

IV.3.2.1. La fermentation du vin

La fermentation est le processus par lequel le sucre du moût est transformé en alcool sous l'action des levures et des bactéries. Ainsi, il existe deux types de fermentations complémentaires, la fermentation alcoolique ou levurienne et la fermentation malolactique ou bactérienne.

Fermentation alcoolique

La fermentation alcoolique débute lorsque les températures de la cuve sont optimales (environ 12°C), ainsi les levures présentes dans l'air ou la peau du raisin transforment les sucres présents dans le moût en alcool. Lors de la fermentation, de nombreux composés se forment comme le gaz carbonique, les acides (succinique et acétique), des esters et bien d'autres. Pour une fermentation optimale, il faut contrôler la température des cuves. Au-delà de 35°C les bactéries sont tuées, la fermentation est alors suspendue. Si la température des cuves est trop basse, les levures réduisent leur activité ce qui entraîne une diminution du taux d'alcool final. Lorsque les levures convertissent tous les sucres en alcool, la fermentation alcoolique prend fin. La fermentation dure en général 2 à 3 semaines. À cette étape le vin est encore âpre et trouble dû à la présence de lies ou dépôts de fermentation. Les dépôts de fermentation sont composés de levures mortes et de particules de raisins présentes dans le fond et en surface.(69,70)

La fermentation malolactique

L'acide malique est présent en grande quantité en fin de fermentation alcoolique. Cet acide est à l'origine du goût âpre du vin à cette étape. Afin d'équilibrer l'acidité du vin, une deuxième fermentation dite malolactique est nécessaire. À la différence de la fermentation alcoolique, ce sont les bactéries qui agissent en convertissant l'acide malique en acide lactique qui est à l'origine d'un goût lacté. Pour que cette étape se réalise, il faut que la température des cuves soit d'environ 20°C : la deuxième fermentation peut alors commencer et dure environ 20 jours. En fin de fermentation, le viticulteur a le choix de presser le raisin après fermentation afin d'obtenir un vin de presse ou de récupérer le vin qui s'écoule sans pression appelé vin de goutte. Le vin de presse est plus riche en tanins et il peut être mélangé ou non au vin de goutte pour une nouvelle fermentation.

Au final, lorsque la fermentation est terminée, le vin est filtré, traité au dioxyde de soufre puis vieilli en bouteille (on dit alors qu'il est élevé) dans des fûts ou cuves avant d'être conditionné.(69,70)

IV.3.2.2. L'élevage

L'élevage est la phase de maturation du vin, c'est à ce moment que le vin acquiert ses différents arômes et sa subtilité avant sa mise en bouteille. L'élevage est généralement fait en cuves ou barriques, cependant il existe une multitude de contenants pour l'élevage du vin. La

durée varie selon le type de vin : vin blanc, vin rouge ou vin de garde. L'élevage est donc l'étape entre la fin de fermentation et la mise en bouteille, elle dure généralement de quelques semaines à plusieurs mois.

Avant d'être maturé, le vin obtenu en fin de fermentation est mis au propre. Les résidus de levures, de bactéries mortes et les dépôts de raisins s'accumulent au fond des cuves et en surface. Ces résidus sont appelés lies : lies grossières au fond de la cuve et lies fines en surface. Il est possible de conserver les lies fines pour un élevage sur lies car elles apportent aux vins des arômes de beurre et d'amande ainsi qu'une certaine rondeur. Pour séparer les lies, le vin est soutiré : c'est le processus de transfert du vin vers un récipient propre en éliminant les dépôts. Une fois que le vin est mis au propre, les sulfites sont ajoutés afin d'éviter la contamination par les bactéries jusqu'à la mise en bouteille. Commence ensuite l'étape d'élevage.(71)

L'élevage en cuve

L'élevage en cuve consiste à faire vieillir le vin dans des cuves en acier inoxydable, c'est le type d'élevage le plus utilisé. L'élevage en cuve permet de préserver la fraîcheur et les arômes fruités jusqu'à la mise en bouteille. L'élevage en cuve permet de contrôler avec précision la température de fermentation, il est souvent utilisé pour la confection de beaujolais nouveau car ce dernier nécessite un élevage rapide est une mise au propre avant sa mise en bouteille. Les cuves en inox sont facilement nettoyables donc plus appréciées par les viticulteurs. Les cuves inox sont utilisées pour la confection des vins non boisés, même si l'ajout de copeaux de chêne est possible pour que le boisage soit plus rapide et moins onéreux.(71)

L'élevage en fût

L'élevage en fût ou l'élevage en barrique consiste à faire vieillir le vin dans des fûts de chêne. Le fût de chêne permet l'oxygénation du vin car il a une paroi poreuse, l'oxygénation lente du vin va permettre de diminuer l'astringence due à la présence de tanins. Les tanins et les composés aromatiques du bois vont se dissoudre dans le vin et lui apporter une structure et une saveur unique. Le chauffage du bois lors de l'élevage ou « chauffe » consiste à chauffer légèrement l'intérieur des fûts de chênes afin de libérer les composés aromatiques du bois. Une chauffe plus ou moins longue apportera des touches de coco, de vanille, d'épices et/ou de caramel.(71)

Les autres types d'élevage

Il existe une multitude d'autres types d'élevages, par exemple l'élevage en amphore qui consiste à faire vieillir le vin dans des jarres d'argiles. Il existe également l'élevage en bouteille où le vin vieillit directement dans son conditionnement final. Cette technique est plus contrôlée et permet d'obtenir un vin plus raffiné qui vieillit lentement. Il est aussi possible d'élever un vin sous l'eau. En effet, les conditions spécifiques comme : la pression, l'absence de lumière, l'absence d'oxygène, l'agitation de l'eau et l'hygrométrie élevée rendent l'élevage unique. Une fois que le vin à fini son élevage en fût ou en cuve, il est conditionné dans des bouteilles. Au cours de cette deuxième période d'élevage, le vin va continuer de développer ses arômes et sa subtilité.(71)

IV.4. Conditionnement

Le conditionnement est l'étape finale où le vin est mis en bouteille. La bouteille de vin doit être correctement scellée afin de garantir une qualité de préservation jusqu'à sa consommation.

L'étape de l'étiquetage est aussi importante : elle permet de fournir toutes les informations aux consommateurs et de garantir la traçabilité du vin.

IV.4.1. Le bouchage

Le bouchage est l'étape cruciale, il a un impact direct sur la conservation et le vieillissement du vin. Lors de la mise en bouteille, le vin doit être protégé de toute contamination extérieure mais surtout protégé de l'oxydation. Pour cela, il est scellé par un bouchon ; il existe différents types de bouchons pour le bouchage des bouteilles de vins. Les plus utilisés sont les bouchons en liège naturel. D'autres bouchons peuvent être utilisés comme les bouchons synthétiques ou les capsules à vis.(72)

Le bouchon en liège

Le bouchon en liège est largement utilisé en France ; près de 90% des bouteilles sont bouchées avec des bouchons en liège. Historiquement, le liège est utilisé depuis l'antiquité où il servait déjà à boucher les amphores de vin. Le Portugal est le principal pays producteur de bouchons en liège dans le monde.(72)

Les bouchons en lièges sont obtenus à partir de l'écorce du chêne liège, l'écorce est récoltée sans détériorer l'arbre puis transformée en bouchon après des étapes de découpes et de traitements. Il faut compter une dizaine d'années avant d'obtenir une écorce suffisante à sa récolte. Les bouchons en lièges sont poreux, ils favorisent l'oxygénation du vin et les échanges avec l'extérieur. Pour garantir un vieillissement optimal, les bouteilles doivent être couchées afin de garder le bouchon humide et donc de limiter une oxydation trop importante pouvant altérer la qualité du vin. Le bouchon en liège est un matériau naturel et donc écologique. Son seul désavantage est le risque de contamination par le trichloroanisole ou TCA qui est à l'origine du goût bouchonné.(72)

Le bouchon synthétique

Les bouchons synthétiques sont fabriqués à partir de matériaux synthétiques (polymères et plastiques) couplés, ou non, à du liège. L'absence de liège permet d'éviter la contamination par le TCA et donc le goût bouchonné. Les bouchons synthétiques sont très élastiques et permettent un bouchage bien hermétique. Les bouchons synthétiques sont réservés aux vins destinés à être consommés dans les deux ans. Les vins de garde ont besoin d'une légère oxydation qui est alors garantie par les bouchons en lièges.(73)

Les capsules à vis

Les capsules à vis ou bouchons à vis, sont des dispositifs fermants constitués d'un bouchon en métal avec une vis intégrée et d'un capuchon métallique se vissant au goulot. Tout comme les bouchons synthétiques, la contamination au TCA est impossible. Paradoxalement, les bouchons à vis peuvent être utilisés pour des vins de haute qualité. Certaines capsules peuvent moduler les échanges gazeux et permettre aux vins de vieillir à la perfection. Cependant, l'utilisation des bouchons à vis en Europe est limitée aux vins bas de gammes à conservation courte ou à des utilisations festives chez les jeunes. Chacun de ces types de bouchage à ses avantages et inconvénients, il revient à chacun de choisir le type de bouchage qui lui convient.(73)

IV.4.2. L'étiquetage

L'étiquetage des bouteilles de vins est une opération obligatoire, elle permet de fournir toutes les informations nécessaires au consommateur. Les différentes informations retrouvées sur les étiquettes des vins sont :

- Le millésime : il indique l'année de récolte des raisins utilisés pour la confection du vin. Il faut que 85% des raisins soient récoltés à cette date pour que cette information soit admise.

- la provenance : cette information est obligatoire, elle indique le pays de récolte et de transformation du raisin. Elle est indiquée sur l'avant de la bouteille ou à l'arrière et correspond à la mention « produit en ... ».

- Le nom du producteur ou de l'exploitant désignant la personne ou l'entreprise qui a produit le vin. Différents termes sont retrouvés sur les étiquettes comme « château » ou « cru » pour les détenteurs d'une appellation d'origine contrôlée (AOC), « domaine » ou « abbaye » qui sont, quant à eux, utilisés en toute liberté.

- L'embouteillage est une information obligatoire qui doit apparaître sur les étiquettes, repérable par la mention « mis en bouteille par ... » ou « mis en bouteille au château/domaine... ». L'étiquette indique aussi les informations de l'embouteilleur (nom et adresse).

- Les distinctions et médailles sont des reconnaissances attribuées à des vins de qualités qui sont retrouvées sur les étiquettes de vins. Les distinctions courantes comme « médailles d'or », « médailles d'argent » et « médailles de bronze » sont décernées lors de concours viticoles et peuvent aider le consommateur à choisir son vin.

- Les vins d'appellation d'origine protégée (AOP) doivent obligatoirement faire apparaître leur appellation sur l'étiquette. C'est un label qui garantit que le vin a été produit localement avec un savoir-faire reconnu.

- Les autres mentions obligatoires comprennent : le numéro de lot, la présence d'allergène par la mention « contient des... », le volume nominal indiquant le volume présent dans la bouteille, la catégorie de vin (rouge, blanc, pétillant...), les messages sanitaires (pictogramme femme enceinte) et le pourcentage d'alcool.

À partir du 8 décembre 2023, la liste des ingrédients et la déclaration nutritionnelle devront apparaître obligatoirement sur les étiquettes. Cette obligation concerne donc tous les vins produits et étiquetés après le 8 décembre 2023.(74,75)

V. Analyse et composition du moût de raisin et du vin

V.1. Les sucres du raisin et alcool du vin

Les sucres sont très présents dans le raisin, ils fournissent de l'énergie et contribuent à son goût sucré. Dans le processus de fermentation, les sucres naturels du raisin sont transformés en alcool, les sucres et alcools sont des composés importants du moût et du vin.

V.1.1. Les sucres

Les sucres sont surtout présents dans le moût mais peuvent aussi se retrouver sous forme résiduelle dans le vin. Les principaux sucres retrouvés dans le raisin sont le fructose et le glucose.

V.1.1.1. Les sucres du raisin

Le raisin est un des fruits les plus sucrés, avec une teneur pouvant dépasser les 300 g/L. Généralement, pour les raisins de table, la teneur en sucre est d'environ 150 g/L. Les sucres sont formés grâce au processus de photosynthèse. Pendant la photosynthèse, les plantes utilisent la lumière du soleil pour convertir le dioxyde de carbone et l'eau en glucose (sucre) et oxygène. Ce processus se déroule dans les chloroplastes des cellules végétales. Le glucose ainsi produit est utilisé par la plante comme source d'énergie pour sa croissance et son développement. La synthèse des sucres dépend de plusieurs facteurs : la physiologie des feuilles (état, taille et âge) et l'ensoleillement (directement lié à la photosynthèse).

Les deux principaux sucres retrouvés dans le raisin sont : le fructose et le glucose (Figures 19 et 20) (76,77). Ils sont présents en quantité égale dans le fruit. D'autres sucres comme le saccharose sont aussi présents en moindre quantité.(78)

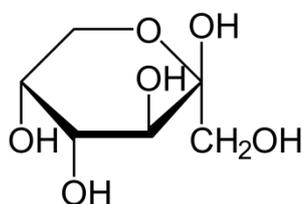


Figure 19 : Structure chimique du fructose (projection de Haworth) (76)

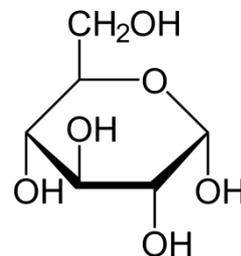


Figure 20 : Structure chimique du glucose (projection de Haworth) (77)

V.1.1.2. Propriétés des sucres

La forte concentration en glucides du raisin lui confère un fort pouvoir calorifique et énergétique. Il est l'un des fruits les plus appréciés pour son goût et sa teneur en sucre. Le raisin a des propriétés gustatives mais aussi œnologiques. Les sucres sont utiles dans le processus de fabrication du vin. Les sucres sont très solubles dans l'eau et certains sont dits fermentescibles permettant ainsi la fermentation. Au cours de la fermentation, les sucres sont transformés par les bactéries et levures en alcools et acides. Le glucose et le fructose tout comme le maltose sont des sucres simples réducteurs ; réducteurs car ils sont donateurs d'électrons dans les réactions d'oxydoréduction. En effet, ils possèdent une fonction aldéhyde (C=O) qui est dite oxydable, oxydable car ils subissent des réactions d'oxydation. Le glucose et le fructose sont des sucres qui dévient la lumière polarisée. Grâce à leur structure, il est possible de suivre leur taux de sucre au cours de la fermentation. Le glucose est dextrogyre

et le fructose lévogyre .Le type de vin est déterminé en mesurant le taux de sucre résiduel (glucose et fructose qu'il reste en fin de fermentation) : sec, demi-sec, moelleux ou liquoreux.(79)

V.1.2. Les alcools dans le vin

Le vin contient principalement de l'éthanol, c'est l'alcool de référence des boissons alcoolisées. D'autres alcools peuvent se retrouver dans le vin à des concentrations très faibles, comme le méthanol, le glycérol et d'autres polyols comme le sorbitol. L'ensemble de ces molécules vont contribuer à la fois au goût mais aussi à la texture caractéristique de chaque vin.(79)

V.1.2.1. L'éthanol

Le moût de raisin, avec le temps, va fermenter en transformant les sucres (glucose et fructose) en alcool comme l'éthanol (figure 20) autrement appelé alcool éthylique. La fermentation alcoolique est possible dans un liquide et en absence d'air. En 1815 est alors établit la première équation chimique de la fermentation alcoolique : l'équation « de Gay-Lussac » : $C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_2H_5OH + 2CO_2 + \text{ENERGIE (CHALEUR)}$. Un sucre ($C_6H_{12}O_6$) est converti en alcool (C_2H_5OH) et dioxyde de carbone (CO_2), libérant de l'énergie sous forme de chaleur.(79)

L'alcool à des propriétés œnologiques importantes. Il possède une saveur sucrée et procure une sensation de chaleur à partir d'un certain volume. Il joue un rôle dans l'équilibre entre les saveurs acides et tanniques. L'alcool est très volatil et favorise l'appréciation des composés aromatiques du vin. L'alcool est connu pour ses propriétés antiseptiques, il empêche le développement de certains microorganismes même à des doses faibles.(79)

V.1.2.2. L'alcool méthylique

Le méthanol ou alcool méthylique est un liquide incolore, miscible dans l'eau, très inflammable, toxique voire mortel à dose élevée. Il est obligatoirement présent dans un vin. En excès de méthanol, le vin perd de sa qualité et peut devenir dangereux pour la santé.

Une intoxication au méthanol se caractérise par : des nausées et vomissements, des troubles de la conscience, une somnolence, des céphalées, des troubles de la coordination... Ces signes sont apparentés à une ivresse mais à long terme cette intoxication peut créer une cécité ou même la mort.(80)

Le méthanol provient de l'hydrolyse des pectines présentes dans le moût de raisin. Sa formation n'a donc pas lieu lors de la fermentation. Cette hydrolyse est effectuée par une enzyme : la pectine méthyl estérase (EC 3.1.1.11) qui conduit à la libération de méthanol. Ainsi, le taux d'alcool méthylique dépend de la quantité de pectine initiale mais aussi du cépage. Certaines variétés de vignes sont interdites pour la confection de vin en France car le taux de méthanol présent dans le vin issu de ces cépages est trop élevé. C'est le cas pour *Vitis labrusca* et ses hybrides (l'Isabelle, le Clinton, le Noah, l'Othello, le Jacques, l'Herbemont) ; ces vignes d'origine américaine sont interdites depuis 1935. Ces cépages interdits ont une grande résistance au phylloxera et permettent une culture sans pesticide et sont toujours utilisés aujourd'hui mais uniquement comme porte greffe.(80)

L'éthanol et le méthanol ont une structure moléculaire proche, la principale différence réside dans le nombre d'atomes de carbone présents dans chacune des molécules. L'éthanol (Figure

22) (81) possède deux atomes de carbone, tandis que le méthanol (Figure 21) (82), n'en possède qu'un seul.

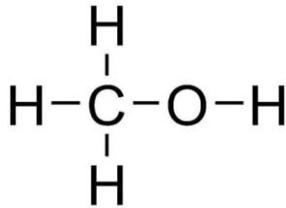


Figure 21 : Structure chimique du méthanol (82)

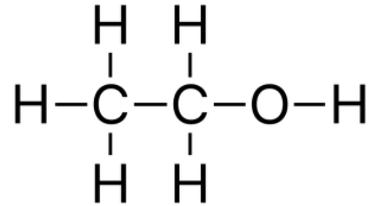


Figure 22 : Structure chimique de l'éthanol (81)

V.1.2.3. Glycérol et polyols

Le glycérol est une molécule non aromatique et volatile. Elle est synthétisée par les levures à partir des sucres non fermentés par la voie « glycéro-pyruvique ». Environ 8% des sucres sont synthétisés par cette voie. Le glycérol confère l'onctuosité et la rondeur au vin tout en lui donnant une note sucrée. D'autres polyols sont retrouvés dans le vin en plus ou moins grande quantité comme le butane-diol l'erythritol, l'arabitol, le mannitol, le sorbitol, le xylitol et le myoinositol. Certains sont produits par les levures ou les bactéries et possèdent un plus ou moins haut pouvoir sucrant.(79)

L'ajout de glycérol synthétique dans un vin de mauvaise qualité permet de le rendre plus rond et d'améliorer son arôme. Ce procédé est néanmoins interdit. En 2010 deux pharmaciens sont condamnés pour avoir écoulé de la glycérine auprès de vignerons. Les deux pharmaciens ont été jugés pour « exposition, vente ou provocation à l'emploi de produit propre à falsifier des denrées alimentaires ».(83)

V.2. Les acides

Les acides sont présents en très grand nombre dans le raisin et le vin. Dans le vin, des acides transformés sont produits par les bactéries et les levures lors de la fermentation. Les quantités et les équilibres des acides dans le raisin et le vin peuvent varier en fonction de nombreux facteurs, tels que la variété du raisin, leurs conditions de croissance (climat et la technique de culture) ainsi que le processus de vinification.

V.2.1. Les acides organiques du raisin

Trois acides principaux sont présents dans le raisin : l'acide tartrique, l'acide malique et l'acide citrique. D'autres acides sont présents en moindre quantité ou issu de la pourriture grise comme l'acide gluconique.

V.2.1.1. L'acide tartrique

L'acide tartrique (Figure 23) (84) est l'acide le plus présent dans le moût (représente 50 à 60% de l'acidité totale). C'est donc un acide naturellement présent dans le raisin. Il est aussi présent dans de nombreux fruits comme l'ananas ou la figue mais aussi dans le concombre ou la pomme de terre. C'est l'acide de référence de la vigne ; dans l'industrie cet acide est extrait à partir de coproduits de la vinification. Le terme « tartrique » vient du latin *tartrum* signifiant « dépôt », dépôt présent sur les parois des contenants des vins. Dans le raisin sa teneur est de l'ordre de 5 à 7 g/L, elle varie peu après la véraison.(85)

C'est un acide fort, il joue un rôle important dans la composante acide du vin, il donne du caractère et de la ténacité au vin. Son utilisation comme additif pour la confection de vin est autorisée dans certaines régions et est très réglementée. Dans l'alimentaire c'est un additif utilisé sous le nom « E334 » ; il est largement utilisé en boulangerie pour la confection de confiseries ou de chocolats mais aussi dans l'industrie pharmaceutique car il rentre dans la composition de certains comprimés effervescents pour traiter l'indigestion.(86)

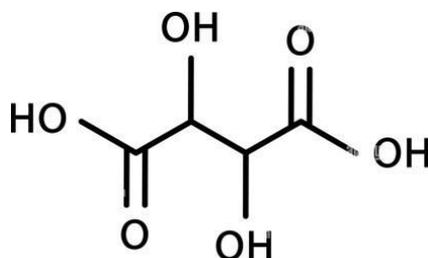


Figure 23 : Structure moléculaire de l'acide tartrique (84)

V.2.1.2. L'acide malique

L'acide malique du latin *malum* signifiant « pomme » est présent dans tous les organes de la vigne contrairement à l'acide tartrique. Cet acide est synthétisé à partir des sucres et sa concentration est maximale à la véraison et diminue à maturité du fruit pour atteindre une teneur d'environ 2 à 7 g/L (30 à 40% de l'acidité totale).(85) Il est présent naturellement dans le jus de raisin. L'acide malique (E296) peut aussi être rajouté dans le vin afin de l'acidifier et de lui apporter une note de fraîcheur. Naturellement, lorsque le moût fermente, la quantité d'acide malique diminue mais reste toujours présente. Il peut être à l'origine d'instabilité pour le vin rouge car il peut provoquer une nouvelle fermentation bactérienne. Pour éviter cette instabilité, il est nécessaire de provoquer une deuxième fermentation : la fermentation malolactique. Au cours de cette réaction (Figure 24) (87), l'acide malique, par l'action des bactéries lactiques, perd un groupement carboxyle et forme l'acide lactique et du dioxyde de carbone.(79,88)

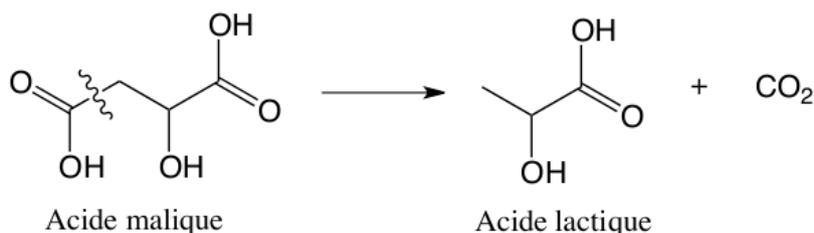


Figure 24 : Réaction lors de la fermentation malolactique (87)

V.2.1.3. L'acide citrique

L'acide citrique (Figure 25) (87) est naturellement présent dans les agrumes ; le terme citrique du latin *citrus* signifiant citron. Il donne le goût acidulé aux fruits. Autrement appelé E330, il est utilisé comme conservateur ou additif dans l'agroalimentaire.

L'acide citrique est présent en faible quantité dans le raisin (0,1 à 0,3 g/L, environ 1% de l'acidité totale) et le vin. Il est rarement utilisé dans la fabrication du vin car l'acide tartrique est généralement suffisant pour équilibrer le goût.(85) Sa teneur augmente dans le vin en cas de pourriture noble, et peut se dégrader en acide acétique : composant principal du vinaigre.(79)

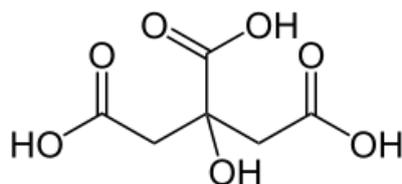


Figure 25 : Structure moléculaire de l'acide citrique (87)

V.2.1.4. Réglementation

Les vins sont de moins en moins acides : l'ajout d'acidifiants dans le vin devient donc de plus en plus courant. L'acidification du vin est autorisée mais réglementée. La réglementation sur l'ajout d'acides organiques dans le vin peut varier en fonction du pays et des réglementations spécifiques à chaque région viticole. Dans l'Union Européenne, l'ajout d'acides organiques est réglementé par le règlement (CE) n°606/2009. Le tableau 1 révèle le taux maximal d'ajout de chacun des principaux acides organiques dans le moût de raisin et le vin.(89,90)

Tableau 1 : Limite maximale pour l'ajout des principaux acides organiques dans le moût de raisin et le vin (89,90)

Acide organique	Taux maximal d'ajout dans le moût	Taux maximal d'ajout dans le vin
Acide tartrique (Dextrogyre, D+)	150 g/hL	250 g/hL
Acide malique	130 g/hL	230 g/hL
Acide lactique	180 g/hL	300 g/hL
Acide citrique	1 g/L	1 g/L

V.2.2. Les acides fermentaires

Les acides fermentaires du vin sont des acides organiques qui se forment naturellement lors du processus de fermentation du raisin. L'acide lactique, l'acide succinique et l'acide acétique sont les principaux acides fermentaires.

V.2.2.1. L'acide lactique

L'acide lactique (Figure 26) (91) est obtenu par fermentation des sucres, il est produit naturellement lors de la fermentation malolactique. Nous avons vu précédemment que lors de la fermentation malolactique, l'acide malique est transformé en acide lactique et en gaz carbonique.

Cet acide est peu présent dans le raisin. Il permet d'adoucir le vin et lui donne une texture plus crémeuse. L'acide lactique est l'acide caractéristique des produits laitiers comme le yaourt ou le fromage, il donne cette saveur aigre et peu acide. C'est un acide stable dans le vin qui ne

subit pas de transformation. Son ajout est possible, sa dose maximale autorisée est de 1,8 g/L dans le moût et 3 g/L dans le vin.(79,88)

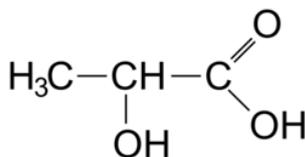


Figure 26 : Structure moléculaire de l'acide lactique (91)

V.2.2.2. L'acide succinique

L'acide succinique (Figure 27) (92) est obtenu par fermentation des sucres dans le vin. Il donne une saveur amère et salée en plus de son acidité. C'est un acide organique présent dans de nombreux aliments et boissons. Produit naturellement lors de la fermentation, il peut être ajouté au vin comme additif alimentaire. C'est un régulateur de pH, il contribue à la structure et à la saveur du vin. Cet acide a des propriétés antioxydantes. Il est aussi produit naturellement dans le corps humain et intervient dans le métabolisme cellulaire. Il est largement utilisé dans l'industrie alimentaire comme additif (E363) mais aussi pour la réalisation de produits plastifiants plus durables ou de pièces automobiles. En médecine et cosmétique, l'acide succinique entre dans la composition de médicaments pour les rendre plus solubles, mais aussi dans la composition de parfums ou d'emballages cosmétiques.(79,92)

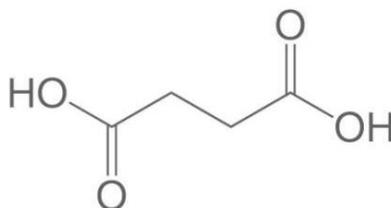


Figure 27 : Structure moléculaire de l'acide succinique (92)

V.2.2.3. L'acide acétique

L'acide acétique (Figure 28) (93) est un acide présent dans le vin ; il se forme à partir de l'éthanol au contact de l'oxygène de l'air, ce qui entraîne la conversion de l'éthanol en acide acétique par les bactéries acétiques, notamment par *Acetobacter aceti*. La réaction chimique de la conversion d'alcool en acide acétique est présentée par la Figure 29.(94) Lorsque la concentration d'acide acétique est trop importante, à partir de 130-150 mg/L, le vin est dit « piqué », c'est la piqure acétique. Cette détérioration se caractérise par un voile trouble en surface du vin. L'acide acétique en faible quantité donne de la saveur et de la complexité au vin par son caractère acidulé. Des concentrations élevées en acide acétique sont à l'origine d'une oxydation excessive ou d'une contamination bactérienne. Les seuls traitements possibles contre la piqure acétique sont la bonne hygiène du matériel et des contenants, la filtration et la pasteurisation rapide du vin. L'acide acétique est le composant majoritaire du vinaigre. C'est un acide largement utilisé comme désinfectant, conservateur ou dans le domaine médical pour traiter les verrues.(79,94)

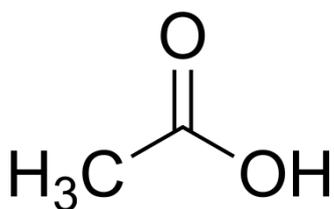


Figure 28 : Structure moléculaire de l'acide acétique (93)



Figure 29 : Conversion de l'alcool en acide acétique par les bactéries acétiques en présence d'oxygène (94)

V.3. Azote et composés azotés

L'azote se retrouve sous plusieurs formes, l'azote du sol est sous forme d'ions ammonium NH_4^+ ou nitrates NO_3^- . Ces deux formes sont absorbées par les racines de la vigne et participent à sa croissance. Dans le moût, l'azote se retrouve sous forme de composés organiques, tels que les acides aminés et les peptides qui sont essentiels pour la fermentation et la formation des arômes du vin.

V.3.1. L'azote dans le sol

L'azote est un composé important pour la croissance et la vitalité de la vigne. La vigne puise ses ressources en azote dans le sol ; le taux d'azote dans le sol affecte la croissance de la plante et la quantité de raisin produit. Une carence entraîne une croissance ralentie, et donc, une faible production et une qualité médiocre du raisin. A l'inverse, un apport excessif en azote entraîne une croissance des feuilles et des tiges plus importantes réduisant la qualité et la quantité de raisins produits. L'azote est apporté naturellement mais aussi par le biais d'engrais rajoutés dans les sols afin de garantir une croissance et une production optimale. Il faut environ une teneur de l'ordre de 20 à 70 kg d'azote par hectare de vigne et par an pour un effet optimal suivant la variété de vigne.(79,95)

V.3.2. L'azote minéral

Dans le fruit, l'azote est sous forme minérale ou organique, sa teneur varie selon le stade de maturation du fruit. L'azote dans le fruit est alors utilisé par les levures pour leur croissance mais aussi pour la fermentation du moût de raisin. Le taux d'azote total dans le moût de raisin est très variable (de 0,1 à 1 g/L), cet azote est majoritairement sous forme d'azote minéral : l'azote ammoniacal, qui représente jusqu'à 80% de l'azote total du fruit (son taux chute à la maturation et lors de la fermentation), les 20% restants sont sous forme d'azote nitrique et nitreux. Il est possible d'ajouter de l'azote dans le moût. En effet, les teneurs en azote peuvent diminuer en cas de surmaturation ou en cas de sécheresse importante. Ces substances sont indispensables pour les bactéries et les levures lors de la fermentation. Lorsque le taux d'azote n'est pas suffisant, l'utilisation d'activateurs de fermentation contenant des substrats azotés peuvent être utilisés. La réglementation européenne limite l'utilisation de ces substrats à dose maximale de 100g/hL.(79,96)

D'autres composés azotés importants sont présents dans le vin et contribuent à sa qualité gustative, sa bonne couleur et sa stabilité. Les composés azotés les plus importants retrouvés dans le moût et le vin sont : les acides aminés, les peptides et les protéines.

V.3.3. Les acides aminés

Des acides aminés sont retrouvés dans le moût ; à l'état libre, ils permettent d'alimenter les levures lors de la vinification et se retrouvent ensuite dans le vin. Dans le jus de raisin une vingtaine d'acides aminés sont présents naturellement, ils correspondent à 20-30% des composés azotés du moût. Les plus importants sont l'arginine (environ 600 mg/L) et la proline (environ 1300 mg/L) qui représentent environ 50% des acides aminés totaux. D'autres acides aminés sont retrouvés en plus faible quantité : la glutamine, asparagine, la serine et l'alanine. Tous ces acides aminés jouent un rôle dans la qualité du vin, même si leur présence peut varier en fonction de nombreux facteurs comme le cépage, le climat, le sol et la méthode de vinification. L'acide glutamique et l'acide aspartique peuvent aider à tonifier le goût du vin. L'alanine elle, améliore la saveur et la texture du vin.(79,97)

V.3.4. Les peptides

Les peptides sont de petits enchainements de quelques à plusieurs centaines d'acides aminés. Ils sont utilisés par les bactéries et jouent un rôle dans l'oxydation du moût.

V.4. Les enzymes

Les enzymes sont omniprésentes dans les organismes vivants. Il en existe des centaines dans le raisin et le vin. Les enzymes sont des protéines qui vont accélérer les réactions chimiques et, donc, la vinification. En présence d'un substrat, à concentration et conditions physico-chimiques optimales, elles forment un ou plusieurs produits.

Chaque enzyme est spécifique d'un type de réaction (hydrolyse, décarboxylation ou oxydation) et d'un ou plusieurs substrats. Il se forme, alors, un complexe enzyme-substrat catalysant une réaction et donnant un produit.

Dans le vin, plusieurs catégories d'enzymes sont produites par les levures et bactéries :

Les enzymes pectolytiques, aussi appelées pectinases (EC 3.2.1.15) regroupant les pectinolyases (EC 4.2.2.10), les pectines-méthylestérases (EC 3.1.1.11) et les polygalacturonases (EC 3.2.1.15). Elles sont responsables de la dégradation des pectines. Les enzymes cellulolytiques, aussi appelées cellulases (EC 3.2.1.4), elles sont responsables de la dégradation de la cellulose présent dans les parois cellulaire. Les enzymes protéolytiques : les protéases (EC 3.4.21) qui dégradent les protéines en acides aminés qui sont à l'origine du goût et de l'arôme du vin. Les enzymes glucidolytiques : l'amylase (EC 3.2.1.1) qui dégrade les glucides. Elle est importante pour la production d'alcool dans le vin. En effet, elle dégrade les sucres complexes comme l'amidon et les sucres simples comme le glucose et le fructose pour produire ensuite de l'éthanol.(79)

L'activité des enzymes endogènes, naturellement présentes dans le raisin, est malheureusement insuffisante pour la production de vin à grande échelle ainsi que des vins de qualité. Elles sont importantes dans les différentes étapes de transformation, stabilisation et vieillissement du vin.(79,98)

Dans l'industrie, certaines enzymes sont issues de bactéries ou de champignons, en œnologie les enzymes d'intérêt sont principalement issues des champignons des genres *Aspergillus* et *Trichoderma*. Les champignons sont utilisés pour produire des enzymes qui aident à clarifier le vin et à améliorer sa stabilité. Elles aident, ainsi, à décomposer certaines protéines ou polysaccharides qui nuisent à la qualité du vin.(79,99)

V.5. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des molécules possédant un ou plusieurs noyaux phénoliques. C'est une famille très importante qui est à l'origine de composés fortement

réactifs, colorés et odorants. Les composés phénoliques participent aux propriétés organoleptiques du vin comme l'astringence et l'amertume ; ils ont des propriétés antioxydantes puissantes. Dans le raisin, ils sont principalement présents dans la peau et les pépins. Leur concentration est variable selon le cépage, ils sont aussi retrouvés dans le vin.(79) Les principaux composés phénoliques du raisin sont décrit par l'annexe 1.(100)

V.5.1. Les flavonoïdes

V.5.1.1. Les anthocyanes

Les anthocyanes sont des molécules responsables de la couleur du raisin et du vin allant du rouge au bleu. Ils sont principalement présents dans la peau du raisin. Leurs types et concentrations dépendent de nombreux facteurs comme : le cépage, les méthodes de cultures, le climat et l'âge du vin.

Ils sont bénéfiques pour la santé, ils ont des propriétés antioxydantes et sont retrouvés principalement dans le vin rouge.

Une quinzaine d'anthocyanes différentes sont retrouvées dans le raisin, les principales sont : la malvidine, la delphinidine, la cyanidine et la pétonidine. La malvidine est la plus présente dans le raisin et le vin rouge. La malvidine est aussi présente dans les fruits colorés comme la mûre ou la myrtille.(79)

V.5.1.2. Les flavonols

Ce sont des pigments jaunes surtout retrouvés dans la peau du raisin (noir ou blanc). Comme les anthocyanes, ils sont antioxydants et leur concentration dépend aussi de nombreux facteurs. Les principaux retrouvés dans le raisin et le vin sont : la quercétine, le kaempférol et la myricétine.(79)

V.5.1.3. Les tanins (flavanols)

Les tanins sont des polymères polyphénoliques, ils réagissent avec des protéines ou des polysaccharides afin de les rendre stables et imputrescibles. Les tanins sont présents dans tous les végétaux, en plus ou moins grande quantité. Les tanins sont classés en deux groupes principaux : les tanins condensés et les tanins hydrolysables.(79)

Les tanins condensés

Aussi appelés tanins catéchines, les tannins condensés sont formés à partir de flavan-3-ols comme la catéchine et l'épicatéchine. Ce sont des complexes (monomères, dimères, oligomères ou polymères) formés de flavan-3-ols ou de catéchines et épicatechines formant, alors, des oligomères proanthocyanidiques. Ces tannins sont à l'origine de l'astringence du vin et de son aspect rugueux.(79)

Les tanins hydrolysables

Aussi appelés ellagotannins, les tanins hydrolysables comprennent les gallotannins et les ellagitanins. Ces tanins, après hydrolyse acide, libèrent des acides galliques et ellagiques. Ces tanins sont plus présents dans le vin blanc que dans le vin rouge contrairement aux tanins condensés. Ils sont plus facilement dégradables dans le vin et sont moins complexes que les tanins condensés.(79)

V.5.2. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont naturellement présents dans le raisin et le vin, ils sont à l'origine de la saveur et la couleur du raisin et du vin. Ils sont majoritairement retrouvés dans les vins

rouges car les raisins rouges sont fermentés avec leur peau contrairement au vin blanc. Il existe deux groupes d'acides phénoliques : les acides benzoliques et les acides cinnamiques. Les principaux acides benzoïques sont : l'acide salicylique, l'acide vanillique, l'acide syringique, l'acide galique, l'acide protocatéchique, l'acide gentisique et l'acide p-hydroxybenzoïque. Les acides cinnamiques comprennent : l'acide caféique, férulique, caféique et coumarinique-p.(79,101)

V.5.3. Les stilbènes

Le resvératrol est le stilbène le plus retrouvé dans le raisin et le vin. Les isomères trans- et cis-resvératrol sont majoritaires et d'autres dérivés sont retrouvés comme les trans- et cis-picéïdes qui sont produits par la vigne à la suite d'attaques fongiques.

La resvératrol est un puissant antioxydant et anti-inflammatoire. De nombreuses études que nous verrons dans une autre partie portent sur son intérêt dans certaines pathologies comme le cancer et la maladie d'Alzheimer ainsi que sur ses avantages pour la santé cardiovasculaire et d'autres pathologies.(79)

V.6. Les composés aromatiques et arômes

Les composés aromatiques du raisin et du vin sont nombreux, leurs concentrations et leurs types varient en fonction de nombreux facteurs comme le cépage, le terroir, le climat ainsi que les techniques de culture et de vinification. Chaque variété de raisin et de vin a une composition aromatique unique qui contribue à sa saveur et son caractère.

Quelques exemples de composés aromatiques importants retrouvés dans le raisin et le vin : les thiols (4-MMP ou 4-méthyl-4-mercaptopentan-2-one), les terpènes (linalol, géraniol, nérol), certains acides (acides acétique et malique), les alcools (éthanol), les phénols (eugénol et guaiacol), les aldéhydes, les esters, les cétones et certains acides gras (acides octanoïque et décanoïque).

Les arômes sont classés en plusieurs catégories : les arômes primaires (variétaux), les arômes secondaires (fermentaire) et les arômes d'élevage.(79)

V.6.1. Les arômes primaires ou variétaux

Les arômes variétaux sont spécifiques à chaque cépage. Ces arômes sont influencés par la variété et le terroir comme le muscat ou le gewurztraminer qui sont des cépages très aromatiques et caractéristiques.

Dans le fruit, sont retrouvés des terpènes libres responsables du goût du raisin comme : le linalol, le nérol, le géraniol, le citronellol ou le terpineol. Chacun de ces composés seront à l'origine d'un arôme spécifique. Le terpinéol donne un arôme de muguet. Le nérol et le géraniol donnent un arôme de rose.

Des précurseurs d'arômes non odorants sont aussi retrouvés, comme les caroténoïdes (carotène, lutéine). Après extraction du moût, ces molécules se transforment en composés volatiles odorants qui seront caractéristiques de l'arôme du vin.

Les thiols sont des composés volatiles retrouvés dans le raisin, ce sont des composés soufrés dérivés de l'alcool. Ils peuvent être notés R-SH avec R représentant un alcool. Les thiols sont des molécules très réactives et odorantes ; elles sont principalement retrouvées dans le chou ou les œufs pourris. Certains thiols sont à l'origine d'arômes agréables présents dans le raisin et le vin. Les thiols les plus retrouvés dans le raisin et le vin sont ceux appartenant à la famille des 4-MMP (4-mercapto-4-méthylpentan-2-one) et des 3-MH (3-mercaptohexanol). Ces thiols sont associés aux arômes de fruits exotiques comme le pamplemousse. Ils sont très importants dans le vin blanc, ils participent aux caractères aromatiques et à sa fraîcheur.(79)

Les pyrazines sont des composés retrouvés dans le raisin ou naturellement formés lors de la vinification. La principale pyrazine est la 2-méthoxy-3-isobutylpyrazine (IBMP) elle est associée à des arômes de poivron vert, de fumé ou d'herbes vertes. Les pyrazines sont surtout retrouvées dans les vins issus d'un raisin mal mûrit. Elles peuvent apporter de la complexité à un vin rouge mais, aussi, lui donner un goût herbacé désagréable.(79)

V.6.2. Les arômes secondaires ou fermentaires

Les alcools

En plus de l'alcool, de nombreux composés volatils aromatiques sont formés à partir de la fermentation alcoolique comme des alcools secondaires (aussi appelés alcools supérieurs). Ce sont des molécules qui possèdent plus de 2 atomes de carbone comme l'éthanol qui contribue aux arômes de fruits et qui procure une sensation de chaud. Ils sont retrouvés en faible quantité dans le vin et sont plus présents dans les eaux de vie. Les principaux alcools sont : le propan-1-ol qui donne des arômes de solvants ou de vernis à ongle, le 2-méthyl-1-propanol qui donne des arômes de malt et le 3-méthyl-1-butanol donnant des arômes de banane ou de fruits tropicaux, le 2-phényléthanol donnant des arômes de rose.(79)

Les acides

Les acides succinique, acétique et lactique sont les principaux acides fermentaires intervenant dans la saveur du vin. L'acide lactique donne une sensation de rondeur et dégage un arôme de lait fermenté, l'acide succinique donne une note de poivre et de fruits tropicaux et l'acide acétique contribue à l'arôme de vinaigre.

D'autres acides non issus de la fermentation sont présents comme l'acide lactique, qui contribue à la sensation de douceur en bouche et l'acide malique qui donne un arôme de pomme ou de fruits ainsi que l'acide tartrique donnant des saveurs citronnées.(79,102)

Les esters

Les esters sont des molécules qui se forment lorsque des acides organiques réagissent avec des alcools. Ils se forment pendant la fermentation par l'action des bactéries mais, aussi, durant le vieillissement du vin. Cette réaction est appelée « estérification ». L'acide est neutralisé par l'alcool formant alors de l'acétate d'éthyl. L'acétate d'éthyl est l'ester le plus retrouvé dans toutes les boissons fermentées et il contribue grandement à leurs arômes. Les différents esters formés vont contribuer à la complexité aromatique des vins donnant des arômes allant du vinaigre éventé aux goûts de fruits : de prune ou d'ananas.(103,104)

Les composés soufrés

Une formation importante de composés soufrés est observée durant la fermentation. Ils se forment à partir des composants soufrés du raisin mais, aussi, à partir des pesticides. Ce sont des composés volatils qui sont majoritairement retrouvés dans les gaz émis dans les cuves ; une petite partie est retrouvée dans le vin. Il existe de nombreux composés soufrés dans le vin, ils sont à l'origine d'une multitude d'arômes. Certains rappellent des arômes d'œuf pourri ou de caoutchouc brûlé et, d'autres, rappellent des arômes plus doux de fruits ou de noisettes grillées.(79,105)

V.6.3. Les arômes tertiaires ou d'élevages

L'élevage du vin est la phase où le vin gagne en maturité. Cette étape a lieu juste après la fermentation. Le vin reste dans une cuve afin d'être « mis au propre » et de récupérer les débris du raisin. Le vigneron pompe le vin et élimine la pellicule du fond de la cuve.

Le vin est ensuite conditionné en cuve, en fût de chêne, en amphore ou en bouteille afin d'être élevé. Durant toute cette phase de maturité, des arômes complexes se développent. De nombreux phénomènes chimiques se produisent que ce soit lors de techniques d'élevages à l'air libre ou dans des contenants plus ou moins poreux comme dans des barriques ou à l'abri de l'air dans des cuves fermées ou des bouteilles.

Dans les barriques, il y a un apport exogène issu du bois, même si cette technique de conservation est moins utilisée de nos jours où l'utilisation de cuves métalliques ou de bouteilles est privilégiée. Les arômes issus du bois sont variables selon le type de bois et les techniques de chauffages et de brûlage utilisés lors de la fabrication des fûts. Les fûts en chêne sont, aujourd'hui, les plus utilisés pour la conservation du vin, ils participent à leurs caractères boisés et épicés.

De nombreux composés volatiles issus du bois sont retrouvés dans le vin. Par exemple, la vanilline qui donne une saveur de vanille, l'eugénol qui donne un arôme de clou de girofle ou encore le gaiacol donnant un arôme fumé au vin.

Le bouquet du vin correspond à l'ensemble des arômes qui vont se développer pendant l'élevage. Cette maturation va permettre de libérer des notes fruitées et de fraîcheur mais aussi de nouveaux arômes dits « animaux » de cuir ou de sang ainsi que des arômes « terreux » d'humus ou de sciure.(71,106)

V.7. Les composés étrangers

Le vin est, à la base, un produit transformé ou élaboré. Naturellement il évolue vers le vinaigre. Aujourd'hui, de nombreux composés exogènes sont retrouvés dans le vin, issus d'ajouts volontaires ou non. L'ajout volontaire est plus ou moins réglementé afin d'éviter la production de vins artificiels issus de mauvais cépages ou de raisins altérés. Les composés étrangers peuvent aussi être issus de la « contamination du vignoble » par l'utilisation de pesticides ou par l'environnement (pollution urbaine par exemple).

V.7.1. Les pesticides

Les pesticides sont largement utilisés dans la culture du raisin. Depuis l'apparition de nombreuses maladies au cours des siècles derniers, comme le mildiou ou la phylloxéra, l'utilisation des pesticides est devenue indispensable. Cependant, leur utilisation n'est pas sans danger pour le consommateur.

L'utilisation des pesticides est très réglementée, l'autorité européenne de sécurité des aliments fixe pour chaque pesticide une limite maximale de résidus ou LMR en mg par litre ou kilogramme et une dose journalière admissible pour le consommateur ou DJA qui correspond donc à la dose de résidus que peut ingérer un individu en fonction de son poids, sans risque pour sa santé.

Depuis le 1^{er} septembre 2008, l'Union Européenne a supprimé plus de la moitié des produits phytosanitaires autorisés. En effet, des études récentes montrent le caractère cancérigène de nombreuses molécules même à des taux faibles.(107)

La vigne subit entre 5 et 20 traitements par an, car elle a une période de sensibilité aux parasites très longue. Les pesticides utilisés sont uniquement à visée préventive, et concernent surtout les fongicides, les herbicides et les insecticides. Paradoxalement, la

majorité des vignobles sont dans l'obligation légale de lutter contre certains parasites afin d'éviter la contamination d'autres vignobles.(108)

Ainsi, des pesticides sont retrouvés dans le vin à l'état de trace, que ce soient des fongicides, des herbicides ou des insecticides. Leur utilisation est vaste et variée, elle dépend des régions viticoles et des maladies ou parasites qui y sont présents.

L'utilisation de certains herbicides en viticulture subit depuis ces dernières années certains changements, notamment concernant le glyphosate. Depuis le 16 septembre 2021, l'utilisation de spécialités à base de glyphosate est limitée à 2160 g par hectare sur des terrains non accessibles par des machines (pentes ou cailloux) et 450 g par hectare pour les terrains accessibles. De plus, l'utilisation du glyphosate est interdite dans les inters-rangs de vignes. La commission européenne prolonge sa période d'approbation jusqu'au 15 décembre 2023.(109)

Le glyphosate est potentiellement dangereux pour la santé humaine. Les risques associés à son utilisation comprennent : les problèmes de fertilité, les malformations congénitales, les cancers, les troubles respiratoires et neurologiques. Les taux retrouvés dans le raisin de cuve sont très inférieurs à la dose journalière admissible, ils sont donc théoriquement sans danger.(110)

V.7.2. Les produits œnologiques

Les produits œnologiques sont utilisés pour améliorer la qualité du vin, ils sont ajoutés dans les vins et leur utilisation est autorisée à doses limitées. Ils sont généralement présents naturellement dans le vin et réagissent pour former d'autres molécules d'intérêt pour l'aspect et le goût du vin. Il existe de nombreux produits œnologiques qui comprennent : les enzymes, les bactéries lactiques, les nutriments pour les levures, les tanins, les protéines, les acides organiques, les sulfites, les sels minéraux et des produits modulateurs d'acidité.

Les produits œnologiques les plus connus et les plus utilisés sont probablement les sulfites. Les sulfites sont naturellement présents dans le vin et sont produits par les levures. Ils peuvent également être ajoutés en tant que conservateur pour empêcher les bactéries et les levures de croître et donc d'altérer la qualité du vin. De nombreux produits sulfiteux sont utilisés aujourd'hui, comme : le soufre, le dioxyde de soufre et les métabisulfites et bisulfites de potassium. L'élément le plus utilisé et le plus retrouvé en œnologie reste le dioxyde de soufre (SO₂). (111,112)

Il faut différencier le soufre combiné et le soufre libre. En effet le soufre naturel endogène et le soufre ajouté sont dissous ou transformés lors de la vinification. Ils se combinent à d'autres molécules, le SO₂ est alors sous forme combinée. L'éthanal, par exemple, sous forme combinée au SO₂ ne libère pas son arôme naturel de pomme. Une petite partie reste sous forme libre et c'est sous cette forme que les sulfites ont une action antioxydante. Le SO₂ ajouté lors de l'embouteillage restera sous forme libre et conservera son activité.(111,112)

En pratique l'utilisation du soufre se fait à 4 étapes : lors de la vendange afin d'éviter l'oxydation du moût par les levures sauvages, lors du foulage (éclatement mécanique du raisin) afin d'éviter la fermentation par les levures sauvages (le viticulteur sélectionne des levures cultivées résistantes au soufre), lors de la fermentation (le plus souvent en fin de fermentation) afin d'éviter une fermentation malolactique et lors de la mise en bouteille pour éviter les phénomènes d'oxydation.(111,112)

Un excès de soufre peut entraîner des répercussions sur le goût du vin ; le soufre donnera un goût d'allumette brûlée caractéristique. Certaines personnes sensibles au soufre peuvent ressentir des symptômes comme des maux de tête ou des difficultés respiratoires après ingestion.

L'utilisation de sulfite peut être limitée, mais cela demande des conditions de production optimales et de bonnes conditions d'hygiène. Des alternatives au soufre peuvent être utilisées, comme l'utilisation d'acide ascorbiques (vitamine C), qui est cependant moins efficace. La réglementation sur l'utilisation des sulfites dans le vin reste floue. La législation impose uniquement d'indiquer la présence de sulfite à partir de 10 mg/L. D'une manière générale, l'utilisation de produits œnologiques est très controversée, la plupart des produits utilisés dans l'élaboration des vins sont soit « détruits » ou « transformés » après la filtration, ou tout simplement naturellement présents dans le vin. Il est donc très difficile de savoir si leur présence est naturelle ou non.(111,112)

V.7.3. Autres composés étrangers

Une multitude d'autres composés peuvent se retrouver dans le moût ou le vin, leurs origines peuvent être très variées.

La contamination par les contenants est possible tout au long du processus de fabrication du moût et du vin. En effet, ils peuvent être mis en contact avec divers contaminants comme les matériaux issus des cuves, le bois des barriques ou certaines peintures de revêtement alimentaires mais aussi certains champignons, pourritures ou traces de corrosions issues de cuves mal entretenues. Les produits de nettoyage qui sont utilisés en œnologie peuvent être retrouvés dans le vin.

Certains composés peuvent être libérés par le bouchon, à l'origine de la fameuse expression du vin « bouchonné ». Un vin bouchonné est un vin contaminé par l'odeur du bouchon en liège dû à la présence de TCA ou 2,4,6-trichloroanisole. Le TCA est formé par la présence de champignons du genre *Trichoderma* dans le liège du bouchon. Ces champignons vont réagir avec des chlorures présents dans certains agents de blanchiment des bouchons et former du TCA. Le TCA est sans danger pour la santé, il sera uniquement à l'origine d'un goût de carton mouillé et d'une odeur de moisi ou de cave humide. Le TCA peut contaminer tout un lot de bouchons et infecter une cave entière, rendant les vins difficilement appréciables. Les vignerons utilisent de moins en moins de bouchons traités aux chlorures afin de pallier à ce problème, l'utilisation de bouchons en plastiques peut aussi être une alternative.(113)

V.8. Composition nutritionnelle du raisin et du vin

La composition nutritionnelle du raisin et du vin évolue tout au long de sa maturation, elle est complexe et peut varier suivant le cépage ou les méthodes de cultures et de vinifications. Les compositions nutritionnelles sont décrites par les tableaux 2 et 3.

Le constituant majeur du raisin et du vin reste l'eau, elle sert de solvants pour les composés volatiles et les sucres lors de la fermentation. Dans le moût, la teneur en eau est de l'ordre de 70 à 80% ; elle varie peu tout au long du processus de vinification. Une teneur en eau plus importante peut être retrouvée pour les vins secs peu alcoolisés.

Le raisin et le vin contiennent des vitamines, essentiellement du groupe B et de l'acide ascorbique (vitamine C). L'acide ascorbique est la vitamine la plus abondante dans le moût mais elle est rapidement dégradée par l'oxydation. De manière générale la teneur en vitamine diminue au fil du temps, lors de l'exposition à l'air, des traitements mécaniques et de la fermentation. Les protéides et les lipides sont peu représentés dans le raisin et le vin, comme dans la majorité des fruits. Les pépins de raisin contiennent des lipides sous forme d'acides gras insaturés, une fraction peut se retrouver dans le moût ou le vin après traitement mécanique.

Concernant les glucides, ils sont très présents au niveau du fruit ; le raisin est un fruit très sucré et très calorique. La teneur en glucides diminue lors de la fermentation car les sucres

sont utilisés pour la formation d'alcool. Les fibres sont retrouvées uniquement dans le fruit avant filtration. Des minéraux sont retrouvés dans le raisin et le vin. Dans le raisin, le minéral le plus abondant est le potassium ; associé à un faible taux de sodium il lui confère des propriétés diurétiques intéressantes. La teneur en minéraux varie peu après la fermentation, certains minéraux provenant des peaux et des pépins peuvent se libérer pendant la fermentation, comme le potassium, le calcium, le magnésium ou le fer.(114,115)

Tableau 2 : Composition nutritionnelle du raisin (115)

	Pour 100 g
Energie	70 à 80 Kcal
Glucides	15 à 20 g
Protides	Traces
Lipides	Traces (13 à 20% de lipides dans les pépins)
Fibres	0,5 à 1g
Les minéraux	
Calcium	20 mg
Magnésium	7 mg
Phosphore	22 mg
Potassium	250 mg
Fer	0,4 mg
Soufre	8 mg
Sodium	2 mg
Chlore	2 mg
Autres : cuivre, zinc, manganèse, nickel, cobalt, chrome, fluor	< 1 mg
Les vitamines	
Vitamine C (acide ascorbique)	4 mg
Vitamines B (B1, B2, B3, B5, B6, B9)	< 1 mg chacune
Vitamines E	< 1 mg

Tableau 3 : Composition nutritionnelle du vin rouge (114)

	Pour 100 g
Énergie	85 à 90 Kcal
Glucides	2 à 3 g
Protides	Traces
Lipides	Traces
Les minéraux	
Calcium	8 mg
Magnésium	12 mg
Phosphore	22 mg
Potassium	120 mg
Fer	0,4 mg
Sodium	4 mg
Autres : zinc, cuivre, manganèse...	< 1 mg
Les vitamines	
Vitamine C (acide ascorbique)	< 1 mg
Vitamines B (B1, B2, B3, B5, B6, B9)	< 1 mg chacune

VI. Etudes sur les bienfaits d'un composant majeur du raisin et du vin : le resvératrol

VI.1. Le resvératrol : rappel structurel, origine...

Le resvératrol est décrit par la Figure 30 (116). La Figure décrit les formules développées de la forme *cis*- et *trans*-resvératrol. Le resvératrol est naturellement présent dans de nombreux végétaux. En effet il peut être extrait de 70 plantes. Il est naturellement présent dans l'alimentation, notamment dans les arachides, les pistaches, le chocolat et, en moindre quantité, dans les myrtilles et la canneberge. Le resvératrol est historiquement lié aux extraits de raisins dont la peau en est particulièrement riche. Ainsi, le resvératrol est retrouvé en quantité importante dans le vin rouge, car il fermente avec la peau. Les teneurs en resvératrol dans le vin blanc sont de l'ordre de 0,13 mg/L pour la forme *trans*- et 0,06 mg/L pour la forme *cis*-. Dans le vin rouge, le cépage Pinot noir a une concentration en resvératrol plus importante, de l'ordre de $5,4 \pm 1,2$ mg/L.(117) Le resvératrol est une phytoalexine naturelle. Le terme phytoalexine désigne un composé chimiquement produit par les plantes en réponse à une infection, à des blessures ou à tout autre type de stress. Cette phytoalexine est notamment sécrétée en réponse aux attaques bactériennes ou fongiques à l'origine de maladies comme la « pourriture grise » induite par *Botrytis cinerea*.(118) Le resvératrol est pour la première fois isolé en 1940 à partir des racines de l'hellébore blanc (*Veratrum album*), il est extrait pour la première fois en 1963 à partir de la renouée du japon (*Polygonum cuspidatum*).(119) Le resvératrol est un stilbène appartenant à la grande famille des polyphénols. Il existe sous deux formes d'isomères : la forme *cis*-, instable et non disponible sous forme synthétique et la forme *trans*- avec une grande stabilité mais se convertissant sous forme *cis*- sous l'action des UV, de la chaleur ou d'un pH élevé. Les études et recherches se sont largement concentrées sur l'isomère *trans*-.(116)

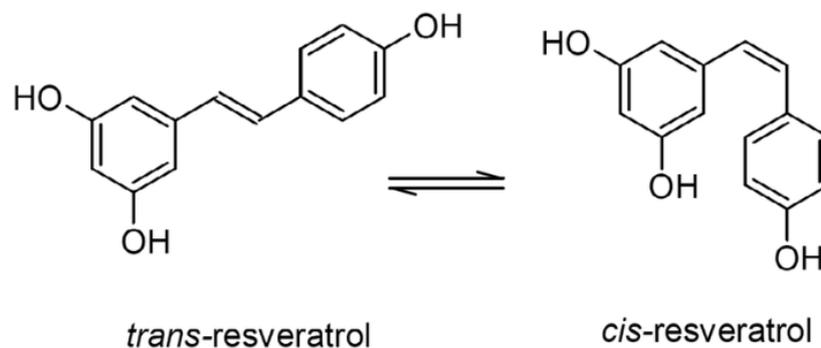


Figure 30 : Formules développées du *trans*-resvératrol et *cis*-resvératrol (116)

Le resvératrol possède de nombreux bienfaits pour la santé : renforcement de l'immunité, ralentissement des processus de vieillissement, effet anti-obésité, actions spécifiques sur diverses maladies comme le diabète, la neurodégénérescence et les maladies cardiovasculaires. De plus, des recherches approfondies (*in vitro* et *in vivo*) sur son efficacité dans le traitement du cancer et sa prévention seront décrites dans les parties suivantes. Avec ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antitumorales, le resvératrol semble être une molécule intéressante en tant qu'agent complémentaire des chimiothérapies conventionnelles.(118)

VI.2. Resvératrol et cardio protection : le french paradox

VI.2.1. Les bienfaits du jus de raisin dans l'athérosclérose

La consommation de raisins est associée à des effets cardioprotecteurs. Elle est corrélée à un faible taux de mortalité et de morbidité cardiovasculaire. Les maladies cardiovasculaires regroupent de nombreuses pathologies vasculaires ou cardiaques comme : les anévrysmes, l'infarctus du myocarde, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, les valvulopathies, l'insuffisance cardiaque, les phlébites, l'embolie pulmonaire, les artériopathies oblitérantes, l'amylose cardiaque, l'angor ou l'insuffisance cardiaque.(120)

Le raisin contient de nombreux composés cardio protecteurs comme : des phénols, des acides phénoliques, des stilbènes, des proanthocyanes et des anthocyanes, des flavonoïdes, du resvératrol et des caroténoïdes. Certains de ces composés possèdent différentes bioactivités, le resvératrol, par exemple, est un puissant agent cardioprotecteur mais possède aussi des effets antioxydants, anti-inflammatoires et hypolipidémiants.(121)

Le développement des maladies cardiovasculaires est fortement lié au développement de l'athérosclérose. Il est important de décrire la pathogenèse de l'athérosclérose avant de comprendre l'activité et les sites d'action des composés phénoliques, comme le resvératrol, dans les maladies cardiovasculaires.

VI.2.1.1. Rappel sur l'athérosclérose

L'athérosclérose est la cause fondamentale de la plupart des maladies cardiovasculaires ; il s'agit d'une maladie d'origine lipidique qui entraîne la formation de plaques au niveau de la lumière des artères. Ces plaques sont composées de lipides, de cellules inflammatoires, de tissus conjonctifs et musculaires. L'athérosclérose peut toucher n'importe quelle artère de moyen à grand calibre : artères coronaires, cérébrales, aortique, artères des membres ou carotidiennes. Les vaisseaux sanguins sont constitués de trois couches principales : l'*intima* qui forme la lumière des vaisseaux, elle est constituée d'une fine couche de cellules endothéliales, l'espace sous endothélial étant le site de rétention de particules et d'initiation de l'athérosclérose. Le *média* étant la couche la plus épaisse et l'*adventice* qui est la couche composée de tissus conjonctifs.(122) L'athérosclérose, à toutes les étapes de sa formation, est caractérisée par une réponse inflammatoire à la suite d'une lésion de l'*intima*. Le développement de l'athérosclérose commence par la rétention d'apolipoprotéines (ApoB) dans les vaisseaux sanguins. Les apolipoprotéines (ApoB), ou apoprotéines, sont des protéines présentes dans le sang qui jouent un rôle crucial dans le métabolisme des lipides. Elles sont essentielles pour le transport des lipides, tels que les triglycérides et le cholestérol.(123) Le développement de l'athérosclérose est caractérisé par l'inflammation de l'intima et le recrutement de protéines inflammatoires telles que les cytokines. Ce processus est accompagné de l'angiogenèse dans l'adventice et l'intima (formation de nouveaux vaisseaux sanguins pour nourrir la plaque), ainsi que du développement de la plaque, de la calcification et de la fibrose. Cette évolution peut conduire à une rupture de la plaque et au rétrécissement de la lumière artérielle, provoquant un événement ischémique tel qu'une crise cardiaque ou un infarctus.(122)

La plaque d'athérome possède un noyau « lipidique » ou « nécrotique » riche en lipides. Ces lipides regroupent les lipoprotéines, comme le cholestérol. Ce noyau est recouvert d'une couche fibreuse, plus ou moins épaisse, composée de cellules musculaires lisses et de fibres de collagène permettant de stabiliser la plaque. De nombreuses cellules immunitaires sont retrouvées dans la plaque : les monocytes, les lymphocytes T et les mastocytes ; ces cellules sont sous formes activées et produisent des cytokines, des protéases, des molécules pro-

thrombotiques et des substances vasoactives qui seront impliquées dans l'inflammation et le dysfonctionnement des fonctions vasculaires. À terme, la formation de la plaque d'athérome, initialement induite par un dysfonctionnement endothélial, sera à l'origine d'un rétrécissement de la lumière avec la production d'un thrombus et donc le dysfonctionnement circulatoire du cœur et du cerveau.(124)

L'ApoB100 (apolipoprotéines) est une protéine présente dans le sang, cette protéine est essentielle pour le transport du cholestérol LDL (Low-Density Lipoprotein) ou « mauvais cholestérol ». Lorsque la concentration d'ApoB100 est élevée, cela peut contribuer à l'accumulation du cholestérol LDL dans les vaisseaux sanguins et donc à la formation de la plaque. Au niveau de l'*intima*, l'oxydation de certaines protéines accumulées comme le LDL déclenche une réponse inflammatoire et favorise la formation de la plaque. Le raisin contient des composés phénoliques aux propriétés antioxydantes qui peuvent aider à neutraliser les radicaux libres et réduire les réactions oxydatives des lipoprotéines au niveau de l'*intima*. Le polyphénol le plus connu impliqué dans les mécanismes oxydatifs et anti-oxydatifs est le resvératrol.(124)

Les dommages oxydatifs peuvent altérer les lipoprotéines de basse densité (LDL), les rendant plus susceptibles d'être piégées par des récepteurs spécifiques présents sur la surface des cellules, appelés récepteurs de reconnaissance des lipoprotéines oxydées. Une fois piégées, les cellules peuvent internaliser les LDL oxydés par endocytose. Cette internalisation permet aux cellules de traiter et d'éliminer les LDL oxydés, contribuant ainsi à limiter les dommages oxydatifs et à protéger contre le développement de l'athérosclérose. C'est un processus de régulation métabolique des lipides visant à éviter les dommages causés par les LDL oxydés (accumulation de plaques d'athéromes par des phénomènes inflammatoires et immunitaires). Lorsque la concentration en LDL oxydés est trop importante, les récepteurs piègeurs se retrouvent saturés, le LDL oxydé s'accumule dans les parois des vaisseaux et contribue à la formation de la plaque. Ainsi, tous les antioxydants peuvent empêcher la formation de LDL oxydé, nous verrons l'exemple du resvératrol dans les parties suivantes.(124)

VI.2.1.2. Les bienfaits du jus de raisin dans l'agrégation plaquettaire

Une étude (125) montre l'activité du jus de raisin sur l'agrégation plaquettaire. En effet, le jus de raisin inhibe de façon significative l'agrégation plaquettaire en comparaison avec le jus d'orange ou de pamplemousse. Le vin rouge et le raisin contiennent de nombreux polyphénols différents : les flavonoïdes (flavonols, flavanones, flavan-3-ols, flavones et anthocyanes) et les non-flavonoïdes (phénols simples, acides phénoliques et stilbènes). Les flavonoïdes sont associés à une réduction de l'agrégation plaquettaire et à une diminution du taux de maladies cardiovasculaires. Les polyphénols présents dans les agrumes n'ont pas les mêmes propriétés et n'auront pas la même puissance antioxydante que ceux, présents dans les raisins. Les raisins contiennent des flavonoïdes de type quercétine, kaempférol et myricétine qui sont des inhibiteurs connus de l'agrégation plaquettaire. Alors que le jus d'orange et de pamplemousse contiennent moins de quercétine mais possèdent des composés phénoliques de type naringine, lutéoline et des glucosides d'apigénine.(126) Cette étude (125) a donc évalué si le jus de raisin pris régulièrement réduirait l'activité plaquettaire *in vivo* en comparaison avec la prise de jus d'orange ou de pamplemousse. Cette étude croisée randomisée a porté sur 10 sujets sains humains, 5 hommes et 5 femmes âgés de 26 à 58 ans consommant 5 à 7,5 mL/kg de jus de raisin noir, de jus d'orange ou de jus de pamplemousse sur une durée de 7 à 10 jours. Le résultat est sans équivoque, consommer du jus de raisin noir sur une semaine, réduit l'agrégation plaquettaire de 77%. La consommation de jus

d'orange ou de pamplemousse n'a eu aucun effet sur l'agrégation. La concentration en polyphénols totale du jus de raisin est trois fois supérieure à celle du jus d'orange ou de pamplemousse. Ainsi, l'effet antiagrégant des polyphénols du raisin permet de diminuer le risque de complication cardiovasculaire lié à l'agrégation plaquettaire tel que l'infarctus du myocarde.(125)

Le resvératrol est le polyphénol de référence dans les troubles cardiovasculaires mais aussi dans diverses maladies où le stress oxydatif joue un rôle important (maladies neuro dégénératives, cancer, diabète, inflammation...). Le resvératrol est très largement étudié ; son étude a débuté avec l'observation du « french paradox » qui décrit l'amélioration des résultats cardiovasculaires des français malgré un régime gras. Les parties suivantes seront dédiées au resvératrol et aux cibles moléculaires de celui-ci dans le phénomène d'athérosclérose et dans diverses pathologies.

VI.2.2. Le « french paradox »

Le terme « french paradox » apparaît dans les années 80-90 à la suite de données épidémiologiques montrant la faible incidence des maladies cardiovasculaires chez les français malgré une alimentation riche en acides gras saturés.(127) Cette différence pourrait s'expliquer, d'après les chercheurs, par une consommation modérée de vin qui est alors observable chez de nombreux français. Depuis, des milliers d'études se sont portées sur ce sujet, certaines allant à l'encontre de ce principe où la consommation de vin en excès conduit à un risque accru de développer des maladies cardiovasculaires.(128) Le resvératrol est principalement retrouvé dans la peau des raisins rouges, mais aussi dans les mûres, les canneberges et les arachides. Ainsi, c'est dans le vin rouge que le resvératrol se trouve en grande quantité ($5,4 \pm 1,2$ mg/L) (112), car le processus de fabrication du vin rouge fait intervenir la peau du raisin. Le resvératrol est un stilbène retrouvé sous deux isoformes (cis- et trans-) ; l'isomère trans- étant sa forme naturelle.(119)

VI.2.3. Mécanismes d'actions moléculaires du resvératrol dans l'athérosclérose

Le mécanisme d'action du resvératrol est largement étudié, notamment dans la pathogenèse des maladies cardiovasculaires et pour son rôle d'antioxydant. Dans notre corps, les radicaux libres sont des atomes ou molécules qui ont un électron non apparié, ces molécules sont très réactives car elles cherchent à stabiliser leur configuration en capturant un électron d'une autre molécule, en le partageant ou en en perdant un pour former une liaison chimique. Ils sont produits naturellement ou proviennent de sources externes (tabagisme, pollution, rayon UV). Les radicaux libres peuvent endommager les cellules, contribuant, alors, au vieillissement ou au développement de maladies comme le cancer. Les radicaux libres comprennent les espèces réactives (ER) : les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERN). Les ERO sont des molécules très réactives qui comprennent des espèces telles que les radicaux hydroxyles ($\cdot\text{OH}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et les ions superoxydes ($\cdot\text{O}_2^-$) les ERN comprennent les oxydes nitriques ($\cdot\text{NO}$) et les peroxydinitrites ($\cdot\text{ONOO}\cdot$). Concernant leur origine, les espèces réactives de l'oxygène sont converties entre elles par plusieurs mécanismes. La formation des superoxydes peut se produire de manière non enzymatique ou enzymatique, cette dernière impliquant la superoxyde dismutase qui convertit les superoxydes en peroxyde d'hydrogène. De plus, de nombreuses autres enzymes présentes dans la membrane ou le cytosol catalysent la formation d'espèces réactives de l'oxygène comme la NADPH oxydase (EC 1.6.3.1), la xanthine oxydase (EC 1.17.3.2) ou la cyclooxygénase (EC 1.14.99.1).(129)

La Figure 31 (130) illustre le mécanisme d'action du resvératrol au niveau de la paroi des vaisseaux, où sont observés les mécanismes de production du $\cdot\text{NO}$. D'autres mécanismes sont impliqués dans la production de la plaque d'athérome, comme la formation des cellules spumeuses à partir des espèces réactives de l'oxygène et du LDL oxydé.

Concernant le $\cdot\text{NO}$ (espèce réactive de l'azote), il est produit par l'Oxyde Nitrique Synthase endothéliale (e-NOS : EC 1.14.13.39) au niveau des cellules endothéliales. Dans cette réaction, la L-arginine est utilisée comme substrat, l'e-NOS activé convertit la L-arginine en $\cdot\text{NO}$ et citrulline. L'oxyde nitrique ($\cdot\text{NO}$) n'est pas toxique à des niveaux physiologiques normaux, il joue un rôle important dans la régulation de la pression sanguine en favorisant la vasodilatation des vaisseaux sanguins. Le resvératrol stimule directement l'expression ou l'activité de l'enzyme e-NOS responsable de la production de NO. Le resvératrol comme tous les autres antioxydants, inhibe la formation de LDL oxydé par les espèces réactives de l'oxygène. Le resvératrol inhibe la production des ERO, qui sont produites au niveau endothélial par différentes voies, l'une des principales voies est la production par l'enzyme NADPH oxydase, présente dans les cellules endothéliales. Lorsque les cellules endothéliales sont stimulées, cette enzyme produit des radicaux libres comme les superoxydes ou les espèces réactives de l'oxygène comme le peroxyde d'hydrogène. L'enzyme NADPH oxydase est aussi présente au niveau musculaire.(130)

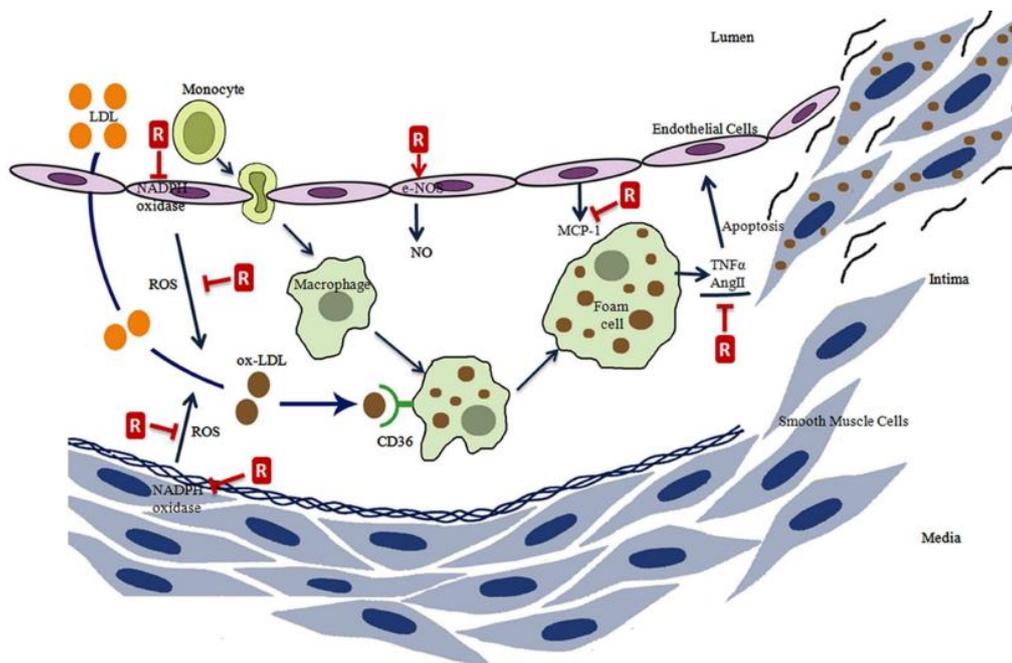


Figure 31 : Les effets du resvératrol sur le processus d'athérosclérose (130)

Au cours de l'athérosclérose, les monocytes phagocytaires se transforment en macrophage après pénétration dans l'espace sous endothélial. Les lipoprotéines à basse densité (LDL) sont modifiées par oxydation sous l'effet des ERO produites par la NADPH oxydase, ces LDL oxydées (LDL-ox) sont endocytés par les macrophages qui se retrouvent chargés de gouttelettes lipidiques riches en esters de cholestérols. Les récepteurs CD36 sont les protéines de surface des macrophages, ils jouent un rôle clé dans la reconnaissance et l'endocytose des LDL-ox. Les macrophages chargés de gouttelettes deviendront des cellules spumeuses, leur donnant un aspect mousseux. Les cellules spumeuses sont souvent

associées à l'athérosclérose. Finalement, les artères se durcissent et rétrécissent en raison de l'accumulation de plaques lipidiques dans l'*intima*. Ainsi l'hypercholestérolémie et les ERO sont impliqués dans le développement de l'athérosclérose.(130)

Le resvératrol peut aussi intervenir au niveau des protéines de la membrane, telle que la MCP-1 ou Monocyte Chemoattractant Protein-1. Les MCP-1 sont produites dans les parois des vaisseaux sanguins et attirent les monocytes vers les sites inflammatoires des artères. Ainsi, le cycle de formation de la plaque recommence avec l'entrée des monocytes, la formation des macrophages et des cellules spumeuses. Le resvératrol inhibe donc la MCP-1 et donc le recrutement des monocytes et la formation des cellules spumeuses et, finalement, la formation de la plaque. Le Facteur de Nécrose Tumorale alpha ou TNF alpha joue un rôle important en contribuant à l'inflammation chronique présente dans les plaques lipidiques des artères. Il peut activer les cellules endothéliales et les macrophages, favorisant, ainsi, l'adhésion des monocytes aux parois des vaisseaux sanguins et leur transformation en cellules spumeuses.(130) Le TNF alpha est considéré comme un médiateur clé de l'inflammation dans l'athérosclérose. Le resvératrol est capable d'inhiber son expression, et donc, l'inflammation chronique et la formation de la plaque. L'apoptose, ou mort cellulaire programmée, au niveau des cellules endothéliales peut être induite par divers facteurs, dont l'angiotensine II, une hormone vasoconstrictrice impliquée dans la régulation de la pression artérielle. Le resvératrol bloque l'expression et la liaison de l'angiotensine II et donc l'apoptose. L'apoptose des cellules endothéliales peut affaiblir la barrière protectrice de l'endothélium et donc favoriser la formation de la plaque.(130)

VI.3. Resvératrol et cancer

Le resvératrol peut influencer d'importants mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la genèse des cancers. Ainsi, il inhibe l'activité des protéines impliquées dans les voies de transduction du signal. Ces protéines regroupent : les protéines kinases, la protéine activatrice (AP-1) et la NFκB (Facteur Nucléaire kappa B). Les protéines kinases sont des enzymes jouant un rôle clé dans la régulation des voies de signalisation cellulaire ; elles jouent le rôle d'interrupteur moléculaire en transmettant les signaux extracellulaires à l'intérieur des cellules. Les protéines kinases sont impliquées dans de nombreux processus tels que la croissance, la division cellulaire, la différenciation et la survie cellulaire et donc l'apoptose. L'AP-1 (Activator Protein-1) joue un rôle important dans la transduction du signal en réponse à des stimuli, tels que les facteurs de croissance, les cytokines et le stress cellulaire. La NFκB joue un rôle essentiel dans la régulation de la réponse inflammatoire et immunitaire, elle est activée en réponse à un stimulus tel que les cytokines pro-inflammatoires, les infections ou le stress cellulaire. La NFκB est sous forme inactivée dans le cytoplasme ; une fois activée elle se déplace dans le noyau cellulaire et se lie à l'ADN pour réguler l'expression de nombreux gènes impliqués dans l'inflammation, l'immunité et la survie cellulaire.(130)

La Figure 32 (130) illustre l'influence du resvératrol dans la transduction du signal et l'apoptose. L'EGF ou Epidermal Growth Factor est un facteur de croissance qui joue un rôle important dans la transduction du signal. Lorsque l'EGF se lie à son récepteur EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), cela déclenche une cascade chimique à l'intérieur des cellules conduisant à l'activation de protéines kinases, y compris ERK1 (Extracellular Signal-Regulated Kinase 1) et ERK2 (Extracellular Signal-Regulated Kinase 2) qui transmettent le signal à d'autres protéines et régulent, ainsi, divers processus cellulaires tels que la croissance, la différenciation, la survie et la prolifération cellulaire. D'autres voies d'activation ERK1 et ERK2 sont décrites ; lorsque les œstrogènes se lient à ER (Estrogen Receptor), cela déclenche une cascade de signalisations qui modifie l'expression des gènes et influence les

processus biologiques tels que la croissance, la différenciation et la prolifération cellulaire. Ainsi, ERK1 et ERK2 sont activés en réponse à divers stimuli et peuvent réguler divers processus cellulaires importants. Les protéines kinases ERK1 et ERK2 peuvent interagir et s'inhiber mutuellement, dans certaines conditions, permettant, ainsi, de maintenir un équilibre délicat dans les voies de signalisation cellulaire. ERK1 et ERK2 peuvent jouer un rôle complexe dans la régulation de la prolifération cellulaire. Leur activation peut stimuler la prolifération cellulaire tandis que, dans d'autres contextes, ils peuvent également être impliqués dans l'inhibition de la prolifération cellulaire. La fonction d'ERK1 et d'ERK2 dépend des signaux environnants et des voies de signalisation spécifiques activées dans la cellule.(130)

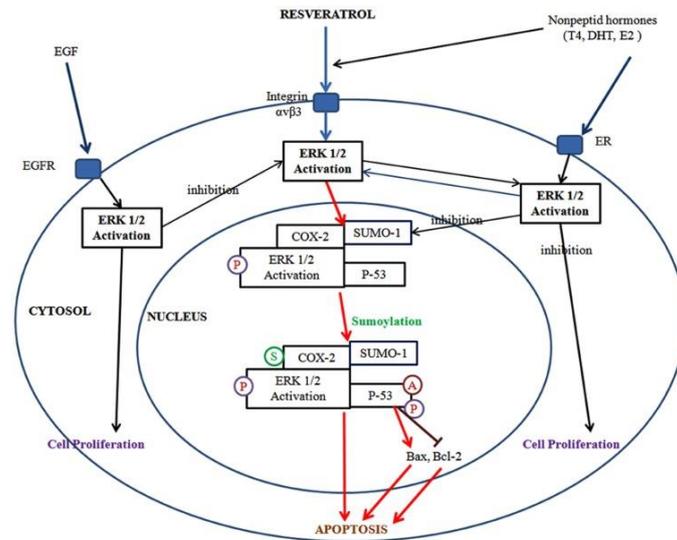


Figure 32 : Mécanisme du resvératrol dans la carcinogénèse (130)

À la surface des cellules cancéreuses, le resvératrol se lie à l'intégrine $\alpha v \beta 3$ (alphaVbeta3) et active ERK1 et ERK2. Dans cette même voie, le resvératrol induit l'expression de la COX-2 (cyclooxygénase-2) également régulé par ERK1 et ERK2. Après sa synthèse COX-2 est associée à SUMO-1 (Small Ubiquitin-like Modifier 1) et ERK1 et ERK 2 sont phosphorylées et deviennent activées. Le complexe se déplace vers le noyau et se lie à P53 (protéine de suppression de tumeur P53). Dans le noyau, la COX-2 est sumoylée, la P53 est phosphorylée et acétylée. Le complexe COX-2 et P53 se lie aux promoteurs des gènes sensibles à P53 et initie la transcription. L'activation de ERK1 et de ERK2 et la prolifération cellulaire peuvent être favorisées par la liaison de l'hormone thyroïdienne T4 et de la dihydrotestostérone (DHT) à des sites discrets de l'intégrine. L'œstrogène (E2) se lie au récepteur des œstrogènes (ER) de surface. Lorsque EGF se lie au récepteur EGFR, le complexe ERK1 et ERK2 est activé mais cette voie d'activation inhibe directement la voie d'activation ERK1 et ERK2 induite par le resvératrol.(130)

Ainsi, le resvératrol permet l'activation de la transduction du signal et, à terme, conduit à l'apoptose des cellules. L'apoptose correspond à la mort cellulaire. L'inhibition de l'apoptose conduit à la prolifération incontrôlée de cellules pouvant entraîner l'apparition de cancers ou de maladies auto-immunes. L'apoptose est le mécanisme de défense physiologique contre le cancer en permettant l'élimination des cellules anormales. Les cellules tumorales peuvent acquérir une résistance à l'apoptose en surexprimant les protéines anti-apoptotiques telles

que les Bcl-2 ou en régulant négativement les protéines pro-apoptotiques tel que les Bax. L'expression de Bax et Bcl-2 est régulée par P53. Le resvératrol peut favoriser l'apoptose en augmentant l'activité de Bax, la protéine pro-apoptotique, et en réduisant l'activité de Bcl-2, la protéine anti-apoptotique. Ainsi, le resvératrol a un effet inhibiteur sur de nombreux cancers : cancers hormonodépendants, cancers du sang, cancers hépatiques, cancers du pancréas, cancers digestifs....(130)

VI.3.1. Resvératrol et cancers hormono dépendants

Le resvératrol est considéré comme un phytoestrogène, du fait de sa ressemblance structurale avec le diéthylstilbestérol, mais aussi avec les SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator). Les SERM sont des molécules qui agissent en se liant aux récepteurs d'œstrogènes dans le corps. Les SERM peuvent avoir des effets oestrogéniques ou anti-oestrogéniques selon le tissu cible. Par exemple, le tamoxifène est un SERM utilisé dans le traitement du cancer du sein ; le tamoxifène exerce un effet anti-œstrogène par inhibition de la liaison de l'œstradiol avec ses récepteurs et, par ailleurs, il possède un effet oestrogénique sur plusieurs tissus tels que l'endomètre, les os (le tamoxifène aide à prévenir la perte osseuse et maintenir la densité osseuse) et les lipides sanguins (diminution du LDL cholestérol). L'absorption de SERM est donc bénéfique pour lutter contre le cancer du sein ou de la prostate. Ainsi, le resvératrol peut avoir un effet oestrogénique ou anti-oestrogénique. Le resvératrol agit sur la lignée MCF-7, qui est une lignée de cellules du cancer du sein. Le resvératrol a montré un effet dose dépendante sur l'apoptose et un effet cytotoxique. Le resvératrol permet de diminuer l'apparition de cancers mammaires chez les souris, induit par un agent anthracénique et carcinogène, par des mécanismes de modulation des facteurs NF κ B, COX-2 et MMP-9 (métalloprotéase matricielle 9) qui sont impliqués dans l'inflammation et la progression tumorale. De plus, le resvératrol limiterait la progression du cancer de la prostate chez des souris dites TRAMP (Transgenic Adenocarcinoma of the Mouse Prostate) qui sont des modèles de souris génétiquement modifiées pour développer spontanément un cancer de la prostate.(118,131)

Une équipe de scientifiques par des études *in vivo* et *in vitro* (132) suggère que le resvératrol pourrait constituer une excellente stratégie thérapeutique ciblée du cancer du sein associé à une mutation du gène BRCA1. BRCA1 (Breast Cancer gene 1) est un gène humain situé sur le chromosome 17 impliqué dans la suppression des tumeurs. Les mutations de BRCA1 prédisposent les femmes au cancer du sein et des ovaires. Les cancers du sein BRCA1 sont associés à des taux inférieurs de sirtuine-1 (SIRT1) (une protéine appartenant à la famille des inhibiteurs de l'apoptose) et des taux élevés de survivine comparé à des sujets sains. Chez un sujet sain, BRCA1 se lie au promoteur SIRT1, le promoteur étant considéré comme interrupteur de SIRT1, la liaison BRCA1 au promoteur permet donc l'expression de SIRT1 qui inhibe à son tour l'inhibition de la survivine. Il a été démontré que le resvératrol permet l'activation de SIRT1 et l'inhibition de l'expression de la survivine.(132)

VI.3.2. Resvératrol et cancers du sang (Leucémie, lymphome et myélome)

Une étude (133) suggère que le resvératrol a un effet apoptotique sur les cellules KG-1 (lignée de cellules dans la leucémie myéloïde). Le resvératrol agit sur l'expression de Bcl-2, le rapport de l'expression Bcl-2/Bax influence l'équilibre entre la survie et la mort cellulaire. L'étude montre qu'après un traitement à différentes concentrations de resvératrol, que celui-ci induit la suppression de la prolifération des cellules KG-1 *in vitro* avec une régulation positive de l'expression de Bax et négative de Bcl-2.(133)

Le resvératrol induit aussi l'apoptose de la lignée cellulaire MOLT-4 des lymphocytes T dans la leucémie aiguë lymphoblastique. Le resvératrol inhibe une autre lignée dérivée de cellules leucémiques humaines : la lignée HL-60, de manière dose et temps dépendant.(118) Dans la lignée HL-60 le resvératrol permet l'expression de CD95L connu sous le nom de FasL et induit donc l'apoptose. CD95 se lie à son récepteur CD95 et active la voie de l'apoptose. Lorsque les cellules leucémiques sont résistantes au signal CD95L, le resvératrol provoque l'apoptose par déclenchement de la voie mitochondriale de la caspase 9 sans activation de CD95.(118)

VI.3.3. Resvératrol et cancer hépatique

Le resvératrol a été étudié pour ses effets sur le cancer hépatique et notamment sur les lignées HepG2 et H22. *In vitro* (118), il a été démontré que le resvératrol agit sur la lignée de cellules dérivées du carcinome hépatocellulaire (HepG2), où il induit, de manière dose et temps dépendant, l'apoptose induite par le gène P53 (protéine régulant la croissance cellulaire, la réparation de l'ADN et l'apoptose). Le resvératrol inhibe, aussi, la lignée H22. *In vivo* (118,131), il a été constaté que le resvératrol améliore l'efficacité de la chimiothérapie chez le rat et permet aussi d'augmenter l'espérance de vie des rats transplantés du foie. Le resvératrol a donc des propriétés anticancéreuses en inhibant la prolifération de cellules cancéreuses et en réduisant l'inflammation.(118,131)

VI.3.4. Resvératrol et cancer du pancréas

Le cancer du pancréas est un cancer très agressif. L'absence de diagnostic précoce ainsi que la résistance de ce cancer au traitement en fait l'un des plus compliqué à traiter. Le resvératrol exerce une activité pro-apoptotique sur de nombreux cancers conduisant à la réduction de la prolifération maligne. Divers composés dérivés du resvératrol sont à l'étude (134) et ont montré une activité anticancéreuse plus forte que celui-ci. Une étude (134) a évalué l'effet cytotoxique et biochimique d'un analogue du resvératrol : le N-hydroxy-N'-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3,4,5-triméthoxy-benzamidine dans deux lignées de cellules cancéreuses du pancréas : la lignée AsPC-1 (Ascites-derived Pancreatic Carcinoma) dérivée d'une ascite et la lignée BxPC-3 (Bx Pancreatic Carcinoma) dérivée d'un adénocarcinome pancréatique humain. L'étude (134) a montré que ce composé a eu comme effet d'inhiber la croissance des cellules AsPC-1 et BxPC-3 notamment au niveau de la phase G0/G1 et de la phase S du cycle cellulaire. Finalement l'analogue a induit une apoptose dose dépendante sur ces deux lignées du cancer du pancréas. De plus, il réduit l'activité de la ribonucléotide réductase qui est une enzyme impliquée dans la synthèse de l'ADN. L'analogue a agi en synergie avec la gemcitabine sur les deux lignées cellulaires. Ainsi il exerce une activité anti tumorale non négligeable. Il serait intéressant d'étudier, plus en détails, son effet sur le cancer du pancréas humain.(134)

VI.3.5. Resvératrol : prévention et traitement du cancer colorectal

Le Cancer Colorectal (CCR) est le 3^{ème} cancer le plus répandu (135) et il est l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde. Les facteurs de risques de développer un CCR sont nombreux et passent par notre alimentation (consommation d'alcool, de viande...), les antécédents familiaux, le tabagisme... Aujourd'hui, le taux d'incidence a fortement diminué avec l'augmentation du dépistage (coloscopie, test du sang occulte dans les selles...). Le resvératrol a des effets anti-inflammatoire, hypolipidémiant, hypoglycémiant ce qui en fait une molécule intéressante dans la prévention du cancer colorectal. De nombreuses études (136,137) montrent que le resvératrol pourrait avoir un effet chimio-préventif et constituer un traitement du cancer colorectal. Comme vu précédemment c'est sur l'activité pro-apoptotique et anti pro-inflammatoire que le resvératrol agit dans le mécanisme

de prolifération du cancer. Une étude *in vitro* (136) a prouvé que le resvératrol, associé avec le 5-fluorouracile (5-FU), médicament couramment utilisé en chimiothérapie, augmentait l'effet du 5-FU et, donc, l'activité anti-métastase de celui-ci dans le cancer colorectal. Le resvératrol a aussi montré une synergie avec l'oxaliplatine.(136,137)

Le resvératrol est un agent anti-inflammatoire dans le cancer colorectal. En effet, l'inflammation chronique est l'un des principaux mécanismes impliqués dans le cancer du côlon. Le resvératrol diminue les concentrations de médiateurs pro-inflammatoires comme le TNF- α et l'IL-1 β (interleukine-1 bêta), l'activité des enzymes pro-inflammatoires comme l'iNOS (inducible Nitric Oxide Synthase) et la COX-2 et inhibe les voies de signalisation inflammatoires (voie NF-kB).(136)

VI.4. Resvératrol et maladie neurodégénérative : études sur la maladie d'Alzheimer

La consommation modérée de vin rouge est associée à une incidence plus faible de démence et de maladie d'Alzheimer.

VI.4.1. Rappel sur la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive qui affecte le cerveau, elle est plus courante chez les personnes âgées. Son mécanisme est complexe ; dans la maladie d'Alzheimer c'est une accumulation anormale de deux protéines : la protéine bêta-amyloïde (A β) et la protéine tau qui cause la maladie.(138)

La protéine bêta-amyloïde forme des plaques entre les neurones, perturbant leur communication. La protéine tau, quant à elle, forme des enchevêtrements à l'intérieur des neurones, ce qui perturbe leur fonctionnement. Ces altérations provoquent une inflammation et une dégénérescence des neurones, ce qui entraîne des problèmes de mémoire, de langage, de comportement ou d'autres fonctions cognitives. Les facteurs génétiques, environnementaux sont liés au mode de vie et peuvent jouer un rôle dans son développement. Ainsi, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est confirmé à la fois par la présence des plaques de protéines bêta-amyloïdes et d'enchevêtrements de protéines tau. La pathogenèse de la maladie d'Alzheimer est complexe et, dans la plupart des cas, elle apparaît de manière sporadique. Cependant certaines formes de la maladie peuvent être héréditaires, et plusieurs gènes se sont révélés être impliqués dans la maladie d'Alzheimer.(139)

VI.4.2. Les effets du resvératrol dans la maladie d'Alzheimer

Le resvératrol a des propriétés antioxydantes, il contribue donc aux effets cardioprotecteurs, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs de la consommation de vin rouge. Le resvératrol empêche la peroxydation des lipides membranaires, c'est-à-dire qu'il empêche l'oxydation et l'absorption des lipides constituant de la membrane des cellules et empêche, donc, le développement de diverses pathologies inflammatoires, cardiovasculaires et neurodégénératives.(131)

Une étude cas-témoins imbriquée et une étude de cohorte (140,141) sur des personnes de plus de 65 ans a démontré que la consommation de vin est associée à un faible risque de développer une démence comprenant la maladie d'Alzheimer. Une analyse prospective des facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer dans la population canadienne a montré que la consommation de vin est la variable la plus protectrice contre la maladie d'Alzheimer, avec une réduction de risque de 50%. De plus, dans cette même population, la consommation de vin c'est avérée être plus protectrice que l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdien. A

noter que l'étude s'est basée sur les habitudes de consommations de vin ou d'anti-inflammatoires et non sur des quantités précises.(142)

Une étude sur des souris a démontré que la consommation modérée de vin rouge (c'était du cabernet sauvignon...) réduit les niveaux d'A β et la neuropathie associée, indiquant alors un bénéfice probable sur la maladie d'Alzheimer.(143) D'autres études *in vitro*, montrent que le resvératrol retarde la toxicité induite par la protéine bêta-amyloïde dans un modèle de culture neuronale notamment dans les cellules de l'hippocampe de rats.(144)

Nous avons vu dans une autre partie (VI.3.1 : resvératrol et cancer hormonodépendant) que le resvératrol avait une activité activatrice de SIRT. La restriction calorique atténue le dépôt d'amyloïde et diminue donc l'incidence des neuropathologies associées à la protéine bêta-amyloïde comme la maladie d'Alzheimer. Ainsi, l'activation de SIRT1 par le resvératrol aurait un effet similaire à cette restriction calorique.(145)

VI.5. Resvératrol et dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)

En 1998, une étude supplémentaire et complémentaire (146) de l'étude épidémiologique NHANES-1 (National Health and Nutrition Examination Survey) (147) a été réalisée, l'étude NHANES-1 étant la première phase d'une enquête nationale aux États-Unis pour évaluer la santé nutritive de la population. L'étude complémentaire a révélé qu'une consommation modérée de vin réduisait le risque de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) de 19%. Ce constat a permis de susciter un intérêt dans la recherche des bienfaits du resvératrol dans la DMLA.(146)

La DMLA est la première cause de handicap visuel chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays industrialisés. Elle touche environ 8% de la population française en 2022. Elle touche une personne sur 4 après 75 ans et une personne sur deux après 80 ans. Sa prévalence augmente du fait du vieillissement des populations, avec l'augmentation de l'espérance de vie, le traitement de cette pathologie devient un défi majeur en matière de santé publique.(148)

VI.5.1. Rappel sur la DMLA

La dégénérescence maculaire liée à l'âge ou DMLA est une maladie oculaire qui affecte la médulla, une petite zone de la rétine responsable de la vision centrale. Elle peut causer une perte progressive de la vision centrale, tandis que la vision périphérique reste généralement intacte. Les mécanismes impliqués dans la DMLA comprennent l'accumulation de dépôts appelés drusen dans la rétine, l'inflammation et les changements dans les vaisseaux sanguins de cette dernière. Ces facteurs peuvent endommager les cellules de la rétine, entraînant alors une altération de la vision. Les drusen sont des dépôts jaunâtres qui se forment sur la rétine, plus précisément sur la macula. Ce sont des accumulations de déchets cellulaires, de lipides et de protéines qui peuvent s'accumuler avec l'âge.(149)

La DMLA existe sous trois formes cliniques :

- la forme précoce ou maculopathie liée à l'âge qui se caractérise par l'apparition de drusen au niveau de la macula, situés entre l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) et la membrane de Bruch, comme le décrit la Figure 33 (149). Un examen du fond de l'œil est nécessaire pour quantifier et mesurer la taille des drusen afin d'effectuer le diagnostic.

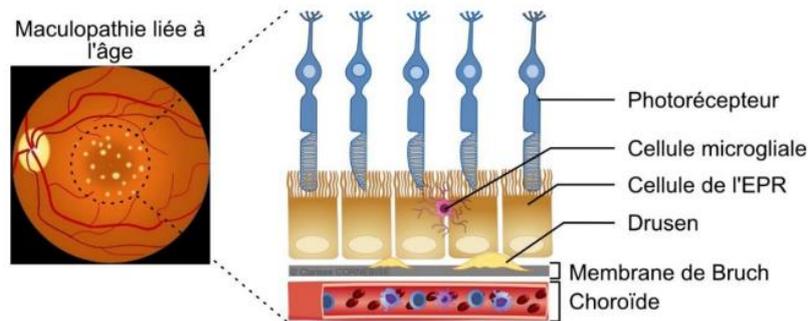


Figure 33 : Illustration de la maculopathie liée à l'âge (149)

Source : Cornebise C. Polyphénols de la vigne et du vin et dégénérescence maculaire liée à l'âge [Thèse de doctorat : Biochimie, biologie moléculaire]. [Dijon] : Université Bourgogne Franche-Comté ; 2023.

- La DMLA atrophique ou « sèche » est illustrée par la Figure 34 (149), qui montre une augmentation du nombre et de la taille des drusen associée à une perte progressive et irréversible des photorécepteurs ainsi que des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien par apoptose. À la suite de la destruction des cellules de l'EPR, les cellules restantes vont combler le manque et créer une atrophie géographique. Cette évolution est lente, elle progresse sur plusieurs années, l'atrophie générée induit irréversiblement un amincissement de la rétine avec une perte de la vision centrale. Dans un examen du fond de l'œil, des vaisseaux sanguins choroïdes sont observés, indiquant alors la dégradation considérable des cellules de la rétine.(149)

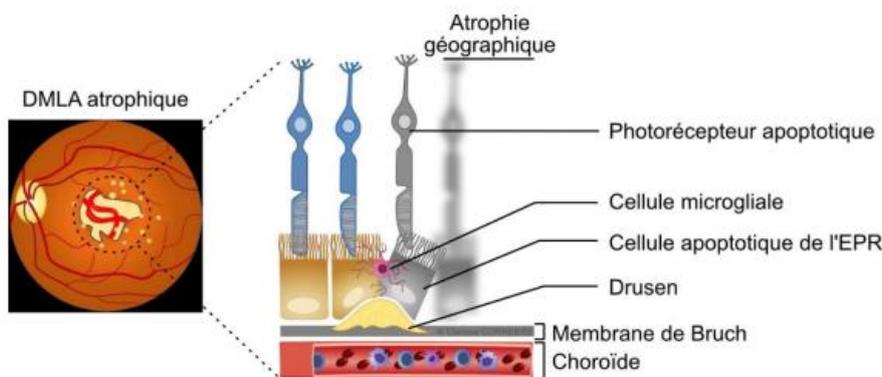


Figure 34 : Illustration de la DMLA atrophique (149)

Source : Cornebise C. Polyphénols de la vigne et du vin et dégénérescence maculaire liée à l'âge [Thèse de doctorat : Biochimie, biologie moléculaire]. [Dijon] : Université Bourgogne Franche-Comté ; 2023.

- La DMLA néo vasculaire ou humide est caractérisée par la présence anormale de vaisseaux au niveau de la macula, comme le montre la Figure 35 (149). Les vaisseaux proviennent de la choroïde, ils traversent la membrane de Bruch. Ces vaisseaux peuvent laisser passer du sang et créer des complications comme des hémorragies, des œdèmes avec une zone pro-inflammatoire au niveau de la rétine. Un examen du fond de l'œil révèle les néovaisseaux vasculaires et les micros-hémorragies au niveau de la rétine.(149)

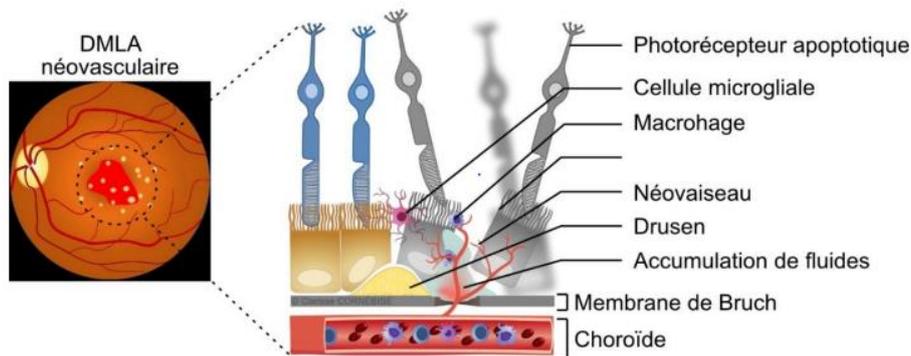


Figure 35 : Illustration de la DMLA néo vasculaire (149)

Source : Cornebise C. Polyphénols de la vigne et du vin et dégénérescence maculaire liée à l'âge [Thèse de doctorat : Biochimie, biologie moléculaire]. [Dijon] : Université Bourgogne Franche-Comté ; 2023.

VI.5.2. Le diagnostic de la DMLA

Le diagnostic est effectué par divers examens : la mesure de la vision, la mesure de l'acuité visuelle sous échelle ophtalmique, l'examen du fond de l'œil pour le diagnostic du stade de la DMLA, la tomographie par cohérence optique afin d'examiner les couches de la rétine (cet examen est aussi utilisé dans le suivi des patients atteints de DMLA), et l'angiographie afin de visualiser la néovascularisation choroïdienne à l'aide de produits de contraste.(149)

VI.5.3. Les facteurs de risques de développement de la DMLA

L'âge et les facteurs génétiques sont des facteurs de risques de développer une DMLA. Si un parent est atteint, les enfants auront 4 fois plus de risques d'être atteint. Des facteurs génétiques sont impliqués dans le développement de la DMLA ; les variants génétiques associées à la maladie sont :

1/ Les variants du gène codant pour le facteur H du complément ; impliqué dans l'inflammation avec l'accumulation de macrophage dans la rétine créant un environnement pro-inflammatoire.(149)

2/ Les allèles de l'apolipoprotéine E (ApoE), l'ApoE est impliquée dans le transport des lipides et donc dans la formation de drusen. L'ApoE interagit aussi avec le système du complément et contribue à un environnement pro-inflammatoire.(149)

3/ Les variants du gène ABCA et le gène ARMS2 (Age-Related Maculopathy Susceptibility 2). Ils sont impliqués dans la dégradation de la membrane de Bruch et la formation de Drusen.(149)

Une alimentation riche en acide gras saturés et mono-insaturés et le cholestérol augmente la prévalence de la maladie. Les mauvais acides gras vont s'accumuler au niveau de la rétine et perturber l'intégrité des vaisseaux. Le surpoids et le tabagisme sont aussi des facteurs favorisant l'apparition de la maladie.(149) Afin de bien comprendre l'intérêt du resvératrol dans la DMLA, il est nécessaire d'en décrire sa physiopathologie.

VI.5.4. Physiopathologie de la DMLA

La physiopathologie de la DMLA, en plus des facteurs favorisants, est axée sur trois composantes : le stress oxydatif, l'environnement pro-inflammatoire et la néo-angiogenèse.

1) Le stress oxydatif

L'apparition du stress oxydant est un facteur favorisant l'apparition de la maladie, il est caractérisé par un déséquilibre entre la production de radicaux libres et la capacité du corps à neutraliser ces radicaux. Les radicaux libres sont des molécules instables qui peuvent endommager les cellules et les tissus de la rétine. Afin de se protéger contre les radicaux libres, les cellules de la rétine peuvent exprimer des enzymes détoxifiantes comme : la catalase (Cat : EC 1.11.1.6) qui convertit le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau et en oxygène, la superoxydes dismutases (SOD : EC 1.15.1.1) catalyse la dismutation du radical superoxyde (O_2^-), un type de radical libre très réactif, en oxygène moléculaire (O_2) et en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Cette réaction est cruciale pour réduire le stress oxydatif, car les radicaux superoxydes peuvent endommager les cellules rétinienne.(149)

L'origine de ce stress oxydatif est variable ; l'œil est l'un des organes consommant le plus d'oxygène, il est donc sujet à la formation d'espèces réactives de l'oxygène. L'âge est un des facteurs favorisant l'apparition des ERO. En effet, avec le vieillissement, une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale et une diminution des activités des enzymes antioxydantes (catalase et SOD) est observable. Le vieillissement des cellules de l'EPR avec l'âge conduit à l'accumulation de débris protéiques et lipidiques appelés lipofuscine qui proviennent de la phagocytose des photorécepteurs.(149)

2) L'environnement pro-inflammatoire

L'inflammation est un autre facteur favorisant le développement de la DMLA, l'inflammation est un processus physiologique visant à détruire les agents néfastes par le recrutement des cellules immunitaires. Cependant, cette inflammation conduit, dans la DMLA, à la destruction des cellules rétinienne.

Les premières lignes de défense sont les macrophages. Dans la rétine ce sont les cellules microgliales ou « macrophages du cerveau » qui interviennent, ce sont des cellules sentinelles qui vont surveiller l'environnement et détecter les signaux de dommages ou d'infections. Les cellules microgliales sont, aussi, impliquées dans la vision en participant à la clairance des cellules ayant subi une apoptose ; elles éliminent les débris cellulaires et les cellules mortes. Dans la DMLA, les cellules microgliales vont être activées par des médiateurs sécrétées par les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien ainsi que par l'accumulation de drusen. Ces activations conduiront à une phagocytose excessive des photorécepteurs et à leur destruction.(149)

3) La néo-angiogenèse

L'angiogenèse est le processus de formation de vaisseaux sanguins à partir d'un réseau vasculaire préexistant. Dans la DMLA humide, un dysfonctionnement de l'angiogenèse est observé, c'est une angiogenèse pathologique. Dans la DMLA néovasculaire, les vaisseaux sont formés à partir de la choroïde, causant, alors, une brèche dans l'EPR ainsi qu'une accumulation de fluide pouvant causer un décollement de la rétine, des œdèmes et une hémorragie. Dans l'angiogenèse, le facteur de croissance Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) est le plus étudié et le plus important. Ainsi, dans la DMLA, VEGF est responsable de la croissance anormale des vaisseaux sanguins dans la rétine. Le VEGF peut être activé par différents facteurs, notamment par l'inflammation et par l'hypoxie dans la rétine. Lorsque les cellules de la rétine manquent d'oxygène, elles produisent un facteur : Hypoxia Inducible Factor (HIF) qui stimule la transcription du VEGF. Avec l'âge, la membrane de Bruch s'épaissit conduisant à un dysfonctionnement entre les échanges des cellules de l'EPR et de la choroïde induisant alors un hypoxie.(149)

VI.5.5. Les traitements actuels de la DMLA

Les traitements curatifs de première intention qui permettent d'aider à ralentir la progression de la maladie et de préserver la vision sont les injections intravitréennes de médicaments anti VEGF. Ces médicaments bloquent l'action des facteurs de croissance endothéliale vasculaire ; ce sont des anticorps dirigés contre VEGF, les anticorps vont bloquer le VEGF et empêcher l'activation des récepteurs et donc le développement des néovaisseaux. Les médicaments les plus utilisés sont : le ranibizumab (LUCENTIS®) ou l'aflibercept (EYLEA®).(150) La photocoagulation est un processus utilisé pour traiter certains types de DMLA, elle consiste à utiliser un laser pour détruire sélectivement les vaisseaux sanguins anormaux qui se développent dans la rétine. Cette brûlure thérapeutique peut aussi aider à stopper les saignements, cependant elle est utilisée qu'en dernier recours et dans les formes très avancées de DMLA.(149)

VI.5.6. Resvératrol et DMLA

Le resvératrol (RSV) a démontré son efficacité dans les maladies oculaires comme la DMLA. Le RSV est un puissant antioxydant, il pourrait donc protéger contre le stress oxydatif impliqué dans la DMLA. Une étude (151) a montré que, *in vitro*, le RSV protège les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien d'un inducteur de stress oxydatif : l' H_2O_2 . Le RSV serait capable de moduler l'activité d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase et la catalase de manière dose dépendante. Le RSV active Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), qui est un facteur de transcription dans la réponse anti oxydante et anti inflammatoire, ce qui permet d'augmenter le nombre d'enzymes anti oxydantes mitochondriales. La Figure 36 (149) montre les cibles moléculaires du resvératrol dans la DMLA.(149)

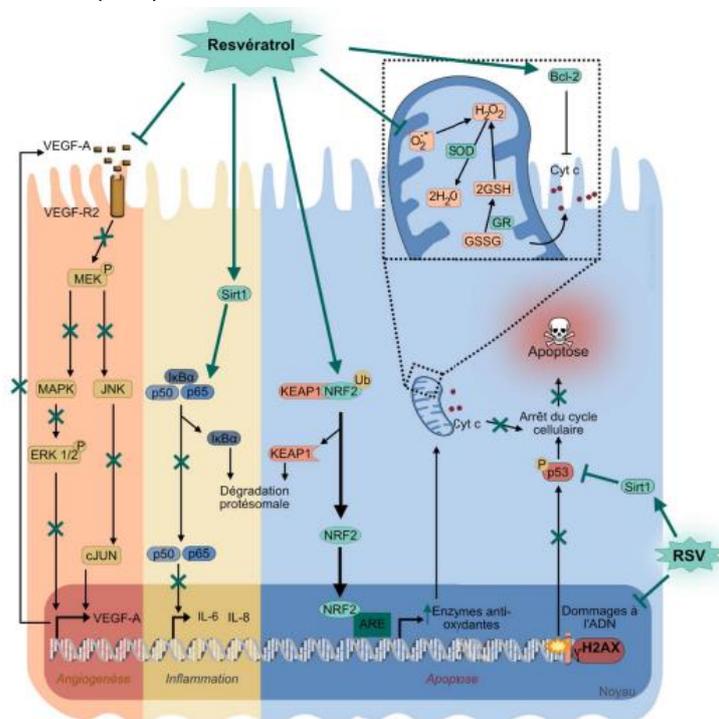


Figure 36 : Cibles moléculaires du resvératrol dans la DMLA (149)

Source : Cornebise C. Polyphénols de la vigne et du vin et dégénérescence maculaire liée à l'âge [Thèse de doctorat : Biochimie, biologie moléculaire]. [Dijon] : Université Bourgogne Franche-Comté ; 2023.

Dans l'angiogenèse, la liaison de VEGF-A au récepteur VEGF-R2 entraîne une cascade de signalisation conduisant à l'angiogenèse et à la sécrétion de VEGF-A. Lors du stress oxydatif, les ERO vont entraîner la phosphorylation de MEK ou MAPK Kinase (Mitogen-Activated Protein Kinase Kinases) induisant des cascades de signalisations JNK (c-JunN-terminal kinases) et de ERK1 et ERK2 induisant elle-même la sécrétion de VEGF-A provoquant la formation de nouveaux vaisseaux et donc la progression de la maladie. Le resvératrol agit dans cette cascade en empêchant la liaison de VEGF-A au récepteur VEGF-R2 de manière compétitive, le resvératrol inhibe donc la cascade de signalisation induisant l'angiogenèse responsable de la prolifération de la DMLA.(149)

SIRT-1 est activé par le resvératrol, SIRT-1 régule négativement l'activation des voies de signalisations de l'inflammation. La production de cytokines inflammatoires comme IL-6 (Interleukine-6) et IL-8 est inhibée (Interleukine-8).(149)

Le resvératrol régule positivement SIRT-1 et augmente l'activité mitochondriale, les mitochondries jouent un rôle crucial dans la neutralisation des ERO grâce aux enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD) et la glutathion réductase. Le resvératrol permet donc d'augmenter l'élimination des ERO.(149)

VI.6. Resvératrol et cosmétique

La cosmétique est un domaine qui englobe une multitude d'enjeux allant de l'esthétique à la santé de la peau. Les avancées technologiques et scientifiques dans ce domaine ont permis le développement de produits innovants visant à améliorer l'apparence et la santé de la peau. La peau est exposée à de nombreux facteurs nocifs comme les UV, la pollution atmosphérique, le stress et une mauvaise alimentation. Toutes ces agressions vont être à l'origine de la production de radicaux libres et causent des dommages oxydatifs dans les cellules. Avec le vieillissement, la capacité du corps à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène diminue. Le resvératrol est une substance qui a montré des effets bénéfiques *in vitro* et cliniques en tant que puissant antioxydant. Le resvératrol protège des rayons UV et à un effet positif sur les affections courantes de la peau comme l'acné, les rides et les taches pigmentaires.(152)

Dans l'industrie cosmétique le resvératrol est souvent utilisé sous forme pure avec une concentration allant de 0,1 à 1%. Dans certains produits cosmétiques, les étiquettes peuvent aussi indiquer la présence de raisin (*Vitis vinifera*), contenant alors du resvératrol non synthétique. Certains dérivés du resvératrol sont aussi utilisés. La forte demande en resvératrol dans le domaine de la santé pousse les industriels à trouver une source de resvératrol durable. L'extraction/purification du trans-resvératrol à partir de la plante est difficile et coûteux à grande échelle. La synthèse chimique du resvératrol est possible mais sa purification est compliquée et l'utilisation de solvant ou de réactifs peut être dangereuse lorsqu'elle est utilisée dans l'alimentation ou la médecine. Aujourd'hui, la recherche s'intéresse à l'extraction du resvératrol par des processus de fermentation. Cette méthode implique l'utilisation de levures spécifiques qui sont capables de produire du resvératrol. Les levures comme *Saccharomyces cerevisiae* et *Pichia pastoris* sont capables de produire du resvératrol car elles possèdent des voies métaboliques spécifiques qui leur permettent de synthétiser ce composé.(152)

VI.6.1. Le pouvoir antioxydant du resvératrol

Nous l'avons vu, de nombreux facteurs extérieurs (UV, tabagisme, pollution, etc...) conduisent au stress oxydatif entraînant des lésions tissulaires. Le pouvoir antioxydant du resvératrol est lié à sa structure chimique avec ses groupements hydroxyles sur des cycles benzéniques. Le

remplacement de l'atome d'hydrogène par un groupe méthyl (-CH) ou la suppression de l'hydroxyle réduit de manière considérable l'activité antioxydante du resvératrol. Il a été démontré (153) que le resvératrol élimine les espèces réactives de l'oxygène comme : les radicaux superoxydes ($O_2^{\cdot-}$), les radicaux hydroxyles, le peroxyde d'hydrogène, l'oxyde nitrique et le dioxyde d'azote par des mécanismes de capture ou en transférant des électrons ou des atomes d'hydrogènes pour stabiliser les radicaux et réduire leur potentiel réactif.(153)

Les espèces réactives de l'oxygène attaquent les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires entraînant la peroxydation lipidique. Au niveau cutané, la peroxydation lipidique peut contribuer au vieillissement prématuré de la peau et d'autres problèmes dermatologiques. La malondialdéhyde et le 4-hydroxynonéanal sont deux produits de la peroxydation lipidique avec une capacité mutagène et toxique élevée.(153)

VI.6.2. Le resvératrol dans le photo-vieillessement et le cancer de la peau

Les phénomènes de photo-vieillessement et du développement du cancer de la peau sont associés à l'exposition aux rayons ultraviolets (UV). Les rayons UV sont classés en trois types : les UVA, les UVB et les UVC. Les UVA pénètrent profondément dans la peau et sont associés au vieillissement cutané, tandis que les UVB provoquent des coups de soleil et contribuent au développement du cancer de la peau. Les UVC sont filtrés par la couche d'ozone et n'atteignent généralement pas la surface de la Terre. Les différents rayons ultraviolet sont classés par longueur d'onde UVA onde longue de 320 à 400 nanomètres , UVB onde moyenne de 280 à 320 nanomètres et UVC onde courtes de 100 à 280 nanomètres.(154)

Les rayons UV entraînent, au niveau cutané, une stimulation de la production de matrix metalloproteinases (MMP). Les MMP sont des enzymes qui jouent un rôle essentiel dans la peau. Elles sont impliquées dans la régulation de la dégradation de la matrice extracellulaire influençant, alors, les processus tels que la cicatrisation, le vieillissement cutané et la réponse inflammatoire. Le collagène est un composant important de la matrice extracellulaire au niveau cutané. Il contribue à la structure et à l'élasticité de la peau, jouant un rôle essentiel dans sa santé et son apparence globale. Lorsque les MMP sont déséquilibrées ou suractivées, elles peuvent entraîner une dégradation excessive du collagène. La suractivité des MMP peut être causée par une exposition aux UV. La surexposition aux UV stimule la production de MMP entraînant la dégradation du collagène et de la matrice extracellulaire. Il existe plusieurs types de MMP, les plus importantes retrouvées dans les processus physiologique et pathologique de la peau sont les MMP-1, MMP-2 et MMP-9. SIRT-1 est une enzyme anti-âge qui diminue l'expression de la MMP-9 au niveau cutané. Ainsi de récentes études scientifiques (155) *in vitro* indiquent que SIRT-1 pourrait avoir une efficacité thérapeutique. Le resvératrol, nous l'avons vu, est un agoniste naturel de SIRT-1, celui-ci peut donc contribuer à l'inhibition de l'expression des MMP, aidant, ainsi, à maintenir l'équilibre de la matrice extracellulaire de la peau.(155)

À long terme, les rayons UV peuvent provoquer des effets mutagènes. Avec ou sans coup de soleil, l'activité en plein air avec une exposition au soleil sans protection sur plusieurs années, augmente le risque de développer un cancer de la peau. Il existe d'autres facteurs de risque de développer un cancer de la peau comme : le type de peau, l'ethnie (peau plus ou moins claire), les antécédents familiaux de cancers cutanés, les cabines auto-bronzantes et les grains de beauté multiples. Les mécanismes physiologiques préventifs du cancer de la peau comportent : l'activation des antioxydants, la réparation de l'ADN et l'apoptose. Quand les cellules endommagées échappent à l'apoptose, elles deviennent des cellules cancéreuses. Le resvératrol intervient dans divers mécanismes impliqués dans le développement de cellules cancéreuses comme : l'induction de l'apoptose et l'arrêt du cycle cellulaire, l'induction de

l'autophagie (dégradation des cellules endommagées ou non nécessaires), l'inhibition du développement, de la croissance et de la prolifération des tumeurs et des métastases.(156)

VI.6.3. Le resvératrol pour le blanchiment de la peau

Le resvératrol a des propriétés blanchissantes, et qui peut être utilisé comme tel en cosmétique. Une étude *in vivo* (157) montre qu'une application, une fois par jour pendant 12 jours de resvératrol à 1% dissous dans de l'éthanol et du propylène glycol réduit la pigmentation induite par les UV chez les cobayes. Le mécanisme impliqué serait une diminution de la synthèse de mélanine par l'inhibition de la tyrosinase (enzyme impliquée dans la production de mélanine) et par l'autophagie de la tyrosinase. Cependant, le resvératrol est un composé instable. L'utilisation de dérivés, comme le triacétate de resveratryl, plus stable et décrit par une étude *in vivo* (158) sur 22 humains. Son utilisation a montré que l'application d'un produit cosmétique contenant 0,4% d'acétate de resveratryl sur un côté du visage matin et soir pendant huit semaines induit une dépigmentation significative sur le groupe test.(159)

VI.6.4. Resvératrol et rides

Une étude *in vivo* (160) sur des rats a montré que l'application de gel d'acide glycolique à 50% suivie d'une application de resvératrol à 0,7% pendant 15 jours augmente l'épaisseur de la l'épiderme et aurait un potentiel intéressant pour la diminution des rides.

VI.6.5. Resvératrol et acné

Le resvératrol aurait des propriétés antibactériennes significatives contre *Propionibacterium acnes*, bactérie jouant un rôle dans le développement de lésions acnéiques en provoquant une inflammation dans les follicules pileux. Une étude clinique (161) sur 20 patients atteints d'acné vulgaire a été réalisée avec un gel de resvératrol à 0,0001% contre un placebo sur chaque partie du visage. La partie traitée par le resvératrol sur 60 jours a montré une diminution statistiquement significative des lésions causées par l'acné.(161)

VI.7. Résveratrol : vieillissement et longévité

Le potentiel anti-âge du resvératrol est étudié depuis une vingtaine d'années. Il a été prouvé que le resvératrol retarde les marqueurs de vieillissement et allonge jusqu'à 50 % la durée de vie de certains organismes comme les levures, les insectes ou les poissons.(162–164) Il a été démontré que la restriction calorique chez divers organismes permettait de ralentir le rythme de vieillissement et d'augmenter la durée de vie. La restriction calorique est connue pour activer les sirtuines qui sont des enzymes jouant un rôle important dans la régulation du métabolisme de vieillissement. Lorsque les niveaux d'énergies sont faibles, comme lors d'une restriction calorique, les sirtuines sont activées pour aider à maintenir l'équilibre énergétique et favoriser la santé cellulaire. Les sirtuines sont au nombre de 7 (SIRT-1, SIRT-2, SIRT-3, SIRT-4, SIRT-5, SIRT-6, SIRT-7), chacune d'elle à un rôle spécifique dans l'organisme et SIRT-1 est celle associée au vieillissement.(165)

Les sirtuines sont NAD⁺ (nicotinamide adénine dinucléotide oxydée) dépendante, le NAD⁺ est une source d'énergie présente dans nos cellules. La sirtuine est activée par la restriction calorique, certaines études (166) montrent une activation de SIRT-1 par le resvératrol et un allongement de la durée de vie de souris ayant reçues un régime hypercalorique et supplémenté en resvératrol. L'activité physique, l'exposition à la chaleur (sauna), la mélatonine et d'autres molécules comme la fisétine et la quercétine (d'autres polyphénols) augmente aussi la production de SIRT-1.(167)

Une étude de 2006 (166) a permis d'identifier l'effet du resvératrol sur la survie et l'état de santé de souris. Les souris ont reçu un apport calorique différent associé ou non au resvératrol. Un premier groupe avait une alimentation normale, un deuxième était suralimenté et un troisième était suralimenté en association d'une consommation de resvératrol. En ce qui concerne la masse, les souris suralimentées avec ou sans le complément de resvératrol ont pris de la masse de manière constante jusqu'à 75 semaines après quoi la masse moyenne a lentement diminué (Figure 38). À 114 semaines, le taux de survie des souris suralimentées + resvératrol était nettement supérieur à celui des suralimentées seul (Figure 37). La qualité de vie des souris a été vérifiée en mesurant l'équilibre et la coordination motrice, le temps qu'il faut à la souris pour tomber d'un mécanisme rotatif a été calculé en fonction de leur âge et du groupe (Figure 39). Les souris nourries au resvératrol ont progressivement amélioré leurs capacités motrices jusqu'à égaler celle des souris témoins sans traitement hypercalorique.(166)

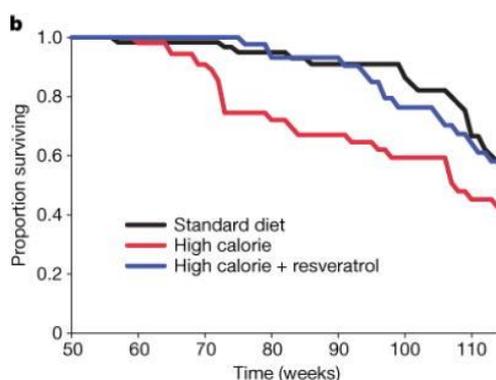


Figure 37 : Évaluation du taux de survie de souris en fonction de leur alimentation (166)

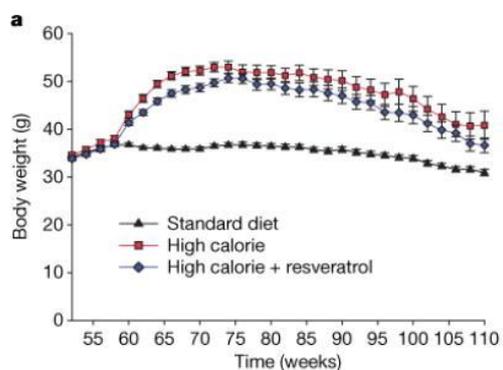


Figure 38 : Évaluation du poids des souris en fonction de leur alimentation (166)

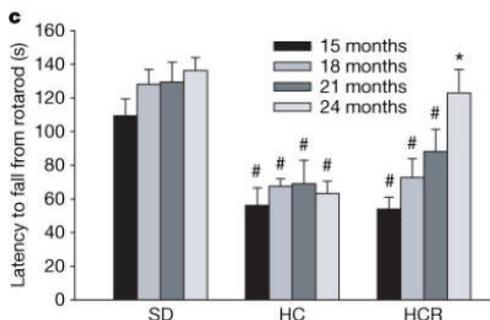


Figure 39 : Évaluation des capacités motrices des souris en fonction de leur alimentation (166)

Dans cette même étude (166), il a été démontré que le resvératrol a amélioré, de manière significative, la sensibilité à l'insuline. Mais aussi que le resvératrol permet de diminuer les dégâts sur les organes induits par un régime hypercalorique. A 18 mois, le régime riche en calories a augmenté considérablement la taille du foie et la coupe histologique a montré l'accumulation de grosses gouttelettes lipidiques dans celui-ci (l'étude révèle uniquement l'aspect des coupes histologique du foie). Les souris supplémentées en resvératrol avaient un foie plus petit et une absence de gouttelette lipidique. Les coupes hépatiques ont même été notées à l'aveugle avec des notes allant de 0 à 4, 4 caractérisant l'atteinte la plus sévère. Les valeurs moyennes pour le groupe HC (hypercalorique) était de 2,8, pour le groupe HCR (hypercalorique + resvératrol) était de 0,8 et pour le groupe normal score était de 1,3.(166)

VI.8. Limites d'utilisation du resvératrol et précautions d'emplois

L'utilisation du resvératrol sous forme pure peut présenter une certaine limite d'utilisation, notamment liée à sa biodisponibilité réduite. De plus, il a été prouvé que son utilisation à forte dose peut causer une toxicité sur le modèle animal et probablement sur le modèle humain avec l'apparition d'effets indésirables à fortes doses. Le resvératrol peut aussi interférer avec l'utilisation d'autres médicaments.

VI.8.1. Etude de la biodisponibilité du resvératrol :

Une étude (168) a permis d'examiner l'absorption, la biodisponibilité et la métabolisation du resvératrol après consommation d'une dose orale ou d'injection intraveineuse sur six humains volontaires. Seule une faible trace de resvératrol non métabolisée a pu être détectée dans le plasma. Plus de 70% du resvératrol a été métabolisé, et trois voies métaboliques ont pu être identifiées (à savoir la conjugaison des groupes phénoliques avec le sulfate et l'acide glucuronique et, fait intéressant, l'hydrogénation de la double liaison aliphatique). Cependant, les métabolites actifs du resvératrol peuvent toujours potentiellement avoir des effets préventifs contre les cancers.(168)

Le resvératrol présente une faible solubilité dans l'eau qui limite son absorption par le tractus gastro-intestinal, ce qui réduit sa biodisponibilité lorsqu'il est administré par voie orale. Une étude (169) présente la solubilité et la stabilité du resvératrol à différents pH et différentes températures. A pH acide le resvératrol est stable, et sa dégradation est augmentée de manière exponentielle à partir d'un pH de 6,8. Le resvératrol semble plus stable sous forme liquide, à pH faible, à température ambiante ou corporelle avec une exposition limitée à l'oxygène.(169)

La modification du resvératrol peut se produire par des réactions de conjugaisons au niveau intestinales et hépatiques. Ainsi, le resvératrol peut subir des réactions au niveau intestinal à la fois par les bactéries intestinales ou les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale via l'action d'enzymes capables de le conjuguer diverses substances. Le resvératrol peut aussi subir une métabolisation de phase II (qui vient après la métabolisation intestinale). Les réactions de conjugaisons hépatiques donneront des composés glucuronidés, sulfatés ou méthylés. Un exemple concret est décrit dans la Figure 40 (170), le resvératrol dans le foie est métabolisé en picéatannol qui, une fois libéré dans la circulation, peut donner naissance à des glucuronides ou sulfates de picéatannol.(170)

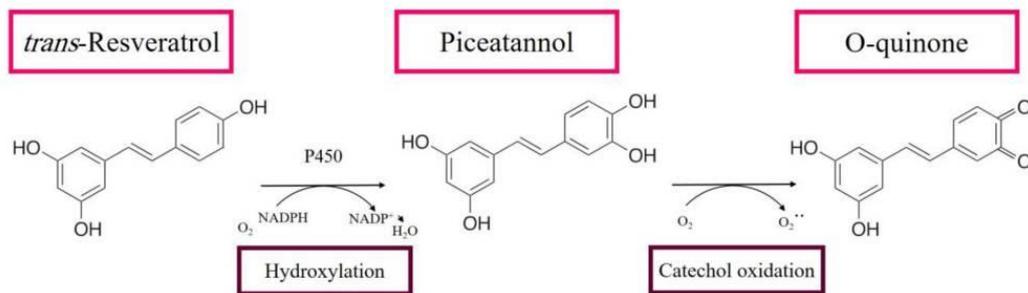


Figure 40 : Métabolisation de type glucuronidation du resvératrol dans le foie (170)

Le resvératrol a donc une biodisponibilité controversée et son métabolisme reste rapide. Les effets biologiques du resvératrol peuvent, aussi, être liés à son affinité pour des protéines de transport. La liaison du resvératrol à l'albumine sérique humaine ainsi qu'au lipoprotéines (LDL) peuvent faciliter l'entrée du resvératrol dans différents tissus.(170)

Bien que le resvératrol ait une faible biodisponibilité ainsi qu'un métabolisme et une élimination rapides, il présente néanmoins une efficacité biologique significative. Cette efficacité pourrait s'expliquer par sa conversion et les interconversions en métabolites sulfonates et glucuronides ou par sa liaison et déliaison aux protéines plasmatiques. Ces deux mécanismes principaux pourraient jouer un rôle crucial dans la livraison du resvératrol aux sites des organes cibles.(170)

VI.8.2. Toxicité du resvératrol sur des modèles animaux

Une étude (171) a démontré la toxicité *in vivo* du resvératrol chez le rat. À des doses élevées (3 000mg), le resvératrol peut provoquer des problèmes graves, notamment une toxicité rénale, cardiaque, pro-oxydante et anti-angiogénique. Pour évaluer la toxicité rénale, des rats ont reçu par gavage 0, 300, 1 000 ou 3 000 mg de *trans*-resvératrol par kg (kilogramme) par jour et sur une période de 4 semaines. Des signes cliniques de toxicité rénale ont été observés avec une augmentation des taux d'urée sanguine et de la créatinine associées à une réduction finale de la masse corporelle et une diminution de la consommation alimentaire. Une augmentation de la masse des reins et des lésions rénales ont été observée. A noter que cette toxicité est survenue en majorité, pour les rats ayant reçu des doses de 3 000 mg de *trans*-resvératrol par kg, réajusté à la masse moyenne d'un humain cela constitue une dose colossale (plus de 200g par jour).(170,171)

L'effet cardioprotecteur du resvératrol en comparaison avec une autre formulation appelée Longevinex® a été étudié.(172) Trois doses différentes de resvératrol et de Longevinex® (2,5 mg/kg, 25 mg/kg, et 100 mg/kg) ont été administrées à des rats pendant 30 jours, avec un groupe témoin recevant un placebo. Les résultats ont montré que le resvératrol pur a une réponse hormétique, offrant une cardio-protection à des doses faibles mais des effets néfastes à des doses élevées. En revanche, Longevinex® a montré une cardio-protection constante même à 100 mg/kg, une dose qui a causé une mortalité cardiaque de 100 % avec le resvératrol pur. Le même constat a été réalisé lors d'essai sur des lapins gavés sur une période de six mois. Les effets cardioprotecteurs ont été évalués en examinant les cœurs actifs isolés soumis à 30 minutes d'ischémie suivis de 2 heures de reperfusion. La performance ventriculaire gauche et la taille de l'infarctus c'est vue améliorée. Les auteurs de cette étude concluent que le resvératrol pur présente une action hormétique, alors que le Longevinex® n'en présente aucune. À toutes les concentrations testées, Longevinex® maintient une cardio-protection constante, même à des doses élevées qui sont préjudiciables avec le resvératrol pur. Cela

pourrait indiquer que la formulation du resvératrol dans le Longevinex® est plus sûre et potentiellement plus efficace pour une utilisation thérapeutique prolongée.(170,172)

Ainsi le Longevinex® est un complexe de resvératrol commercialisé comme complément alimentaire. Il est développé par Resveratrol Partners LLC aux États-Unis. Longevinex® est spécifiquement formulé pour maximiser l'absorption et l'efficacité du resvératrol. Ce complexe contient du resvératrol extrait de la renouée du Japon sous forme de trans-resvératrol, considéré comme la forme biologiquement active. En plus de cela, il comprend d'autres composants bénéfiques pour la santé : de la vitamine B1, présente à raison de 5 mg par capsule et de la vitamine D3, à une concentration de 2 000 UI par capsule. La formule Longevinex® contient 380 mg d'extraits de renouée du Japon, équivalant à 100 mg de trans-resvératrol par capsule. Il contient également du bêta-glucane, de l'IP6 (inositol-hexaphosphate), de la quercétine, de la fisétine, de la cyclodextrine et des nucléotides.(173)

Chez la souris, les effets toxiques du resvératrol ont été étudiés dans un modèle d'ulcères gastriques induits par l'indométacine.(174) Une faible dose de resvératrol (2 mg/kg) augmentait l'expression de l'eNOS (qui favorise la production de NO, bénéfique pour la guérison) sans affecter la COX-1 (une enzyme importante pour la production de prostaglandines protectrices), tandis qu'une dose élevée de resvératrol (10 mg/kg) supprimait significativement la COX-1, réduisant ainsi la synthèse de PGE2 (prostaglandine) et l'angiogenèse réparatrice. L'administration de L-arginine avant le resvératrol a augmenté la synthèse de NO et amélioré la cicatrisation des ulcères, confirmant que les doses élevées de resvératrol ont un effet pro-oxydant responsable de la promotion des lésions ulcéreuses.(174)

Chez le poisson zèbre, la toxicité potentielle et l'activité anti-angiogénique du resvératrol ont été évaluées.(175) Différentes doses de resvératrol (10, 50 et 100 µM) ont été utilisées pour traiter des embryons. Une dose de 100 µM a inhibé la formation de vaisseaux sanguins majeurs en régulant négativement le VEGF, entraînant des déformations tératogènes, une réduction du taux de survie avec un œdème cardiaque et une diminution du taux d'éclosion. La dose létale 50 (DL50) pour les embryons traités pendant 96 heures était de 75,3 mg/L, tandis que la toxicité chorionique (membrane embryonnaire) montrait une DL50 de 51,4 mg/L. En résumé, les études sur les rongeurs et le poisson zèbre montrent que le resvératrol peut avoir des effets toxiques importants, en particulier à des doses élevées. Cependant, la toxicité systémique du resvératrol chez d'autres espèces reste mal définie et nécessite des recherches supplémentaires.(170,175)

VI.8.3. Toxicité du resvératrol sur le modèle humain

La consommation de resvératrol (RE) chez l'homme présente des effets divers.(170) Bien qu'il soit généralement bien toléré, certains effets indésirables comme la néphrotoxicité et les problèmes gastro-intestinaux ont été observés. Une dose de 450 mg/jour de RE a été déterminée comme étant sûre pour une personne de 60 kg. Cependant, des doses plus élevées (1 000 mg/jour ou plus) peuvent inhiber certaines enzymes hépatiques et entraîner des interactions médicamenteuses. Malgré ses effets antioxydants bénéfiques, la consommation de RE semble être associée à des effets négatifs sur le métabolisme, la santé vasculaire, l'inflammation et les marqueurs cardiovasculaires. Des doses plus élevées de RE ont été associées à une augmentation des biomarqueurs de risque cardiovasculaire chez les personnes en surpoids et âgées, tandis que des doses plus faibles n'ont montré aucun effet. Les résultats varient en fonction de la dose, de l'âge, du sexe, du mode de vie et de la forme

d'administration du RE. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour clarifier ces effets et évaluer l'utilisation thérapeutique potentielle du RE chez les humains.(170)

VI.8.4. Interactions médicamenteuses

Le resvératrol peut interagir avec certains médicaments, notamment les anticoagulants, les antiplaquettaires et certains médicaments métabolisés par le foie. Ces interactions peuvent augmenter ou diminuer l'efficacité des médicaments, ce qui peut entraîner des complications de santé.

Des centaines d'essais cliniques utilisant le resvératrol ont été réalisés sur l'homme afin d'évaluer son potentiel dans diverses pathologies. Dans la plupart des essais cliniques, l'utilisation du resvératrol a conduit à l'apparition d'effets indésirables. Le resvératrol agirait sur le transport des médicaments ainsi que sur leur métabolisation par les enzymes métaboliques (CYP450). Il a été démontré par diverses études (176,177) que le resvératrol interfère dans le mécanisme de certains médicaments :

- 1/ Le traitement par le resvératrol améliore la biodisponibilité de la nicardipine (170)
- 2/ Le resvératrol augmente l'absorption de méthotrexate et diminue son élimination rénale en inhibant certains transporteurs (glycoprotéine P, protéine 2 et transporteur d'anions organiques) augmentant ainsi l'hépatotoxicité du méthotrexate.(177)
- 3/ Le resvératrol augmente l'activité anticoagulante de la warfarine, induisant un risque de saignement.(176)

VII. Pour aller plus loin : impact de la consommation de vin sur le microbiote intestinal

VII.1. Rappel sur le microbiote

Selon l'INSERM « Un microbiote est l'ensemble des micro-organismes – bactéries, virus, parasites et champignons non pathogènes, dits commensaux – qui vivent dans un environnement spécifique. Dans l'organisme, il existe différents microbiotes : au niveau de la peau, de la bouche, du vagin, des poumons... » (178) Ainsi, notre tube digestif abriterait environ 10^{13} de ces microorganismes, impliqués dans les mécanismes essentiels de la digestion et de l'immunité où ils jouent un rôle crucial dans la santé globale de l'organisme. Le microbiote a un rôle essentiel dans la digestion. Il permet la fermentation de composés non digestibles ou des fibres alimentaires en acides gras. Il intervient dans l'hydrolyse de certains sucres et polysaccharides. Il participe à la synthèse de certaines vitamines (K ou B) et acides aminés (valine, leucine et isoleucine). Il contribue à l'assimilation de nutriments et à la régulation de certaines voies métaboliques. Le microbiote participe au fonctionnement du système immunitaire. Les bonnes bactéries du microbiote aident à réguler l'inflammation, à renforcer la barrière intestinale et contribuent à la formation de cellules immunitaires. L'étude du microbiote et son aspect symbiotique avec l'organismes est, aujourd'hui, au centre de l'attention. Dans cette partie, nous allons nous intéresser aux bienfaits du vin sur le microbiote.(178)

VII.2. Impact de la consommation de vin sur la diversification du microbiote

Nous l'avons vu, le « french paradox » montre que malgré une alimentation riche en graisses saturées, les Français présentent un taux relativement faible de développement de maladies cardiovasculaires. Cette observation a suscité de nombreuses recherches, révélant que la consommation de vin rouge (riche en polyphénols antioxydants) était à l'origine des effets cardioprotecteurs. Nous verrons que l'enrichissement du microbiote par la consommation de vin pourrait être un facteur clé dans l'explication du « french paradox ».(179)

Une étude (180) a évalué l'effet d'une consommation modérée de vin sur le microbiote de 10 volontaires hommes adultes entre 40 et 50 ans. Les participants n'ont ni maladies quelconque (maladie infectieuse, inflammatoire ou de cancer), ni pathologies chroniques (diabète, hypertension ou dyslipidémie) et n'ont reçu aucun traitement (antibiothérapie, pré ou probiotiques...) au cours des trois mois précédents l'étude. L'étude est divisée en 4 périodes : une période de sevrage (15 jours) où tout alcool était proscrit, une période de consommation de vin rouge désalcoolisé (20 jours à 272 mL/j), une période de consommation de vin rouge alcoolisé (20 jours à 272 mL/j) et une période de consommation de gin (20 jours à 100 mL/j). Après chaque période, des échantillons de selles, de sang et d'urine ont été prélevés. Les résultats révèlent non seulement que la consommation de vin rouge pendant 4 semaines augmente de manière significative la population de plusieurs bactéries comme : *Enterococcus*, *Prevotella*, *Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides uniformis*, *Eggerthella lenta* et *Blautia coccoïdes*, *Eubacterium rectale* Ainsi, la consommation de vin rouge (alcoolisé ou non) a bien un impact sur le microbiote, en augmentant la population de certains groupes de bactéries, prouvant alors l'intérêt du vin en tant que probiotique potentiel, avec ou sans alcool. La consommation de vin a aussi permis de diminuer les paramètres impliqués dans les pathologies cardiovasculaires, avec une diminution des concentrations : en triglycérides, en cholestérol total, en HDL-cholestérol, en protéine C-réactive et une diminution des tensions

artérielles (diastoliques et systoliques). L'étude a révélé que différents changements relevés comme les marqueurs lipidiques, la concentration en CRP ou la pression artérielle était population dépendante (bactéries-dépendante). L'augmentation de la population de *Bifidobacterium* prédisait la diminution du cholestérol, l'augmentation du nombre de *Bacteroides* prédisait les réductions de la pression artérielle diastolique et systolique ainsi que le taux de triglycérides. L'étude prouve donc que la consommation de vin rouge est bien corrélée avec une diminution des marqueurs impliqués dans les maladies cardiovasculaires, mais, elle prouve aussi que des bactéries spécifiques jouent un rôle important dans la réduction de ceux-ci.(180)

VIII. Utilisation de la vigne en pharmacie

Les produits disponibles en pharmacie à base de vigne (*Vitis vinifera*) sont sous forme de compléments alimentaires ou de produits cosmétiques comme des huiles, des crèmes, des lotions ou des sérums.

VIII.1. Les compléments alimentaires à base de *Vitis vinifera*

Les compléments alimentaires à base de vigne rouge sont appréciés pour leurs propriétés bénéfiques pour la circulation sanguine et leur potentiel à améliorer la santé vasculaire. En pharmacie la majorité des compléments alimentaires à base de vigne rouge seront indiqués dans l'insuffisance veineuse et la crise hémorroïdaire.

VIII.1.1. Utilisation de la vigne (*Vitis vinifera*) dans l'insuffisance veineuse

La vigne (*Vitis vinifera*) est souvent retrouvée sous forme d'extrait dans des compléments alimentaires disponibles en pharmacie afin de traiter l'insuffisance veineuse.

VIII.1.1.1. Rappel sur l'insuffisance veineuse

L'insuffisance veineuse est un problème courant qui se produit lorsque les veines ont du mal renvoyer efficacement le sang vers le cœur. Cela peut entraîner des symptômes tels que des jambes lourdes, des varices, des crampes et une sensation de gonflement des jambes.

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) se développe principalement en raison d'un dysfonctionnement des valves veineuses, d'une faiblesse des parois veineuses, ou des deux. Les veines des membres inférieurs possèdent des valves unidirectionnelles qui empêchent le reflux sanguin. En cas de dysfonctionnement de ces valves (valvules), le sang peut refluer (reflux veineux) et stagner dans les veines, conduisant à une augmentation de la pression veineuse (hypertension veineuse). L'hypertension veineuse entraîne des changements pathophysiologiques avec une dilatation des veines qui aggrave la dysfonction des valves, une augmentation de la perméabilité capillaire entraînant une fuite de fluide et donc des œdèmes et une réaction inflammatoire qui peuvent devenir chronique. Les principaux facteurs de risque de développer une insuffisance sont : l'âge, les antécédents familiaux, le sexe féminin, l'obésité et la grossesse.(181)

VIII.1.1.2. Les produits à base de vigne (*Vitis vinifera*) disponibles en pharmacie pour soulager l'insuffisance veineuse (jambes légères)

Les compléments alimentaires à base de vigne, en particulier ceux utilisant des extraits de feuilles de vigne rouge, sont populaires pour le traitement de l'insuffisance veineuse. Ces compléments sont souvent utilisés pour soulager les symptômes tels que les jambes lourdes, les douleurs et les gonflements. Voici une liste d'exemples de compléments alimentaires indiqués dans l'insuffisance veineuse.

Veinoflux® (Figure 42) (182) est un complément alimentaire du laboratoire Arkopharma® pour aider à soulager les sensations de lourdeur dans les jambes. Veinoflux® est un complément contenant différents extraits : des extraits de peau et pépins de fruit de Vigne rouge, de citron, de fragon et de sommité fleurie de reine des prés. Il contient également de la vitamine B2 (riboflavine). La composition nutritionnelle est présentée en Figure 41. C'est un complément alimentaire réservé à l'adulte, la posologie recommandée est de une gélule par jour à prendre de préférence le matin avec un grand verre d'eau.(182)



Figure 42 : Emballage de Veinoflux® (182)

	Pour 1 gélule	**EQ Plante
Extrait de Vigne rouge	275 mg	275 mg
Extrait de Citron	120 mg	120 mg
Extrait de Fraigon	80 mg	320 mg
Extrait de sommité fleurie de reine des prés	30 mg	135 mg
Vitamine B2 (riboflavine)	1,4 mg (100%)	
Substances apportées par les extraits de plantes		
Polyphénols totaux	190 mg	
OPC (Oligomères procyanidoliques) totaux	110 mg	
Flavonoïdes totaux	45 mg	
*VNR : Valeurs Nutritionnelles de Référence **Equivalent plante		

Figure 41 : Information nutritionnelle moyenne du Veinoflux® (182)

Circulymphe Jambes Légères® (Figure 43) (183) est un complément alimentaire du laboratoire Santé verte pour aider à soulager les sensations de jambes lourdes. Circulymphe Jambes Légères® contient 13 composants actifs, sa composition pour deux comprimés est décrite en Figure 44. Les principaux sont : la Vigne rouge, le sélénium, les vitamines C et E antioxydantes, l'orange douce, des extraits de pépins de raisin, du Ginkgo biloba et la piloselle. La posologie est de 2 comprimés le matin pour un traitement d'attaque ou un comprimé le matin en phase d'entretien. Ils sont à prendre de préférence le matin avec un grand verre d'eau.(183)



Figure 43 : Emballage de Circulymphe Jambes Légères® (183)

Composition pour 2 comprimés :

Extrait sec de fruits d'Orange douce (*Citrus sinensis*) titré à 60% de flavonoïdes 600 mg
 Extrait sec de feuilles de Vigne rouge (*Vitis vinifera*) (Ratio 10/1) 260 mg
 Extrait sec de parties aériennes de Piloselle (*Hieracium pilosella*) titré à 0,4% de vitexine 100 mg
 Extrait sec de pépins de Raisin (*Vitis vinifera*) titré à 75% en polyphénols 63,2 mg
 Poudre de tiges d'Ananas (*Ananas comosus*) titré à 2000 GDU/g de bromélaïne 60 mg
 Extrait sec de feuilles de Ginkgo biloba titré à 24% de glycosides de flavonol et 6% de terpènes lactones 40 mg
 Magnésium 25 % des AR* 93,6 mg
 Rutine 57 mg
 Vitamine C 62 % des AR* 49,5 mg
 Quercétine 42,2 mg
 Vitamine E 208 % des AR* 25 mg α-ET
 Vitamine B6 140 % des AR* 2 mg
 Sélénium 72,7 % des AR* 40 µg

Figure 44 : Composition nutritionnelle de Circulymphe Jambes Légères® (pour 2 comprimés) (183)

Arkogélules® BIO Vigne Rouge (Figure 45) (184) est un complément alimentaire du laboratoire Arkopharma® il est composé uniquement de poudre de feuille de Vigne rouge (*Vitis vinifera*) ; trois gélules contiennent 870 mg de poudre de feuilles. La posologie recommandée est de trois gélules le matin au moment du repas à prendre avec un grand verre d'eau.(184)



Figure 46 : Emballage de Phytostandard® Méliot / Vigne rouge (185)



Figure 45 : Emballage de Arkogélule® Vigne rouge (184)

Phytostandard® Méliot / Vigne rouge (Figure 46) (185) est un complément alimentaire du laboratoire Pileje® avec une formule combinant la vigne rouge (*Vitis vinifera*) et le Méliot (*Melilotus officinalis*). La composition pour deux comprimés est de 168 mg d'extrait de feuilles Vigne rouge et 136 mg d'extrait de sommités fleuries de Méliot. La posologie recommandée est de deux comprimés par jour à avaler avec un grand verre d'eau.(185)

Les topiques à base de vigne (crème, gel ou spray) sont souvent utilisés pour traiter localement les symptômes de l'insuffisance veineuse chronique en raison de leurs propriétés vasoprotectrices, anti-inflammatoires et antioxydantes. Ils permettent de réduire l'inflammation locale, de diminuer la douleur, l'enflure et la lourdeur des jambes. Les gels à base de Vigne rouge comme le gel Veinoflux® contiennent du fragon, de l'hamamélis, du marronnier d'inde et du camphre et menthol pour le Veinoflux® effet froid. Le Circulymphe gel® est également un supplément à base d'hamamélis, de vigne rouge, de menthol et d'huiles essentielles d'eucalyptus pour un effet rafraichissant. Les gels sont à appliquer deux fois par jour, matin et soir, en massant légèrement et en effectuant des mouvements circulaires.(186,187)

Les extraits de feuille de vigne rouge ont montré (188) une efficacité dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique grâce à leurs multiples mécanismes d'action. Ces extraits possèdent des propriétés antioxydantes qui neutralisent les radicaux libres et réduisent le stress oxydatif, renforçant ainsi les parois des vaisseaux sanguins. De plus, ils améliorent la microcirculation en augmentant le flux sanguin dans les petits vaisseaux et en réduisant la viscosité du sang. Les composés de la vigne rouge exercent également des effets anti-inflammatoires en inhibant les voies de signalisation inflammatoires et en réduisant l'expression des cytokines pro-inflammatoires. En renforçant les parois veineuses, en réduisant l'œdème et en protégeant la santé vasculaire, les extraits de vigne rouge offrent une approche complète pour soulager les symptômes et améliorer la qualité de vie des personnes souffrant d'insuffisance veineuse chronique.(188)

L'insuffisance veineuse chronique et les crises hémorroïdaires sont des affections distinctes, cependant ces deux pathologies partagent des similitudes dans leurs symptômes et dans les mécanismes sous-jacents. Les extraits de feuille de vigne rouge ont montré (188) des effets bénéfiques dans le traitement de ces deux maladies en raison de leurs propriétés vasoprotectrices et anti-inflammatoires.

VIII.1.2. Utilisation de la vigne (*Vitis vinifera*) dans la crise hémorroïdaire

La vigne (*Vitis vinifera*) est retrouvée dans des compléments alimentaires disponible en pharmacie afin de traiter la crise hémorroïdaire.

VIII.1.2.1. Rappel sur la crise hémorroïdaire

Les crises hémorroïdaires sont causées par une dilatation excessive des veines autour de l'anus ou du rectum, entraînant des symptômes tels que des douleurs, des démangeaisons et des saignements. La constipation est la principale cause de cette affection, car elle entraîne une contraction forcée pour évacuer les selles. Une alimentation trop épicée ou la consommation de café, de thé ou d'alcool constitue un facteur favorisant de l'apparition de la crise. Il existe deux types d'hémorroïdes : les hémorroïdes externes situés sous la peau de l'anus et les hémorroïdes internes situés dans la partie supérieure du canal anal.(189)

VIII.1.2.2. Les produits à base de vigne (*Vitis vinifera*) disponibles en pharmacie pour soulager la crise hémorroïdaire

Les gélules et comprimés à base de Vigne rouge sont des compléments alimentaires utilisés pour traiter les problèmes de circulation, y compris les hémorroïdes. Ainsi les compléments alimentaires utilisés dans l'insuffisance veineuse peuvent aider à soulager les symptômes de la crise hémorroïdaire, comme les compléments contenant uniquement de l'extrait de vigne (*Vitis vinifera*) que propose les laboratoires Arkopharma®, Dayang® ou Naturactive®. L'utilisation d'infusion de feuilles peut aussi être envisagée en complément pour soulager la crise.(190)

VIII.1.2.3. Mécanismes d'action

Le mécanisme d'action est similaire à celui décrit précédemment dans l'insuffisance veineuse. La vigne permet d'améliorer la circulation veineuse ce qui aide à réduire la stase veineuse et la dilatation des veines hémorroïdaires. La vigne a aussi une action anti-inflammatoire et antioxydante contribuant à maintenir l'intégrité et la fonction des vaisseaux sanguins. La Vigne permet aussi de réduire l'œdème local péri veineux et permet donc de diminuer la douleur et l'inconfort associé à la crise hémorroïdaire.(190)

VIII.2. Utilisation de la vigne en cosmétologie : présentation du laboratoire Caudalie®

La vigne est une source précieuse d'ingrédients pour l'industrie cosmétique. Les extraits de raisin et de pépins de raisin sont utilisés pour leurs propriétés antioxydantes et hydratantes dans de nombreux produits de soins de la peau. Caudalie® a été l'une des premières marques à exploiter les bienfaits des polyphénols de raisin dans ses produits de soins de la peau. Les produits Caudalies sont aujourd'hui, largement implanté dans les pharmacies et parapharmacies.

Caudalie® est une entreprise française de cosmétiques spécialisée dans les soins de la peau à base d'ingrédients naturels, notamment les polyphénols de raisin. La marque est connue pour ses produits aux propriétés antioxydantes et anti-âge, tels que l'Eau de Beauté®, le Sérum Vinoperfect® et la gamme Resveratrol-Lift®. Caudalie® a également créé les Spa Vinothérapie, offrant des soins utilisant des extraits de vigne et de raisin.(191)

D'autres laboratoires et marques de cosmétiques mettent en valeur la vigne dans la composition de leurs produits. Notamment Vinésime®, basée en Bourgogne, cette marque utilise des extraits de vigne et de raisin provenant des vignobles prestigieux de la région.

Vinésime® crée des produits de soin pour la peau en exploitant les propriétés antioxydantes et revitalisantes des polyphénols de raisin.(192)

Conclusion

Nous nous sommes axés sur les bienfaits du raisin et du vin, et nous avons essayé de comprendre quel serait l'impact d'une consommation de vin sur la santé humaine.

Dans un premier temps, nous avons présenté l'espèce *Vitis vinifera* que l'Homme cultive depuis des milliers d'années : nous avons décrit sa classification et sa description botanique. Mais aussi ses conditions de culture, les maladies auxquelles elle peut faire face et les traitements prophylactiques ou de lutte contre celles-ci. L'espèce *Vitis vinifera* est à l'origine de la production du raisin et de l'élaboration du vin. L'utilisation du raisin peut être multiple, le raisin peut être utilisé sec pour ses propriétés nutritives : il est calorique, riche en minéraux (calcium, fer, magnésium, phosphore, potassium et sodium) et généralement deux à trois fois plus riche que le raisin frais. Le raisin frais est tout aussi intéressant, sa richesse en polyphénols fait de lui un antioxydant naturel. Il est aussi riche en eau. Le raisin peut être décliné sous différentes formes qui peuvent être intéressantes ; le jus, le verjus, le vinaigre ou l'huile de pépins riche en acides gras monoinsaturés et en vitamine E, lui conférant des propriétés antioxydantes et hydratantes notamment pour la peau. Le raisin est également décliné dans sa forme la plus emblématique : le vin, ou encore sous la forme d'autres boissons alcoolisées qui montrent l'aspect international de l'utilisation du raisin, avec des alcools typiques des régions de France (champagne, cognac, armagnac...) mais aussi d'Italie avec le lambrusco ou d'Espagne avec le porto.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la composition globale du raisin et du vin et nous avons identifié les molécules d'intérêts impliquées dans les bienfaits de la consommation de raisin et de vin, notamment avec l'intérêt d'un composé majeur : le resvératrol. La composition du vin est complexe (sucre, alcool, acides...) et participe aux caractéristiques organoleptiques du vin. De nombreux composés comme les polyphénols (flavonoïdes, anthocyanes, flavonols, tannins...) présents dans le vin sont historiquement liés aux effets antioxydants de sa consommation. Cette thèse c'est fini sur l'étude d'un polyphénol en particulier : le resvératrol. Le resvératrol, à travers les études citées, a montré son importance dans la lutte contre diverses maladies, notamment dans les pathologies cardiovasculaires avec la présentation du « french paradox ». Nous avons identifié les divers mécanismes dans lesquels le resvératrol est impliqué. La cardio-protection est liée aux effets inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire du resvératrol, aux mécanismes de diminution de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) mais aussi à la diminution des activités des NADPH oxydases impliquées dans la production de ces ERO. Les bienfaits du resvératrol dans le traitement du cancer et sa prévention ont aussi été abordés. Le resvératrol inhibe l'activité des protéines impliquées dans la voie de transduction du signal notamment les protéines kinases, la protéine activatrice AP-1 et la NFκB (Facteur Nucléaire kappa B). Ces protéines sont impliquées dans divers mécanismes, dont l'apoptose. Le resvératrol est capable d'induire l'apoptose en augmentant l'expression de la protéine Bax pro-apoptotique et donc d'avoir des effets bénéfiques contre le cancer. Ainsi, le resvératrol a une action bénéfique sur de nombreux cancers. Dans les cas de cancers hormonodépendants, par sa ressemblance avec la diéthylstilbestérol, le resvératrol a un effet anti-oestrogénique intéressant. Dans la leucémie, le resvératrol a un effet pro-apoptotique sur les cellules KG-1 (lignée de cellules dans la leucémie myéloïde). Dans le cancer hépatique, le resvératrol a un effet pro-apoptotique sur les cellules HepG2 et améliore l'efficacité des chimiothérapies dans un modèle murin. Un analogue du resvératrol (le N-hydroxy-N'-(3,4,5-triméthoxyphényl)-3,4,5-triméthoxy-benzamidine), a un effet cytotoxique sur les lignées de cellules du cancer du

pancréas (AsPC-1 et BxPC-3). Le resvératrol a un effet chimio préventif dans le cancer colorectal et augmente l'effet du 5-FU lors du traitement. Nous avons vu que le resvératrol empêche la peroxydation des lipides, empêchant alors le développement de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. *In vitro*, le resvératrol réduit les niveaux d'A β sur un modèle de culture neuronal et réduit alors la neuropathie associée. Le resvératrol a un effet bénéfique dans la DMLA, il protège du stress oxydatif impliqué dans la pathologie et a un effet inhibiteur de l'angiogenèse induite par la liaison de VEGF sur son récepteur. Ainsi, la consommation de vin ou de jus de raisin a bien un impact sur la santé. Les deux contiennent du resvératrol qui peut, nous l'avons vu, avoir des bienfaits sur différentes pathologies ou maladies. Cependant, nous avons exposé les limites d'utilisation du resvératrol étant donné 1) sa biodisponibilité réduite du fait de sa métabolisation hépatique rapide et quasi complète et 2) sa toxicité potentielle pouvant causer des effets indésirables graves comme une néphrotoxicité et des problèmes gastro-intestinaux (ulcères). Il est intéressant de noter que ces effets indésirables apparaissent à des doses élevées. Dans ces cas, le resvératrol peut interférer avec l'utilisation d'autres médicaments (méthotrexate ou warfarine) augmentant alors leur toxicité. La consommation de vin apporte une quantité nettement inférieure aux doses toxiques de resvératrol et ne constitue pas, hormis la présence d'alcool, un danger pour le consommateur.

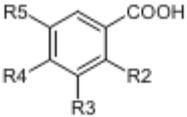
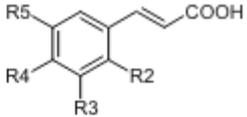
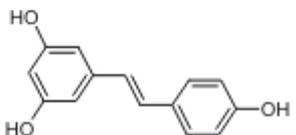
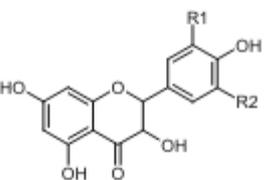
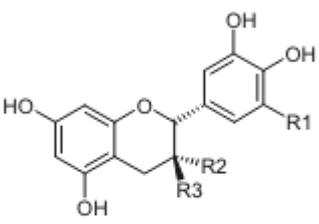
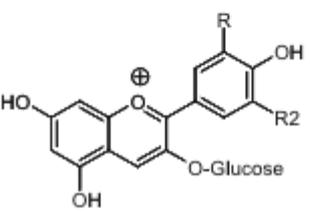
Enfin dans un troisième temps, nous avons évoqué les différents compléments alimentaires disponibles en pharmacie, mais aussi décrit l'intérêt du resvératrol en cosmétologie. En ce qui concerne son utilisation en pharmacie, la vigne est retrouvée sous différentes formes comme sa « forme naturelle », avec des spécialités/complexes à base d'extraits de *Vitis vinifera*. Mais, elle est également retrouvée sous forme transformée avec des produits à base de resvératrol utilisés en cosmétologie. Nous l'avons vu, le resvératrol à des limites d'utilisation notamment par sa potentielle toxicité à forte dose, mais aussi, de par sa faible biodisponibilité. Cependant, un complément alimentaire (Longevinex®) à base de resvératrol se montre prometteur. Ce complexe est spécialement formulé pour offrir une biodisponibilité maximale à des doses sécurisées.

Aujourd'hui les pathologies comme le cancer nécessitent des traitements spécifiques et complexes. Le resvératrol a montré son efficacité globale sur des mécanismes impliqués dans le cancer comme l'apoptose. Pour ma part, ce manque de spécificité, m'apparaît comme étant un frein à l'utilisation du resvératrol dans le traitement du cancer. Cependant, l'utilisation du resvératrol dans le traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge semble offrir une réelle perspective mais qui doit passer par des phases d'essais cliniques et qui nécessiterait des doses importantes... Il serait intéressant d'approfondir d'avantage les effets probants du resvératrol dans la DMLA. De plus, nous avons vu que la consommation de vin a un impact direct sur la diversification du microbiote. Il a été prouvé que la consommation de vin augmente le nombre de bactéries bénéfiques pour la prévention des pathologies cardiovasculaires ainsi que leur diversification. Cela pourrait donner des perspectives dans la confection de vins bénéfiques pour le microbiote et la santé globale de l'Homme.

Annexes

Annexe 1. Les principaux composés phénoliques présents dans le raisin	96
---	----

Annexe 1. Les principaux composés phénoliques présents dans le raisin (100)

Acides phénoliques																																	
																																	
acides benzoïques acide p-hydroxybenzoïque acide protocatéchique acide vanillique acide gallique acide syringique acide salicylique acide gentisique	acides hydroxycinnamiques acide p-coumarique acide caféique acide férulique acide sinapique																																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>R2</th> <th>R3</th> <th>R4</th> <th>R5</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>H</td> <td>H</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>OH</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>OCH₃</td> <td>OH</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>OH</td> <td>OH</td> <td>OH</td> </tr> <tr> <td>H</td> <td>OCH₃</td> <td>OH</td> <td>OCH₃</td> </tr> <tr> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>H</td> </tr> <tr> <td>OH</td> <td>H</td> <td>H</td> <td>OH</td> </tr> </tbody> </table>	R2	R3	R4	R5	H	H	OH	H	H	OH	OH	H	H	OCH ₃	OH	H	H	OH	OH	OH	H	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH	H	H	H	OH	H	H	OH
R2	R3	R4	R5																														
H	H	OH	H																														
H	OH	OH	H																														
H	OCH ₃	OH	H																														
H	OH	OH	OH																														
H	OCH ₃	OH	OCH ₃																														
OH	H	H	H																														
OH	H	H	OH																														
Stilbénes 	Trans-resvératrol																																
Flavonols 	R1=H, R2=H, kampférol R1=OH, R2=H, quercétol R1=OH, R2=OH, myricétol R1=OCH ₃ , R2=H, isorhamnétol																																
Flavan-3-ols 	R1=H, R2=H, R3=OH (+)-Catéchine R1=H, R2=OH, R3=H (-)-Epicatéchine R1=OH, R2=H, R3=OH (+)-Gallocatéchine R1=OH, R2=OH, R3=H (-)-Epigallocatéchine																																
Anthocyanidines 	R1=OH, R2=H Cyanidine-3-O-glucoside R1=OH, R2=OH Delphinidine-3-O-glucoside R1=OCH ₃ , R2=H Paeonidine-3-O-glucoside R1= OCH ₃ , R2=OH Pétunidine-3-O-glucoside R1= OCH ₃ , R2= OCH ₃ Malvidine-3-O-glucoside																																

Références bibliographiques

1. Les ruchers du Tigou [Internet]. 2017 [cité 6 juin 2024]. Hydromel, l'histoire de la boisson des dieux. Disponible sur: <https://www.tigoo-miel.com/histoire-de-l-hydromel/>
2. Marsh AJ, Hill C, Ross RP, Cotter PD. Fermented beverages with health-promoting potential: Past and future perspectives. *Trends Food Sci Technol*. 1 août 2014;38(2):113-24.
3. Gauthier M. Statista. 2023 [cité 10 juin 2024]. Les plus grands consommateurs de vin dans le monde 2022. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/1330973/consommation-de-vin-par-habitant-pays/>
4. Statista [Internet]. [cité 10 juin 2024]. La consommation de bière et les brasseries en France. Disponible sur: <https://fr.statista.com/themes/3244/la-consommation-de-biere-en-france/>
5. Gaudiaut T. Statista Daily Data. 2024 [cité 10 juin 2024]. La France redevient le premier producteur de vin au monde. Disponible sur: <https://fr.statista.com/infographie/31746/evolution-du-classement-des-principaux-pays-producteurs-de-vin-dans-le-monde>
6. E.Leclerc [Internet]. 2023 [cité 12 déc 2023]. Qu'est-ce qu'une vigne ? Tout savoir sur les vignes. Disponible sur: <https://www.cdixvins.fr/astuces/quest-ce-quune-vigne>
7. Statista [Internet]. [cité 29 mai 2024]. Fruits : volume de la production Monde 2021. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/673783/production-mondiale-de-fruits-dans-le-monde/>
8. Dion R. Histoire de la vigne & du vin en France: des origines au XIXe siècle. Reproduction en fac-similé. Paris: CNRS éd; 2010. XII-768.
9. L'histoire pour tous de France et du Monde [Internet]. 2021 [cité 12 déc 2023]. Origine et histoire du vin et de la vigne. Disponible sur: <https://www.histoire-pour-tous.fr/dossiers/5155-histoire-de-la-vigne-et-du-vin-les-origines.html>
10. Inventaire National du Patrimoine Naturel [Internet]. [cité 22 juin 2023]. *Vitis vinifera* L., 1753 - Vigne, La Vigne. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/129968
11. Plantes et botanique [Internet]. Plantes et botanique; 2020 [cité 3 janv 2024]. Plantes et botanique : Famille des Vitaceae. Disponible sur: <https://www.plantes-botanique.org/>
12. Cognac Guillon Painturaud [Internet]. 2022 [cité 8 nov 2022]. La vigne de la vigne en Charente. Disponible sur: <https://www.cognac-guillon-painturaud.fr/la-vigne-de-la-vigne/>
13. Priel B. Une vigne au jardin. Paris: Éd. Rustica; 2004. 80 p. (La vie en vert).
14. Wisp Campus [Internet]. 2016 [cité 19 nov 2022]. Plantation de la vigne : le choix du porte-greffe. Disponible sur: <http://wisp-campus.com/plantation-de-la-vigne-le-choix-du-porte-greffe/>
15. Gasparotto L, Monza JP de. L'atlas des vins de France. [Nouvelle édition]. Paris: Éditions de Monza; 2017. 360 p.
16. Vignobles Edonis [Internet]. [cité 3 janv 2024]. Cep de vigne. Disponible sur: <https://lesvignoblesedonis.com/fr/lexique-cep-de-vigne>

17. Opusvins [Internet]. [cité 12 déc 2023]. Le cycle de la vigne. Disponible sur: <https://www.opusvins.com/cycle-vigne.html>
18. Reynier A. Chapitre 3. Physiologie de la vigne. In: Manuel de viticulture. Paris: Lavoisier; 2016. p. 115-52.
19. France Minéraux [Internet]. [cité 12 déc 2023]. Raisin - Caractéristiques, Utilisations et Bienfaits - Phytothérapie. Disponible sur: <https://www.france-mineraux.fr/phytotherapie/raisin/>
20. Barber P. Viticulture et Vignoble® Guide Complet sur la Viticulture et la Vinification. 2018 [cité 8 janv 2024]. Le Phylloxéra de la Vigne. Symptômes et Dégâts. Traitement. Disponible sur: <https://viticulturevignoble.fr/phylloxera-vigne.html>
21. Animalia [Internet]. [cité 31 mai 2024]. Fillossera della vite. Disponible sur: <https://animalia.bio/it/phylloxera>
22. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 10 janv 2023]. Le Phylloxera. Disponible sur: <https://www.vignevin.com/publications/fiches-pratiques/le-phylloxera/>
23. Uk, Cab International, Punithalingam E. *Phomopsis viticola* . [Descriptions of Fungi and Bacteria]. Descr Fungi Bact. 31 déc 1979;(64):635.
24. Bayer-Agri [Internet]. 2023 [cité 10 janv 2023]. Excoriose, biologie, symptômes et dégâts. Disponible sur: https://www.bayer-agri.fr/cultures/excoriose-biologie-symptomes-et-degats_338/
25. IFV Occitanie [Internet]. 2024 [cité 8 janv 2024]. Les maladies du bois: l'Excoriose. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/excoriose/>
26. Gouvernement du Canada [Internet]. [cité 9 janv 2024]. Anthracnose. Disponible sur: <https://agriculture.canada.ca/fr/production-agricole/protection-cultures/maladies-ravageurs-agroforesterie/anthracnose>
27. IFV Occitanie [Internet]. 2023 [cité 21 nov 2023]. L'antracnose. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/anthracnose/>
28. Ephytia [Internet]. 2023 [cité 2 déc 2023]. Vigne - Acariose (*Calepitrimerus vitis*). Disponible sur: <https://ephytia.inra.fr/fr/C/6074/Vigne-Acariose-Calepitrimerus-vitis>
29. Ephytia [Internet]. [cité 2 déc 2023]. Vigne - Méthodes de protection. Disponible sur: <https://ephytia.inra.fr/fr/C/7120/Vigne-Methodes-de-protection>
30. Ephytia [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Vigne - Description des insectes. Disponible sur: <https://ephytia.inra.fr/fr/C/25379/Vigne-Description-des-insectes>
31. Ephytia [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Vigne - Dégâts, nuisibilité. Disponible sur: <https://ephytia.inra.fr/fr/C/25378/Vigne-Degats-nuisibilite>
32. IFV Occitanie [Internet]. 2023 [cité 5 déc 2023]. Le mildiou de la vigne. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/le-mildiou-de-la-vigne/>
33. Wikimedia Commons [Internet]. 2021 [cité 23 mai 2024]. Mildiou vegne foye blancâsses ronds. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mildiou_vegne_foye_blanc%C3%A5sses_ronds.jpg

34. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Mildiou. Disponible sur: <https://www.vignevin.com/publications/fiches-pratiques/mildiou/>
35. Bayer-Agri [Internet]. [cité 23 mai 2024]. Oïdium de la vigne : nuisibilité, symptômes et biologie. Disponible sur: https://www.bayer-agri.fr/cultures/oidium-de-la-vigne-nuisibilite-symptomes-et-biologie_345/
36. Zabel R, Morrell J. Oidium : Arthrospores or oidia are conidia formed by the fragmentation of an existing hypha by separation of the septal walls. In: Wood microbiology. Londres: Academic Press; 2020. p. 55-98.
37. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Oïdium. Disponible sur: <https://www.vignevin.com/publications/fiches-pratiques/oidium/>
38. Elmer P, Michailides T. Epidemiology of Botrytis cinerea in Orchard and Vine Crops. Botrytis Biol Pathol Control. 13 oct 2007;243-72
39. IFV Occitanie [Internet]. [cité 5 déc 2023]. Le botrytis ou pourriture grise. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/le-botrytis-ou-pourriture-grise/>
40. Love food feed [Internet]. 2023 [cité 26 juin 2023]. Que sont les raisins secs - Découvrez tout ce qu'il faut savoir sur les raisins secs. Disponible sur: <https://lovefoodfeed.com/fr/que-sont-les-raisins-secs/>
41. U.S. Department of agriculture [Internet]. 2024 [cité 29 mai 2024]. Raisins. Disponible sur: <https://fdc.nal.usda.gov/fdc-app.html#/food-details/1102665/nutrients>
42. Glauser J. Alimentation et Nutrition. 2021 [cité 26 juin 2023]. Raisin, sec valeurs nutritionnelles. Disponible sur: <https://alimentation-et-nutrition.fr/raisin-sec-valeurs-nutritionnelles/>
43. Mes jus de fruits [Internet]. [cité 27 juin 2023]. Quels sont les bienfaits du jus de raisin rouge ? Disponible sur: <https://www.mesjusdefruits.fr/info/les-bienfaits-du-jus-de-raisin-rouge-2/>
44. Merveilles cachées [Internet]. 2022 [cité 26 juin 2023]. Qu'est ce que le verjus ? Disponible sur: <https://merveillescachees.com/specialite-culinaire/quest-ce-que-le-verjus/>
45. Ho CW, Lazim AM, Fazry S, Zaki UKHH, Lim SJ. Varieties, production, composition and health benefits of vinegars: A review. Food Chem. 15 avr 2017;221:1621-30.
46. Mon-vinaigrier.com [Internet]. 2020 [cité 27 juin 2023]. Comment faire du vinaigre de vin ? Disponible sur: <https://mon-vinaigrier.com/comment-faire-vinaigre-vin/>
47. Pierron JC. L'huile de pépins de raisin en France et dans le monde. OCL. sept 2017;24(5):1-5.
48. Garavaglia J, Markoski MM, Oliveira A, Marcadenti A. Grape Seed Oil Compounds: Biological and Chemical Actions for Health. Nutr Metab Insights. 16 août 2016;9:59-64.
49. Géoconfluences [Internet]. École normale supérieure de Lyon; 2020 [cité 29 mai 2024]. Vin. Disponible sur: <https://geoconfluences.ens-lyon.fr/glossaire/vin>
50. Aux vignobles [Internet]. 2024 [cité 12 juin 2024]. Qu'est-ce qu'un domaine viticole ? Disponible sur: <https://www.auxvignobles.fr/actualites/quest-ce-quun-domaine-viticole/>
51. Oenologie.fr [Internet]. 2022 [cité 28 mai 2024]. Quand tailler les vignes? Disponible sur: <https://www.oenologie.fr/tailler-vignes/>

52. Les Grappes [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Les différentes façons de tailler la vigne. Disponible sur: <https://www.lesgrappes.com/magazine/parlons-vin/oenologie/les-differentes-facons-de-tailler-la-vigne>
53. La Revue du vin de France [Internet]. 2022 [cité 26 juin 2023]. Calendrier des travaux de la vigne, mois par mois. Disponible sur: <https://www.larvf.com/,les-saisons-du-vignoble,10355,1104937.asp>
54. E-viti [Internet]. [cité 10 janv 2024]. Viticulture & palissage : Qu'est-ce que le palissage de vigne ? Disponible sur: <https://www.e-viti.com/comfr/palissage-vigne-explique>
55. Chambre d'agriculture Gironde [Internet]. 2023 [cité 10 janv 2024]. Savoir quand vendanger. Disponible sur: <https://gironde.chambre-agriculture.fr/viticulture/vin/vendange-et-vinification/savoir-quand-vendanger/>
56. Allcat Instruments [Internet]. 2024 [cité 10 janv 2024]. Réfractomètre mode d'emploi. Disponible sur: <https://www.mesurez.com/refractometre-principe-mode-emploi.html>
57. Toutlevin.com [Internet]. 2017 [cité 30 juin 2023]. Vendanges manuelles ou mécaniques ? Disponible sur: <https://www.toutlevin.com/article/vendanges-manuelles-ou-mecaniques>
58. La Revue du vin de France [Internet]. 2023 [cité 30 juin 2023]. L'égrappage ou l'art d'élimer les rafles. Disponible sur: <https://www.larvf.com/,vins-egrappage-des-rafles-eraflage-raisins-baies-erafloir,13200,4245611.asp>
59. Dico du vin, le dictionnaire du vin [Internet]. [cité 30 juin 2023]. Foulage (vinification). Disponible sur: <https://dico-du-vin.com/foulage-vinification/>
60. IFV Occitanie [Internet]. 2023 [cité 3 août 2023]. L'enrichissement des moûts à l'aide de techniques additives. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/enrichissement-des-mouts-a-laide-de-techniques-additives/>
61. Scheromm P. Quand le raisin se fait vin. Versailles: Éd. Quae; 2011. 159 p. (Carnets de sciences).
62. Vin Oenologie [Internet]. [cité 31 août 2023]. Quelle est la différence entre le vin rouge et le vin blanc ? Disponible sur: <https://www.vin-oenologie.com/quelle-est-la-difference-entre-le-vin-rouge-et-le-vin-blanc/>
63. Champagne De Lozey [Internet]. [cité 31 août 2023]. Champagne : le processus de fabrication étape par étape. Disponible sur: <https://delozey.com/blogs/conseils/champagne-le-processus-de-fabrication-etape-par-etape>
64. Cognac France [Internet]. [cité 31 août 2023]. Le Cognac en quelques mots. Disponible sur: <https://www.cognac.fr/decouvrir/spiritueux-unique/le-cognac-en-quelques-mots/>
65. Le Figaro Vin [Internet]. 2024 [cité 24 mai 2024]. Qu'est-ce que le pisco ? Disponible sur: <https://avis-vin.lefigaro.fr/spiritueux/o157049-qu-est-ce-que-le-pisco>
66. Le Baroudeur du Vin [Internet]. 2024 [cité 24 mai 2024]. Vinho Verde : Un voyage gustatif dans les vignobles du Portugal. Disponible sur: <https://www.lebaroudeurduvin.com/blogs/infos/vinho-verde-un-voyage-gustatif-dans-les-vignobles-du-portugal>
67. wein.plus [Internet]. 2024 [cité 24 mai 2024]. Qu'est-ce que le lambrusco ? Disponible sur: <https://magazine-fr.wein.plus/faq/vinification/qu-est-ce-que-le-lambrusco>

68. La Revue du vin de France [Internet]. [cité 24 mai 2024]. Qu'est-ce que le vin de Porto ? Disponible sur: <https://www.larvf.com/,vins-de-porto-caracteristiques-guide-vintage-tawny-colheita-ruby-aromes-degustation-portugal,4477409.asp>
69. Viti place [Internet]. 2023 [cité 4 sept 2023]. Le processus de fermentation. Disponible sur: <https://apprendre.vitiplace.com/vin/fermentation.php>
70. Viti place [Internet]. [cité 4 sept 2023]. La fermentation alcoolique du vin : ce qu'il faut savoir. Disponible sur: <https://www.vinateliste.com/fermentation-alcoolique-vin-savoir/>
71. Toutlevin.com [Internet]. 2022 [cité 5 sept 2023]. L'élevage du vin, c'est quoi ? Disponible sur: <https://www.toutlevin.com/article/l-elevage-du-vin-cest-quoi>
72. Enoteca Divino [Internet]. 2022 [cité 16 janv 2024]. Les différents bouchons de bouteille de vin. Disponible sur: http://www.enoteca-divino.fr/module/hiblog/postdetails?post_rewrite=differents-bouchons-bouteille-vin
73. Le Figaro Vin [Internet]. [cité 11 sept 2023]. Les différentes méthodes de bouchage (Partie 1 et 2). Disponible sur: <https://avis-vin.lefigaro.fr/wine-box-par-my-vitibox/o144753-les-differentes-methodes-de-bouchage-partie-1>
74. CharenteLibre.fr [Internet]. 2018 [cité 12 sept 2023]. Savez-vous lire l'étiquette d'une bouteille de vin? [infographie]. Disponible sur: <https://www.charentelibre.fr/societe/consommation/savez-vous-lire-l-etiquette-d-une-bouteille-de-vin-infographie-6086687.php>
75. Ministère de l'économie, des finances et de la souveraineté industrielle et numérique [Internet]. 2023 [cité 12 sept 2023]. Quelles sont les mentions à vérifier sur les étiquettes des bouteilles de vin ? Disponible sur: <https://www.economie.gouv.fr/particuliers/etiquette-bouteille-vin>
76. Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 1 juin 2024]. Glucose. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/wiki/Glucose>
77. Wikipédia [Internet]. 2024 [cité 1 juin 2024]. Fructose. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Fructose&oldid=213489462>
78. science.lu [Internet]. 2013 [cité 25 mai 2024]. Qu'est-ce que la photosynthèse et à quoi sert-elle ? Disponible sur: <https://www.science.lu/fr/lenergie-des-plantes/quest-ce-que-photosynthese-quoi-sert-elle>
79. Blouin J, Cruège J. Analyse et composition des vins: comprendre le vin. Paris, France: Dunod; 2003. 292 p.
80. Paligot LR. Oenologie.fr. 2022 [cité 19 nov 2022]. Vin qui rend fou : caractéristiques et interdiction. Disponible sur: <https://www.oenologie.fr/vin-fou/>
81. iStock [Internet]. 2020 [cité 1 juin 2024]. Méthanol, éthanol, propanol et isopropanol, modèles moléculaires et formules chimiques. Disponible sur: <https://www.istockphoto.com/fr/vectoriel/m%C3%A9thanol-%C3%A9thanol-propanol-et-isopropanol-mod%C3%A8les-mol%C3%A9culaires-et-formules-gm1215572157-354100090>
82. Wikimedia Commons [Internet]. 2008 [cité 31 mai 2024]. Flat connectivity structure of methanol. Disponible sur: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Methanol_flat_structure.png?uselang=fr

83. Phulpin G. www.lejdc.fr. 2016 [cité 10 janv 2023]. Vente frauduleuse - Deux pharmaciens de la Nièvre et du Cher condamnés pour avoir écoulé de la glycérine auprès de vigneron. Disponible sur: https://www.lejdc.fr/nevers-58000/actualites/deux-pharmaciens-de-la-nievre-et-du-cher-condamnes-pour-avoir-ecoule-de-la-glycerine-aupres-de-vignerons_12187934/
84. Wikipedia [Internet]. 2024 [cité 1 juin 2024]. Tartaric acid. Disponible sur: https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Tartaric_acid&oldid=1225810644
85. IFV Occitanie [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Les acides organiques du raisin. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/les-acides-organiques-du-raisin/>
86. Société Chimique de France (SCF) [Internet]. 2024 [cité 16 janv 2024]. Acide tartrique - Produits SCF. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/acide-tartrique/>
87. CultureSciences-Chimie [Internet]. 2016 [cité 11 janv 2024]. Le vin, subtile alliance de l'alcool, du sucre et de l'acide. Disponible sur: <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/methodes-et-outils/le-vin-subtile-alliance-de-l-alcool-du-sucre-et-de>
88. oenofrance [Internet]. 2016 [cité 16 janv 2024]. Acide malique. Disponible sur: https://www.oenofrance.com/DOCS/FT_SOF_ACIDEMALIQUE_FR.pdf
89. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Acides organiques. Disponible sur: <https://www.vignevin.com/publications/fiches-pratiques/acides-organiques/>
90. EUR-Lex [Internet]. [cité 16 janv 2024]. Règlement (CE) no 606/2009 de la Commission du 10 juillet 2009 fixant certaines modalités d'application du règlement (CE) no 479/2008 du Conseil en ce qui concerne les catégories de produits de la vigne, les pratiques œnologiques et les restrictions qui s'y appliquent. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:193:0001:0059:FR:PDF>
91. Prépa-physique [Internet]. 2015 [cité 1 juin 2024]. L'acide lactique dans le sport : bon ou mauvais ? Disponible sur: <https://www.prepa-physique.net/acide-lactique-sport/>
92. feriantano [Internet]. 2021 [cité 5 juin 2023]. Acide succinique : utilisation et spécificités. Disponible sur: <https://feriantano.com/fr/articles/15708-succinic-acid-use-and-specifics>
93. Humeau Expert du laboratoire [Internet]. 2024 [cité 1 juin 2024]. ACIDE ACETIQUE NATURAL >99,5% SIGMA W200603-1KG-K - Laborat... Disponible sur: <https://www.humeau.com/acide-acetique-natural-99-5-sigma-w200603-1kg-k-24320060360.html>
94. IFV Occitanie [Internet]. [cité 17 janv 2024]. La piqûre acétique. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/la-piqure-acetique/>
95. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 17 janv 2024]. L'azote en viticulture. Disponible sur: <https://www.vignevin.com/publications/fiches-pratiques/lazote-en-viticulture/>
96. IFV Occitanie [Internet]. [cité 8 juin 2023]. L'azote en œnologie. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/lazote-en-oenologie/>

97. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 25 mai 2024]. Azote en œnologie. Disponible sur: <https://www.vignevin.com/publications/fiches-pratiques/azote-en-oenologie/>
98. Espejo F. Role of commercial enzymes in wine production: a critical review of recent research. *J Food Sci Technol.* janv 2021;58(1):9-21.
99. Institut Français de la Vigne et du Vin [Internet]. [cité 12 juin 2023]. Enzymes en œnologie : Fabrication, réglementation, applications. Disponible sur: https://www.vignevin-occitanie.com/wp-content/uploads/2018/11/Itineraires_26-DERNIERE_VERSION.pdf
100. Chira K, Suh JH, Saucier C, Teissedre PL. Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie.* 2008;6:75-82.
101. Gaston É. Les polyphénols du vin rouge : des propriétés pour prévenir les cancers ? [Thèse d'exercice : Pharmacie]. Université de Bordeaux; 2016.
102. IFV Occitanie [Internet]. 2023 [cité 14 juin 2023]. Les composants de l'arôme des vins. Disponible sur: <https://www.vignevin-occitanie.com/fiches-pratiques/les-composants-de-larome-des-vins/>
103. Winemak-In [Internet]. 2023 [cité 14 juin 2023]. Le rôle des esters dans le caractère fruité des vins jeunes. Disponible sur: <https://www.winemak-in.com/fr/publications/le-role-des-esters-dans-le-caractere-fruite-des-vins-jeunes>
104. Dico du vin, le dictionnaire du vin [Internet]. 2011 [cité 14 juin 2023]. Esters (corps neutre qui participe à l'arôme du vin)). Disponible sur: <https://dico-du-vin.com/esters-corps-neutre-qui-participe-a-larome-du-vin/>
105. infowine [Internet]. 2023 [cité 14 juin 2023]. Composés volatils soufres – impact sur les défauts aromatiques de « soufre réduit » - articles techniques - piacenza. Disponible sur: https://www.infowine.com/fr/articles_techniques/composes_volatils_soufres_-_impact_sur_les_defauts_aromatiques_de__soufre_reduit_sc_1130.htm
106. Oenologie.fr [Internet]. [cité 15 juin 2023]. Les arômes du vin. Disponible sur: <https://www.oenologie.fr/oenologie/analyse/les-aromes-du-vin/>
107. La Revue du vin de France [Internet]. 2023 [cité 15 juin 2023]. Pesticides et vin : les normes européennes. Disponible sur: <https://www.larvf.com/pesticides-vin-analyse-produits-phytosanitaires-normes-europeennes,10343,4024062.asp>
108. Cause commune [Internet]. 2023 [cité 15 juin 2023]. Les pesticides et la vigne. Disponible sur: https://www.causecommune-larevue.fr/les_pesticides_et_la_vigne
109. Thomas E. ViTi. 2 [cité 15 juin 2023]. Glyphosate dans les vignes en 2022, que peut-on faire? Disponible sur: <https://www.mon-viti.com/articles/viticulture/glyphosate-dans-les-vignes-en-2022-que-peut-faire>
110. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail [Internet]. 2019 [cité 15 juin 2023]. Glyphosate : l'Anses fait le point sur les données de surveillance. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/glyphosate-l%E2%80%99anses-fait-le-point-sur-les-donn%C3%A9es-de-surveillance>
111. Prudent R. Franceinfo. 2018 [cité 19 juin 2023]. Additifs, pesticides... Le vin que vous buvez ne contient pas que du raisin : découvrez le résultat de nos analyses. Disponible sur: <https://www.francetvinfo.fr/economie/emploi/metiers/agriculture/enquete-franceinfo->

additifs-pesticides-le-vin-que-vous-buvez-ne-contient-pas-que-du-raisin-decouvrez-le-resultat-de-nos-analyses_2957897.html

112. Dico du vin, le dictionnaire du vin [Internet]. 2012 [cité 19 juin 2023]. Soufre ou SO₂ ou sulfite ou anhydride sulfureux (chimie du vin). Disponible sur: <https://dico-du-vin.com/so2-soufre-sulfite-soufrage-chimie-du-vin/>
113. Schiavon H. Vin Oenologie. 2019 [cité 19 juin 2023]. Qu'est-ce qu'un vin bouchonné ? Quel goût de bouchon a-t-il ? Disponible sur: <https://www.vin-oenologie.com/qu-est-ce-qu-un-vin-bouchonne/>
114. LaNutrition.fr [Internet]. 2023 [cité 21 juin 2023]. Vin rouge : Calories, Indice glycémique, Valeurs nutritionnelles ... Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/vin-rouge?portion=100>
115. LaNutrition.fr [Internet]. 2023 [cité 21 juin 2023]. Les caractéristiques du raisin. Disponible sur: <https://www.lanutrition.fr/bien-dans-son-assiette/aliments/fruits/raisin/les-caracteristiques-du-raisin>
116. Naiker M, Anderson S, Johnson J, Mani J, Wakeling L, Bowry V. Loss of trans-resveratrol during storage and ageing of red wines. Aust J Grape Wine Res. 21 juill 2020;26.
117. Société Chimique de France [Internet]. [cité 4 juin 2024]. Resvératrol. Disponible sur: <https://new.societechimiquedefrance.fr/produits/resveratrol/>
118. Théa [Internet]. [cité 24 avr 2024]. Resvératrol et Santé. Disponible sur: https://www.thea.be/assets/380/original/Resv%C3%A9ratrol_et_Sant%C3%A9.pdf
119. Ren B, Kwah MXY, Liu C, Ma Z, Shanmugam MK, Ding L, et al. Resveratrol for cancer therapy: Challenges and future perspectives. Cancer Lett. 1 sept 2021;515:63-72.
120. Fondation HCL [Internet]. 2024 [cité 15 mai 2024]. Maladies cardiovasculaires : liste, symptômes et traitements du cœur. Disponible sur: <https://fondationhcl.fr/notre-action/recherche-et-innovation/informations-sur-les-maladies-et-la-recherche-medicale/maladies-cardiovasculaires-liste-symptomes-et-traitements-du-coeur/>
121. passeportsanté [Internet]. 2011 [cité 15 mai 2024]. Le raisin et ses bienfaits pour la santé. Disponible sur: https://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/EncyclopedieAliments/Fiche.aspx?doc=raisin_nu
122. Thanassoulis, G, Aziz. Édition professionnelle du Manuel MSD. 2022 [cité 13 mars 2024]. Athérosclérose - Troubles cardiovasculaires. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-cardiovasculaires/art%C3%A9rioscl%C3%A9rose/ath%C3%A9roscl%C3%A9rose>
123. passeportsanté [Internet]. 2024 [cité 5 juin 2024]. Apolipoprotéines : Définition, Examens, Résultats. Disponible sur: <https://www.passeportsante.net/fr/Maux/analyses-medicales/Fiche.aspx?doc=analyse-apolipoproteines-sang>
124. Nouvelle Société Francophone d'Athérosclérose [Internet]. 2024 [cité 15 mai 2024]. Pathogénèse de l'athérosclérose : théories et mécanismes. Disponible sur: <https://www.nsf.asso.fr/professionnels/pathogenese-de-latherosclerose-theories-et-mecanismes/>

125. Keevil JG, Osman HE, Reed JD, Folts JD. Grape juice, but not orange juice or grapefruit juice, inhibits human platelet aggregation. *J Nutr.* 2000;130(1):53-6.
126. Osman HE, Maalej N, Shanmuganayagam D, Folts JD. Grape juice but not orange or grapefruit juice inhibits platelet activity in dogs and monkeys. *J Nutr.* déc 1998;128(12):2307-12.
127. Laidet T. « French Paradox » : revue de trente ans de littérature. Le vin protège-t'il le cœur des français ? [Thèse d'exercice : Médecine]. Université de Clermont Auvergne; 2021.
128. Arvers P. The Conversation. 2019 [cité 15 mai 2024]. Le « French paradox » démonté : non, une consommation modérée d'alcool n'a pas d'effet protecteur. Disponible sur: <http://theconversation.com/le-french-paradox-demonte-non-une-consommation-moderee-dalcool-na-pas-deffet-protecteur-114853>
129. SlideShare [Internet]. 2019 [cité 15 juin 2024]. Double rôle des espèces réactives d'oxygène Dr Jekyll and Mr Hyde. Disponible sur: <https://fr.slideshare.net/slideshow/double-rle-des-espces-ractives-doxygne/135110391>
130. Catalgol B, Batirel S, Taga Y, Ozer NK. Resveratrol: French paradox revisited. *Front Pharmacol.* 2012;3:141.
131. Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle.* 15 avr 2008;7(8):1020-35.
132. Wang RH, Zheng Y, Kim HS, Xu X, Cao L, Lahusen T, et al. Interplay among BRCA1, SIRT1 and Survivin during BRCA1-Associated Tumorigenesis. *Mol Cell.* 10 oct 2008;32(1):11-20.
133. Li YJ, Xu HJ. [Relationship between apoptotic effect of Resveratrol on KG-1 cells and expression of bcl-2/bax]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi.* oct 2008;16(5):1026-9.
134. Bernhaus A, Ozsvar-Kozma M, Saiko P, Jaschke M, Lackner A, Grusch M, et al. Antitumor effects of KITC, a new resveratrol derivative, in AsPC-1 and BxPC-3 human pancreatic carcinoma cells. *Invest New Drugs.* oct 2009;27(5):393-401.
135. Organisation mondiale de la santé [Internet]. 2024 [cité 5 juin 2024]. Cancer. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
136. Honari M, Shafabakhsh R, Reiter RJ, Mirzaei H, Asemi Z. Resveratrol is a promising agent for colorectal cancer prevention and treatment: focus on molecular mechanisms. *Cancer Cell Int.* 15 juill 2019;19:180.
137. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 16 mai 2024]. Cancer colorectal - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/cancers/cancer-colorectal.html>
138. Ameli [Internet]. 2024 [cité 14 mai 2024]. Comprendre la maladie d'Alzheimer. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/maladie-alzheimer/comprendre-maladie-alzheimer>
139. Selkoe DJ. Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev.* avr 2001;81(2):741-66.

140. Luchsinger JA, Tang MX, Siddiqui M, Shea S, Mayeux R. Alcohol intake and risk of dementia. *J Am Geriatr Soc.* avr 2004;52(4):540-6.
141. Truelsen T, Thudium D, Grønbaek M, Copenhagen City Heart Study. Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study. *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1313-9.
142. Lindsay J, Laurin D, Verreault R, Hébert R, Helliwell B, Hill GB, et al. Risk factors for Alzheimer's disease: a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. *Am J Epidemiol.* 1 sept 2002;156(5):445-53.
143. Wang J, Ho L, Zhao Z, Seror I, Humala N, Dickstein DL, et al. Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates Abeta neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* nov 2006;20(13):2313-20.
144. Han YS, Zheng WH, Bastianetto S, Chabot JG, Quirion R. Neuroprotective effects of resveratrol against beta-amyloid-induced neurotoxicity in rat hippocampal neurons: involvement of protein kinase C. *Br J Pharmacol.* mars 2004;141(6):997-1005.
145. Guarente L. Calorie restriction and SIR2 genes--towards a mechanism. *Mech Ageing Dev.* sept 2005;126(9):923-8.
146. Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O, Carlson L, 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(1):1-7.
147. CDC [Internet]. 2024 [cité 6 juin 2024]. NHANES - Page d'accueil de l'Enquête nationale sur l'examen de la santé et de la nutrition. Disponible sur: <https://www.cdc.gov/nchs/nhanes/index.htm>
148. Journées nationales de la Macula [Internet]. 2024 [cité 6 juin 2024]. Chiffres clés de la DMLA. Disponible sur: <https://www.journees-macula.fr/maladies-de-la-macula/la-dmla/chiffres-cles-dmla>
149. Cornebise C. Polyphénols de la vigne et du vin et dégénérescence maculaire liée à l'âge [Internet] [Thèse de doctorat : Biochimie et biologie moléculaire]. Université Bourgogne Franche-Comté; 2023 [cité 31 mai 2024]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2023UBFCK058/document>
150. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 6 juin 2024]. Comment soigne-t-on la dégénérescence maculaire ? Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/yeux/degenerescence-maculaire-dmla/traitement.html>
151. King RE, Kent KD, Bomser JA. Resveratrol reduces oxidation and proliferation of human retinal pigment epithelial cells via extracellular signal-regulated kinase inhibition. *Chem Biol Interact.* 15 janv 2005;151(2):143-9.
152. Ratz-Łyko A, Arct J. Resveratrol as an active ingredient for cosmetic and dermatological applications: a review. *J Cosmet Laser Ther Off Publ Eur Soc Laser Dermatol.* 2019;21(2):84-90.
153. Gu T, Wang N, Wu T, Ge Q, Chen L. Antioxidative Stress Mechanisms behind Resveratrol: A Multidimensional Analysis. *J Food Qual.* 18 mars 2021;2021:e5571733.
154. Futura [Internet]. 2024 [cité 14 mai 2024]. Ultraviolet : qu'est-ce que c'est ? Disponible sur: <https://www.futura-sciences.com/sciences/definitions/physique-ultraviolet-1003/>

155. Lee JS, Park KY, Min HG, Lee SJ, Kim JJ, Choi JS, et al. Negative regulation of stress-induced matrix metalloproteinase-9 by Sirt1 in skin tissue. *Exp Dermatol*. déc 2010;19(12):1060-6.
156. Vitale N, Kisslinger A, Paladino S, Procaccini C, Matarese G, Pierantoni GM, et al. Resveratrol couples apoptosis with autophagy in UVB-irradiated HaCaT cells. *PloS One*. 2013;8(11):e80728.
157. Lee TH, Seo JO, Baek SH, Kim SY. Inhibitory Effects of Resveratrol on Melanin Synthesis in Ultraviolet B-Induced Pigmentation in Guinea Pig Skin. *Biomol Ther*. janv 2014;22(1):35-40.
158. Ryu JH, Seok JK, An SM, Baek JH, Koh JS, Boo YC. A study of the human skin-whitening effects of resveratryl triacetate. *Arch Dermatol Res*. avr 2015;307(3):239-47.
159. Kostic A, Pharm M, CosmEthics M. Resveratrol: An antioxidant for attractive beauty applications.
160. Gonçalves GMS, Barros PP, Da Silva GH, Dos Santos EM, Minutti AF. Formulations Containing Curcumin or Trans-Resveratrol Increase Dermal Thickness in Rats Submitted to Chemical Peeling. *J Cosmet Dermatol Sci Appl*. 2017;07(01):14-26.
161. Fabbrocini G, Staibano S, De Rosa G, Battimiello V, Fardella N, Iardi G, et al. Resveratrol-containing gel for the treatment of acne vulgaris: a single-blind, vehicle-controlled, pilot study. *Am J Clin Dermatol*. 1 avr 2011;12(2):133-41.
162. Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, et al. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans. *Nature*. 5 août 2004;430(7000):686-9.
163. Valenzano DR, Terzibasi E, Genade T, Cattaneo A, Domenici L, Cellierino A. Resveratrol prolongs lifespan and retards the onset of age-related markers in a short-lived vertebrate. *Curr Biol CB*. 7 févr 2006;16(3):296-300.
164. Valenzano DR, Cellierino A. Resveratrol and the pharmacology of aging: a new vertebrate model to validate an old molecule. *Cell Cycle Georget Tex*. mai 2006;5(10):1027-32.
165. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. sept 2003;425(6954):191-6.
166. Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, et al. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*. 16 nov 2006;444(7117):337-42.
167. Morel JL. anti-âge intégral. [cité 6 juin 2024]. Les sirtuines : l'arme anti-âge majeure ? Disponible sur: <https://www.antiageintegral.com/anti-aging/les-sirtuines-une-arme-anti-age-ou-pas>
168. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos Biol Fate Chem*. déc 2004;32(12):1377-82.

169. Zupančič Š, Lavrič Z, Kristl J. Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV*. juin 2015;93:196-204.
170. Shaito A, Posadino AM, Younes N, Hasan H, Halabi S, Alhababi D, et al. Potential adverse effects of resveratrol: a literature review. *Int J Mol Sci*. 18 mars 2020;21(6):2084.
171. Crowell JA, Korytko PJ, Morrissey RL, Booth TD, Levine BS. Resveratrol-associated renal toxicity. *Toxicol Sci Off J Soc Toxicol*. déc 2004;82(2):614-9.
172. Juhasz B, Mukherjee S, Das DK. Hormetic response of resveratrol against cardioprotection. *Exp Clin Cardiol*. 2010;15(4):e134-8.
173. Longevinex [Internet]. 2024 [cité 2 juin 2024]. Meilleurs suppléments anti-âge tout-en-un – Prouvés scientifiquement. Disponible sur: <https://longevinex.com/>
174. Guha P, Dey A, Chatterjee A, Chattopadhyay S, Bandyopadhyay SK. Pro-ulcer effects of resveratrol in mice with indomethacin-induced gastric ulcers are reversed by L-arginine. *Br J Pharmacol*. 1 févr 2010;159(3):726-34.
175. Nathan J. Resveratrol suppresses angiogenesis by down-regulating Vegf/Vegfr2 in Zebrafish (*Danio rerio*) embryos. *J Chem Pharm Res*. 31 déc 2014;892-899.
176. Chiba T, Kimura Y, Suzuki S, Tatefuji T, Umegaki K. Trans-Resveratrol Enhances the Anticoagulant Activity of Warfarin in a Mouse Model. *J Atheroscler Thromb*. 1 sept 2016;23(9):1099-110.
177. Jia Y, Liu Z, Wang C, Meng Q, Huo X, Liu Q, et al. P-gp, MRP2 and OAT1/OAT3 mediate the drug-drug interaction between resveratrol and methotrexate. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1 sept 2016;306:27-35.
178. Gauguier D, Neunlist M, Sokol H, Zitvogel L. Inserm. 2021 [cité 11 juin 2024]. Microbiote intestinal (flore intestinale) : Une piste sérieuse pour comprendre l'origine de nombreuses maladies. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/microbiote-intestinal-flore-intestinale/>
179. Biocodex Microbiota Institute [Internet]. 2021 [cité 11 juin 2024]. Que fait le vin rouge à notre microbiote intestinal ? Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/fr/que-fait-le-vin-rouge-notre-microbiote-intestinal>
180. Queipo-Ortuño MI, Boto-Ordóñez M, Murri M, Gomez-Zumaquero JM, Clemente-Postigo M, Estruch R, et al. Influence of red wine polyphenols and ethanol on the gut microbiota ecology and biochemical biomarkers¹²³⁴. *Am J Clin Nutr*. 2012;95(6):1323-34.
181. Medlineplus [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Venous insufficiency. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/ency/article/000203.htm>
182. Arkopharma [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Veinoflux®. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/veinoflux-jambes-legeres-toniques>
183. Laboratoires Santé Verte [Internet]. 2023 [cité 26 mai 2024]. Circulymphe® Comprimés 60. Disponible sur: <https://www.sante-verte.com/produits/circulymphe-comprimes/>
184. Arkopharma [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Arkogélules® BIO Vigne rouge. Disponible sur: <https://fr.arkopharma.com/products/arkogelules-bio-vigne-rouge>

185. PiLeJe Laboratoire [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Phytostandard® - Mélilot / Vigne Rouge. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/phytostandard-melilot-vigne-rouge>
186. Laboratoires Santé Verte [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Circulymphe® Gel Externe Certifié BIO NEW. Disponible sur: <https://www.sante-verte.com/produits/circulymphe-gel-externe-certifie-bio/>
187. Atida | Santediscount [Internet]. [cité 26 mai 2024]. Arkopharma Veinoflux Gel Jambes Légères Effet Froid 150ml. Disponible sur: <https://www.atida.fr/arkopharma-veinoflux-gel-jambes-legeres-effet-froid-150ml.html>
188. Nutrinia Laboratoire en Occitanie [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Les Effets Bénéfiques de la Vigne Rouge sur la Circulation Sanguine. Disponible sur: <https://nutrinia.fr/fr/blog?q=%2Ffr%2Fblog%2F66-les-effets-benefiques-de-la-vigne-rouge-sur-la-circulation-sanguine&id=66&post=les-effets-benefiques-de-la-vigne-rouge-sur-la-circulation-sanguine>
189. VIDAL [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Hémorroïdes - symptômes, causes, traitements et prévention. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/hemorroides.html>
190. Nutri&Co [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Vigne rouge et hémorroïdes, une action sur la crise hémorroïdaire. Disponible sur: <https://nutriandco.com/fr/pages/vigne-rouge-hemorroides>
191. Caudalie [Internet]. 2024 [cité 26 mai 2024]. Caudalie : Soins Cosmétiques Naturels · Visage · Corps · Spa. Disponible sur: <https://fr.caudalie.com>
192. Vinésime - Millésime de beauté [Internet]. 2024 [cité 28 mai 2024]. Vinésime - Millésime de beauté. Disponible sur: <https://www.vinesime.fr/fr/>

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'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, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les 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.

[Les bienfaits de la vigne et du vin : étude approfondie du resvératrol et ses impacts sur la santé humaine]

Le raisin est cultivé depuis des millénaires. D'abord fruit de cueillette au Paléolithique, il finit par être fermenté par les populations plus avancées, environ 6 000 avant J-C, donnant naissance au vin qui, jusqu'à aujourd'hui, est l'une des boissons alcooliques les plus consommées au monde. Sa consommation a suscité de nombreux questionnements, notamment avec l'exposition de la théorie du « french paradox » dans les années 90. Le « french paradox » corrèle la consommation de vin à la faible incidence des maladies cardiovasculaires en France. Cet effet est directement lié à la composition du vin qui contient de multiples molécules aux propriétés antioxydantes. La recherche s'intéresse, aujourd'hui plus particulièrement, à l'étude d'un composé majeur du raisin et du vin : le resvératrol. Des études récentes suggèrent que le resvératrol possède des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et cardioprotectrices. Ce travail examine les mécanismes d'action du resvératrol sur la santé humaine, notamment son rôle dans la modulation des voies de signalisations cellulaires et dans la protection contre le stress oxydatif. Ce composé, principalement retrouvé dans la peau des raisins rouges, offre donc de réelles perspectives dans les traitements et la prévention de certaines maladies comme le cancer, les maladies cardiovasculaires, la maladie d'Alzheimer ou la dégénérescence maculaire liée à l'âge. Par ailleurs, la consommation de vin alcoolisé ou non, riche en resvératrol, est associée à une augmentation de la diversification du microbiote intestinal, pouvant être bénéfique pour la santé cardiovasculaire. Cependant, les résultats indiquent que, bien que la consommation de raisin et de resvératrol présente des avantages prometteurs, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre la biodisponibilité du resvératrol et ses effets à long terme sur la santé humaine.

Mots-clés : [[« French paradox »](#), [cancer](#), [maladies cardiaques](#), [maladie d'Alzheimer](#), [dégénérescence maculaire liée à l'âge](#), [microbiote](#)]

[The benefits of vine and wine: study of resveratrol and its impacts on human health]

Grapes have been cultivated for thousands of years. Initially gathered as a fruit during the Paleolithic era, it was fermented by more advanced populations around 6,000 BC, giving rise to wine, which remains one of the most consumed alcoholic beverages in the world today. This consumption leads to numerous questions, especially with the introduction of the "French paradox" theory in the 1990s. The "French paradox" correlates wine consumption with a low incidence of cardiovascular diseases in France. This effect is directly linked to the wine composition. Indeed, several molecules with antioxidant properties are present in wine. Current research focuses particularly on a major compound found in grapes and wine: resveratrol. Recent studies highlight the antioxidant, anti-inflammatory and cardioprotective properties of resveratrol. This work examines the impact of resveratrol on human health, specifically its role in modulating cellular signalling pathways and in protecting against oxidative stress. This compound, primarily found in the skin of red grapes, offers a real potential in the treatment and prevention of some diseases such as cancer, cardiovascular diseases, Alzheimer's disease and age-related macular degeneration. Moreover, the consumption of both alcoholic and non-alcoholic wine, rich in resveratrol, is associated with an increase in the diversification of the gut microbiota, which can be beneficial for cardiovascular health. However, results indicate that, although grape and resveratrol consumption presents promising advantages, further research are necessary to clarify the bioavailability of resveratrol and its long-term effects on human health.

Keywords: [[« French paradox »](#), [cancer](#), [heart diseases](#), [Alzheimer's disease](#), [age-related macular degeneration](#), [microbiota](#)]

