HAL
open science

Les bienfaits du vin rouge sur la santé et l'avenir du resvératrol en tant que médicament

Marina Vauche

To cite this version:

Marina Vauche. Les bienfaits du vin rouge sur la santé et l'avenir du resvératrol en tant que médicament. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01417875

HAL Id: dumas-01417875

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01417875

Submitted on 16 Dec 2016

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

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

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES Grenoble Alpes

UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

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

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

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

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

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016 N°

Les bienfaits du vin rouge sur la santé et l'avenir du resvératrol en tant que médicament

THÈSE PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Marina VAUCHE
[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : **02/12/2016**

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :
Dr Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en Biologie Végétale et Botanique - Université Grenoble Alpes

Membres :
Dr Catherine GILLY, Maître de Conférences en Chimie Thérapeutique - Université Grenoble Alpes (directrice de thèse)
Dr Isabelle HININGER-FAVIER, Maître de Conférences en Biochimie - Université Grenoble Alpes
Professeur émérite Norbert LATRUFFE, PhD, Université de Bourgogne

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes : **Mme Christine DEMEILLIERS**

Année 2016-2017

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	BARDET	Jean-Didier	
MCU	BATANDIER	Cécile	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCH	Pierrick	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	DPM
DCE	BOULADE	Marine	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	HP2
MCU	BOURGOIN	Sandrine	IAB - CRI INSERM UJF U823
DCE	BOUVET	Raphaël	HP2
MCU	BRETON	Jean	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	HP2 - INSERM U1042
DCE	BROCCO	Benjamin	ILL
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur émérite	CALOP	Jean	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
DCE	COUCHET	Morgane	LBFA
PU-PH	DANEL	Vincent	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	LBFA - INSERM U1055
PU	DROUET	Christian	AGIM - CNRS 3405

Mise à jour le 03 nov.2016

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PU	DROUET	Emmanuel	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	-
AHU	GARNAUD	Cécile	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 NCRS UJF
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	-
Professeure émérite	GRILLOT	Renée	-
MCU	GROSSET	Catherine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	HENNEBIQUE	Aurélie	sous réserve de création de poste
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	KRIVOBOK	Serge	LCBM, IRTSV CEA
DCE	LE	Cong Anh Khanh	CERMAV
PU	LENORMAND	Jean Luc	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	MARILLIER	Mathieu	HP2
PU	MARTIN	Donald	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
AHU	MAZET	Roseline	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe	LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher	LRB
ATER	MORAND	Jessica	HP2
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie	HP2
DCE	NADER	Serge	LCBM
DCE	NGUYEN	Kim-Anh	DPM
MCU	NICOLLE	Edwige	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	DPM- UJF/CNRS UMR 5063
DCE	PERONNE	Lauralie	IAB
MCU	PEUCHMAUR	Marine	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	HP2- INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
PAST	RIEU	Isabelle	-
Professeure émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	-
PU-PH	SEVE	Michel	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	TAHER	Raleb	IBS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh	TIMC-IM2AG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir	BCI
PAST	TROUILLER	Patrice	-
DCE	VACHEZ	Yvan	CRI-GIN
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	Charles	UVHCI
PU	WOUESSIDJEWE	Denis	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogenèse »
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot,
IBS : Institut de Biologie Structurale
JR : Jean Roget
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
PU : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
UMR: Unité Mixte de Recherche
UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Remerciements

À tous les membres du jury :

À Monsieur le docteur de docteur en pharmacie Serge KRIVOBOK, président du jury,
Je vous remercie d'avoir accepté de présider mon jury et je ne vous remercierais jamais assez pour votre gentillesse et votre aide précieuse…Merci pour tout l'investissement que vous apportez à la faculté, aux étudiants et au jardin botanique. Un énorme merci de présider ma thèse aujourd'hui.

À Madame le docteur en pharmacie Catherine GILLY, ma directrice de thèse,
Pour tout. C'est grâce à vous que le sujet est né et que je réalise cette thèse aujourd'hui.
Je vous remercie énormément pour votre réactivité et rapidité, pour l'énorme soutien que vous m'avez apporté, pour toutes vos corrections et pour votre patience.

À Madame le docteur en pharmacie Isabelle HININGER,
D'avoir accepté de faire partie de mon jury et pour votre réactivité aux questions que j'ai pu vous poser… Je vous admire depuis le début de mes études de pharmacie et c'est un honneur pour moi de vous avoir parmi mon jury de thèse aujourd'hui. J'ai toujours été intéressée par la micro nutrition et j'espère vraiment percer dans ce domaine à l'avenir dans mon exercice professionnel…

À Monsieur le professeur Norbert LATRUFFE,
C'est un grand honneur de vous avoir parmi mon jury. Je vous remercie d'avoir accepté de faire le déplacement et d'être là aujourd'hui. C'est un grand challenge de présenter ce sujet devant vous, j'espère que je serai à la hauteur de vos attentes…

À tout le service de SSR Cardiologie du CHU de Grenoble,
Merci aux chefs de service d'avoir accepté la réalisation de mon enquête dans le service et aux internes et externes en pharmacie de m'avoir aidé à récolter les données.

À ma grande sœur Laura, Docteur VAUCHE,
Même si on ne dirait pas que je suis ta sœur et encore moins ta petite sœur…
Pour me supporter depuis 23 ans (et trois quarts !) et pour toute l'aide que tu m'as fournie… Merci d'être passée par là avant et pour tes relectures critiques. T'as la classe (ou le « swag ») et je tiens à le souligner. Je t'admire pour tes compétences, ton intelligence, ton calme, ta patience.

Aux docteurs en pharmacie, Florence HOSTACHE et Joël VAUCHE,
Pour m'avoir donné l'amour du métier sans jamais influencer mes choix et pour m'avoir appris l'exercice officinal.

À mes parents, Florence, Joël, Jean-Pierre et Jean-François,
Pour m'avoir permis de faire ces études et surtout pour l'éducation que vous m'avez apportée.

Aux docteurs en pharmacie Muriel REY et Maud JOFFRE,
Je crois que je ne réalise pas la chance que j'ai de travailler avec vous… Merci de m'avoir accueilli dans votre pharmacie, j'espère rester un petit moment de plus avec vous et Estelle… Vous êtes des chouettes personnes et des pharmaciennes ultra compétentes !

À toute l'équipe de la pharmacie du Progrès,
Pour m'avoir accueillie pendant mon stage de 6ème année, j'en garde un très bon souvenir.

À toutes les personnes qui m'ont supporté pendant la rédaction et qui m'ont aidé d'une manière ou d'une autre…
Que ce soit pour des petites dégustations de vin rouge ou pour m'avoir soutenu dans mon travail … Vous vous reconnaitrez… Pensée particulière pour Christophe et son aide précieuse en informatique.

À tous les amis de pharmacie,
Qui ont rendu ces années d'études très chouettes !
Pensée pour toute la Corpocalypse on s'est bien éclaté !
Pensée pour la promotion du dessous.
Pensée pour Antonin, camarade incontournable !
Pensée particulière pour Alexandra et nos après-midi bibliothèque…
Merci à Caroline pour ce mois à Marseille pré thèse, c'était juste parfait…
Merci à Léa et Aurélie de m'avoir sauvé la vie !

Table des matières

Liste des enseignants 2
Remerciements 5
Table des matières 7
Liste des tableaux 11
Liste des figures 12
Liste des abréviations 14
Liste des définitions 16
Introduction 20
Partie 1 : Le vin rouge : De son implantation aux cépages actuels existants en France ... 21
1.1. Historique du vin rouge et définitions 21
1.1.1. Implantation du vin 21
1.1.2. Le vin comme thérapie 22
1.1.3. Définitions 23
1.1.4. Labels officiels 25
1.2. Place du vin rouge parmi la consommation de diverses boissons, vision nationale et mondiale 28
1.2.1. Les données en France : économie actuelle et évolution 28
1.2.2. Les données mondiales 33
1.2.3. Enquête observationnelle sur la consommation d'alcool au sein d'un service au CHU de Grenoble 36
1.3. Les différents cépages existants en France et leur composition 57
1.3.1. La fabrication du vin rouge 57
1.3.2. La composition de base du vin rouge 58
1.3.3. Le vin rouge versus le vin blanc 59
1.3.4. Les différents cépages 60
Partie 2 : Le « French Paradox » et les bienfaits du vin rouge sur la santé : état actuel ... 61
2.1. L'alcool, bon pour la santé ? 61
2.1.1. La boisson alcoolisée et le verre standard 61
2.1.2. « La courbe en J » et les bénéfices sur la mortalité toute cause et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires de l'alcool 63
2.1.3. Autres bénéfices de l'alcool sur la santé : alcool ou vin ? 65
2.2. Le « French Paradox » 69
2.2.1. Naissance du « French Paradox » 69

2.2.2. Définitions du « French Paradox » et bienfaits du vin rouge 71
2.2.3. Controverses et état actuel du « French Paradox » 72
2.3. Dangers de la consommation d'alcool 73
2.3.1. Données sur la consommation d'alcool 73
2.3.2. Dangers de la consommation abusive d'alcool 74
2.3.3. Prise en charge de l'alcoolisme 76
2.4. Conclusion sur la consommation d'alcool, le « French Paradox » et le vin rouge .. 77
Partie 3 : Le resvératrol : Médicament du futur ? 78
3.1. Molécules chimiques et sources 78
3.1.1. Le resvératrol : famille des polyphénols 78
3.1.2. Le resvératrol : Structure chimique 79
3.1.3. Sources naturelles 80
3.1.4. Teneur en resvératrol(s) dans différentes sources 81
3.1.5. Biosynthèse de resvératrol à partir du raisin 82
3.1.6. Teneur en resvératrol(s) dans le vin 83
3.1.7. Influence des facteurs de viticulture sur la teneur en resvératrol du vin 86
3.1.8. Influence des facteurs œnologiques sur la teneur en resvératrol du vin 87
3.2. Pharmacocinétique du resvératrol 88
3.2.1. Absorption 89
3.2.2. Biodisponibilité 89
3.2.3. Distribution 89
3.2.4. Métabolisation 90
3.2.5. Elimination 93
3.2.6. Concentration plasmatique du resvératrol 93
3.2.7. Influence de la prise de nourriture sur le comportement du resvératrol dans l'organisme 94
3.2.8. Conclusion sur la pharmacocinétique du resvératrol 96
3.3. Effets du resvératrol 98
3.3.1. Effets antiâge ou impact sur la longévité 100
3.3.2. Effets sur le cancer 100
3.3.3. Effets sur les maladies neuro dégénératives 102
3.3.4. Effets sur l'inflammation 102
3.3.5. Effets antioxydants 105

3.3.6. Effets cardio protecteurs 106
3.3.7. Effets sur le diabète 108
3.3.8. Effets sur les œstrogènes ? 108
3.4. Points critiques 109
3.4.1. Effets indésirables 109
3.4.2. Interactions médicamenteuses 110
3.4.3. Précautions d'emploi 113
3.4.4. Controverses du resvératrol 113
3.5. Sources de commercialisation du resvératrol 114
3.5.1. Définitions et règlementation 115
3.5.2. Le resvératrol synthétisé 117
3.5.3. Commercialisation du resvératrol sous différentes formes 117
3.6. Quel avenir pour le resvératrol ? 118
3.6.1. Obtenir un vin riche en resvératrol 118
3.6.2. Des études à réaliser 119
3.6.3. Conclusion sur l'avenir du resvératrol 122
Conclusion 123
Bibliographie 124
Annexes 133
Annexe Ia : Présentation du protocole d'étude dans le service de réadaptation cardiaque 133
Annexe Ib : Le « gulper » 134
Annexe II : Régions viticoles françaises et leurs cépages [40][125] 136
Annexe III : Différents cépages français [40] 138
Annexe IV : Table SCORE 139
Annexe V : Complications de l'usage excessif d'alcool [77][126] 140
Annexe VI : Questionnaire AUDIT-C 141
Annexe VII : Médicaments impliqués dans le sevrage alcoolique [2][127][128] 142
Annexe VIII : Contenu en trans resvératrol et trans resvératrol piceid dans des boissons ou autres en 1999 [86] 144
Annexe IX : Niveaux de trans-resvératrol dans des vins mono- variétaux [89] 144
Annexe X : Procédure de mise sur le marché d'un médicament (LEEM) 145
Annexe XI : Précisions sur les allégations 146

Annexe XII : Sources de resvératrol (voie orale) 147

Annexe XIII : Systèmes galéniques proposés pour augmenter la stabilité, solubilité et biodisponibilité du resvératrol [104] 149

Annexe XIV : La « diète méditerranéenne » 149

Liste des tableaux

Tableau 1 : Indications géographiques des vins en France 25
Tableau 2 : Type de consommateur de vin en fonction de la fréquence de consommation (Étude Agrimer 2010) 29
Tableau 3 : Production de vin dans les dix premiers pays producteurs d'après l'OIV en 2016 (en millions d'hectolitres) 35
Tableau 4 : Consommation de vin dans différents pays d'après l'OIV (en millions d'hectolitres) 35
Tableau 5 : Principaux exportateurs de vin en 2014 et 2015 d'après l'OIV 36
Tableau 6 : Principaux pays importateurs de vin en 2014 et 2015 36
Tableau 7 : Codification des données récoltées : Enquête SSR Cardio 39
Tableau 8 : Répartition des données de l'enquête 41
Tableau 9 : Consommation d'autres alcools parmi les consommateurs de vin rouge 44
Tableau 10 : Consommation de vin rouge parmi les consommateurs d'autres alcools 44
Tableau 11 : Répartition de la population suivant la consommation régulière de vin rouge et autre alcool, autre alcool uniquement, vin rouge uniquement, aucune consommation 45
Tableau 12 : Composition du vin en moyenne 59
Tableau 13 : Risques de consommation d'alcool sur un unique jour 73
Tableau 14 : Risques de dommages pour une consommation d'alcool chronique 73
Tableau 15 : Composés flavonoïdes et non flavonoïdes du vin rouge 78
Tableau 16 : Concentration en resvératrol en fonction de la partie du raisin 80
Tableau 17 : Teneur en resvératrol de différentes sources [81] 82
Tableau 18 : Moyennes de concentrations en trans resvératrol dans différents vins commercialisés en 1995 [91] 84
Tableau 19 : Teneur en resvératrol en fonction des cépages et régions en 2007 85
Tableau 20 : Niveaux moyens de trans-resvératrol dans des vins de différentes régions en 2007 [89] 85
Tableau 21 : Facteurs influençant le niveau de resvératrol dans le vin [87] 86
Tableau 22 : Métabolisation des médicaments en règle générale 90
Tableau 23 : Concentration plasmatique de resvératrol et de ses conjugués en fonction des modalités de prise 93
Tableau 24 : Tableau récapitulatif des effets principaux du resvératrol sur la santé[60][81] [104][107] 99
Tableau 25 : Molécules impliquées dans l'apoptose et action du resvératrol sur celles-ci 101
Tableau 26 : Les voies de l'acide arachidonique 103
Tableau 27 : Effets indésirables du resvératrol rapportés dans les études [60] [80] 109
Tableau 28 : Interactions pharmacocinétiques du resvératrol avec les cytochromes P450 [80][85][115] 112

Liste des figures

Figure 1 : L'apparition du vin [12][13] 21
Figure 2 : Evolution de la consommation de vin de 1980 à 2015, toutes populations confondues 30
Figure 3 : Evolution des boissons bues aux repas en pourcentage de consommateurs ... 30
Figure 4 : Consommation de vin en 2015 en fonction de l'âge 31
Figure 5 : Consommateurs réguliers de vin en France 32
Figure 6 : Consommateurs occasionnels de vin en France 32
Figure 7 : Achat de vin par couleur pour la consommation à domicile [27] 33
Figure 8 : Etapes de l'enquête dans le service de SSR Cardiologie 37
Figure 9 : Nombre de patients de l'enquête en SSR cardiologie 39
Figure 10 : Type de consommation de vin rouge et d'autres alcools, sexes confondus (Enquête SSR Cardio CHU Grenoble) 44
Figure 11 : Type de consommation de vin rouge selon le sexe 48
Figure 12 : Type de consommation d'« autre alcool » selon le sexe 48
Figure 13 : IMC des patients buveurs de vin rouge ou non 49
Figure 14 : IMC des patients buveurs d'autres alcools ou non 49
Figure 15 : Consommation de tabac en nombre de paquets année chez les buveurs de vin rouge 50
Figure 16 : Consommation de tabac en nombre de paquets année chez les buveurs d'autres alcools 50
Figure 17 : Hypertension artérielle chez les consommateurs de vin rouge 51
Figure 18 : Hypertension artérielle chez les consommateurs d'autres alcools 51
Figure 19 : Activité physique chez les consommateurs de vin rouge 52
Figure 20 : Activité physique chez les consommateurs d'autres alcools 52
Figure 21 : Diabète chez les consommateurs de vin rouge 53
Figure 22 : Diabète chez les consommateurs d'autres alcools 53
Figure 23 : Traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) chez les consommateurs de vin rouge 54
Figure 24 : Traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) chez les consommateurs d'autres alcools 54
Figure 25 : Traitement par statine chez les consommateurs de vin rouge 55
Figure 26 : Traitement par statine chez les consommateurs d'autres alcools 55
Figure 27 : Les différentes étapes de fabrication du vin 57
Figure 28 : La fermentation alcoolique 57
Figure 29 : La fermentation malolactique 58
Figure 30 : Caractéristiques du Pinot Noir [13][32] 60
Figure 31 : Verre standard d'alcool 61
Figure 32 : Métabolisation hépatique de l'éthanol 62
Figure 33 : Courbe en J : « Relation non linéaire entre la consommation d'alcool et le risque de mortalité totale » [42] [43] 63

Figure 34 : Courbes en forme de J pour la mortalité toutes causes et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires [38] 64
Figure 35 : Relation entre le taux de mortalité attribuable aux maladies cardiovasculaires (moyenne entre les hommes et les femmes) en milliers en 1987 et la consommation de graisses dans les pays consommateurs de vin en kilocalories entre 1980 et 1985 70
Figure 36 : Relation entre le taux de mortalité attribuable aux maladies cardiovasculaires (moyenne entre les hommes et les femmes) en milliers en 1987 et la consommation de graisses et de vin entre 1980 et 1985 70
Figure 37 : Les deux types de dépendance 76
Figure 38 : Hellébore fétide (*Veratrum grandiflorum* (Maxim. ex Miq.) O.Loes) à l'origine du resvératrol 79
Figure 39 : Les structures chimiques de différents isomères du Resvératrol et du Resvératrol glucosylé [80] 80
Figure 40 : La renouée du Japon ou thé Itadori 81
Figure 41 : Dernière étape de la biosynthèse de resvératrol 83
Figure 42 : Pharmacocinétique d'un médicament [94] 88
Figure 43 : Schéma des principaux moyens de transport du resvératrol de la circulation sanguine à ses cibles intracellulaires [98] 90
Figure 44 : Voies métaboliques du resvératrol [101] 91
Figure 45 : Le piceatannol (3,5,3',4' tetrahydroxystilbene) 91
Figure 46 : Métabolites conjugués principaux du resvératrol : a. Resvératrol-4'-O-Dglucuronide, b. Resvératrol-3-O-Dglucuronide, c. Resvératrol-3-O-sulfate 92
Figure 47 : Paramètres pharmacocinétiques du transresvératrol à jeun ou avec un repas [103] 95
Figure 48 : Métabolisme simplifié du resvératrol [104] 96
Figure 49 : Les cibles moléculaires du resvératrol [106] 98
Figure 50 : Principales cytokines impliquées dans l'inflammation 103
Figure 51 : Les différentes étapes de l'athérosclérose [5] 106
Figure 52 : Structures du trans-resvératrol et du diethylstilbestrol 108

Liste des abréviations

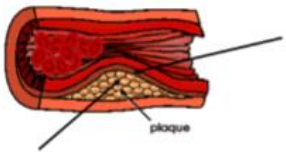
AAP : Antiagrégant plaquettaire
ABC : ATP binding cassette
ADN : Acide désoxyribonucléique
AIT : Accident Ischémique Transitoire
AJR : Apport journalier recommandé
AMM : Autorisation de mise sur le marché
AMPK : *Adenosine Monophosphate activated protein kinase*
ANC : Apport nutritionnel conseillé
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
A.O.C : Appellation d'Origine Contrôlée
ARN : Acide ribonucléique
ATP : Adénosine triphosphate
AUC : *Area Under the curve* **:** Aire sous la courbe
AVC : Accident Vasculaire Cérébral
BRSA : Boisson rafraichissante sans alcool
CBS : *Columbia Broadcasting System* (réseau de télévision américain)
CHU : Centre hospitalier universitaire
CI : Contre-indication
CRP : Protéine C réactive
CYP : Cytochrome
DGCCRF : Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes
DT : Diabète
DMLA : Dégénérescence maculaire liée à l'âge
eNOS : *endothelial nitric oxyde synthase* : oxyde nitrique synthase endothéliale
EFSA : *European Food Safety Authority :* Autorité européenne de sécurité des aliments
EI : Effet indésirable
FSAI : *Food Safety Authority of Ireland :* Autorité irlandaise de sécurité des aliments
HAS : Haute Autorité de Santé
HDL-C : Cholestérol de type HDL (*High Density Lipoprotein*) : « bon cholestérol »
HMG-coA réductase : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
HTA : Hypertension artérielle
ICAM : *Intracellular adhesion molecule*
IDF : Ile de France
I.G.P : Indication Géographique Protégée
IL : interleukine
IMC : Indice de Masse Corporelle
INCA : Institut national du Cancer
iNOS : *inductible Nitric Oxyde Synthase* : oxyde nitrique (NO) synthase inductible
INPES : Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche mondiale

LEEM : Les entreprises du médicament
LDL-C : Cholestérol de type LDL (*Low Density Lipoprotein*) : « mauvais cholestérol »
M-CSF : *Monocyte colony stimulating factor*
MAPK : *Mitogen activated protein kinase*
MCP-1 : *Monocyte chemotactic protein 1*
MDR1 : *Multidrug-resistant protein 1*
MH : Motif d'hospitalisation
miARN : microARN
NADPH : *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*
NFκB : *Nuclear factor kappa b*
NMDA *:* N-méthyl-D-Aspartate
NO : *Nitric oxyde* : monoxyde d'azote
O.I.V : Organisation Internationale de la Vigne et du Vin
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PA : Paquet année
PAD : Pression artérielle diastolique
PAS : Pression artérielle systolique
PKC : Protéine kinase C
PgP : *P-glycoprotein*
ROS : *Reactive oxygen species*
RSV : Resvératrol
RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil
SCA : Syndrome Coronarien Aigu
SOD : Superoxyde dismutase
SFA : Société Française d'Alcoologie
SIRT : *Silent Information Regulator*
SNC : Système nerveux central
SSR : Soins de suite et de réadaptation
TNFα : *Tumor Necrosis Factor*
TXA2: Thromboxane A2
UNESCO : *United nations educational, scientific and cultural organization* : Organisation des Nations Unies pour l'éducation, la science et la culture.
VCAM : *Vascular cell adhesion molecule*
VNR : Valeur nutritionnelle de référence
µM : micromolaire/litre

Liste des définitions

Apoptose : Processus physiologique par lequel les cellules entrainent leur auto destruction en réponse à un signal. Voie nécessaire à la survie des organismes.

Athérosclérose :



Association d'athérome et de sclérose dans la paroi artérielle des artères de moyen et gros calibre. L'athérome est la partie molle, riche en lipides, située au centre de la lésion, appelé aussi « cœur lipidique ». La sclérose est la partie fibreuse qui recouvre l'athérome dans la lumière du vaisseau.

BENTALL : Opération cardiaque consistant à remplacer la valve aortique ainsi que le segment initial de l'aorte.

«Binge Drinking» : Le « binge drinking » ou « beuverie express » est un mode de consommation qui consiste à boire de l'alcool ponctuellement, le plus rapidement possible, et en grande quantité. C'est un mode de consommation à la mode chez les jeunes de nos jours.
C'est la consommation en un épisode de durée brève d'au moins 40 g d'alcool pur (voire 50 g pour l'homme) à la recherche d'effets psychotropes.
Ce mode de consommation comporte des conséquences à court terme et à long terme (atteintes cérébrales notamment) [1] [2].

Brevet : Titre de propriété industrielle qui confère à son titulaire un droit d'interdire à un tiers l'exploitation de l'invention de l'objet du brevet à partir d'une certaine date et pour une durée limitée (20 ans en général)

Cancer : Maladie caractérisée par une prolifération cellulaire anormale.

Cytokine : Substance soluble de signalisation cellulaire synthétisée par les cellules du système immunitaire ou par d'autres cellules ou tissus, agissant à distance sur d'autres cellules pour en réguler l'activité et la fonction.

Cytochrome : Superfamille catalysant des réactions d'oxydation en utilisant de l'oxygène et du NADPH.

NOAEL : DMSENO : de l'anglais "*No observable adverse effect level*", c'est la dose maximale sans effet ou dose maximale sans effet néfaste observable.

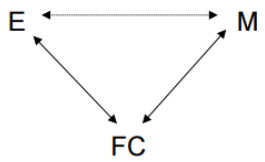
Effet antabuse : Réaction désagréable qui survient après ingestion d'alcool éthylique. Cette situation se produit chez les patients qui ont un déficit en acétaldéhyde déshydrogénase ou quand un inhibiteur de cette enzyme est présent. Il se manifeste par des symptômes désagréables liés à la vasodilatation périphérique : flushs du visage, cou, tronc et membres, sueurs, soif, céphalées, hypotensions artérielles, sensations vertigineuses, malaises, palpitations. Cet effet est parfois la cause de difficultés respiratoires, douleurs de poitrine, tachycardies, troubles de la vision ou confusions [3].

Élicitation : Activation d'un processus de défense suite à la reconnaissance d'un éliciteur.

Éliciteur : Molécule produite par un agent phytopathogène qui induit chez une plante la production de phytoalexines et par extension, une molécule qui déclenche les mécanismes de défense des plantes avec production de substances défensives.

Facteurs biotiques : ensemble des interactions du vivant sur le vivant dans un écosystème.

Facteur de confusion : biais de confusion : La confusion se produit lorsqu'un facteur différent que celui étudié associé avec le facteur étudié est une cause de la maladie.



E : exposition
M : maladie
FC : facteur de confusion [4]

Facteur de risque cardiovasculaire : Facteur pour lequel l'exposition du patient à ce facteur augmente le risque de survenue de la maladie coronarienne alors que la suppression ou l'amélioration de ce facteur diminue le risque [5].

Isomère : On parle d'isomérie lorsque deux molécules ont la même formule brute mais des formules développées ou stéréochimiques différentes.

Kinases : Enzymes du groupe des transférases catalysant les réactions de phosphorylation par l'ajout d'un ion phosphate à une molécule cible à partir de l'ATP.

Maladies cardiovasculaires : Ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins comprenant : cardiopathies coronariennes (touchent les vaisseaux sanguins alimentant le muscle cardiaque), maladies cérébro-vasculaires (touchent les vaisseaux sanguins alimentant le cerveau), artériopathies périphériques (touchent les vaisseaux sanguins alimentant les bras et les jambes), cardiopathies rhumatismales (affectant le muscle et les valves cardiaques résultant d'un rhumatisme articulaire aigu), malformations cardiaques congénitales (malformations de la structure du cœur déjà présentes à la naissance), les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires (obstruction des veines des jambes par un caillot sanguin, susceptible de se libérer et de migrer vers le cœur ou les poumons) [6].

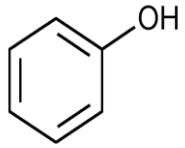
Méta-analyse : Démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donnée. Elle permet une analyse plus précise des données grâce à l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.

MiARN : Régulateurs post-transcriptionnels capables d'extinction de l'expression d'un gène : leur appariement à une séquence complémentaire de l'ARN messager du gène cible conduit à la répression traductionnelle ou à la dégradation de cet ARNm.

Monocotylédone : Leurs plantules ne possèdent qu'un seul cotylédon (le cotylédon est un organe de l'embryon de la plante, contenu dans la graine et qui constituera la première feuille de la plantule)

Nutrivigilance : Déclaration d'effet indésirable susceptible d'être lié à la consommation de complément(s) alimentaire(s) ou de certains produits alimentaires.

Polyphénol :

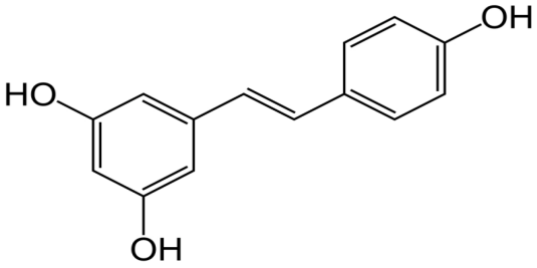


Le phénol (figure) est composé d'un noyau phénylène et d'une fonction hydroxyle. Les polyphénols constituent une famille de molécules organiques hydrosolubles largement présente dans le règne végétal. Ils sont caractérisés par la présence de plusieurs groupements phénoliques associés en structures plus au moins complexes généralement de haut poids moléculaire Le terme polyphénol a été introduit en 1980, en remplacement de l'ancien terme de tanin végétal. Ces composés sont les produits du métabolisme secondaire des plantes.

Projet MONICA (MONItorage des maladies CArdiovasculaires) : La plus grande étude jamais menée en collaboration sur les cardiopathies, l'accident vasculaire cérébral et les facteurs de risques, vaste projet de recherche conçu en 1979 et réalisé dans les années 80 et 90 par des équipes choisies dans 38 populations de 21 pays (dont Strasbourg, Lille, Toulouse en France).

« **Régime méditerranéen** » : **diète méditerranéenne** : Pratique alimentaire traditionnelle dans plusieurs pays autour de la mer Méditerranée. Consommation en abondance de fruits, légumes, légumineuses, céréales, herbes aromatiques et huile d'olive. Consommation modérée de produits laitiers, œufs, infusions et vin rouge durant les repas. Consommation de poisson 2 fois/semaine. Consommation faible de viande. (**Annexe XIV**).

Resvératrol : Polyphénol de la famille des stilbènes (figure ci-dessous)



Introduction

Le vin existe depuis plus de 8.000 ans et, pour certains, il fait partie du quotidien, associé aux repas. Chaque année, ce sont plus de trente et un milliards de bouteilles qui sont consommées dans le monde [7]. Du simple buveur occasionnel au connaisseur à l'affût d'une cuvée exceptionnelle et à la recherche de la moindre saveur, le vin est une boisson internationale. Les exportations de vin en France ont rapporté 7,9 milliards d'euros en 2015. Le vin est le deuxième secteur d'exportation excédentaire et le premier dans la catégorie de l'agroalimentaire [8]. Si on se place à l'international, l'Italie est le premier pays producteur mondial en 2015, dépassant la France, suivie de l'Espagne et des Etats-Unis. Ensuite, viennent l'Australie, l'Argentine, le Chili, l'Afrique du Sud, la Chine, l'Allemagne, le Portugal [9]. Le vin a donc des enjeux économiques majeurs en plus de sa dimension gustative.
Mais la présence d'alcool, à un taux de 11 à 13,5° en moyenne, nécessite de consommer le vin avec modération. En effet, un abus peut être responsable d'effets néfastes sur la santé : 5,9% de la mortalité mondiale en 2012 soit 3,3 millions de morts est liée à la consommation d'alcool, via les maladies cardiovasculaires, les accidents, les maladies gastro-intestinales… [10]

Le mot d'ordre est donc la modération. Si effectivement, le vin est bu avec parcimonie, voyons quels sont les effets bénéfiques potentiels et/ou démontrés du vin rouge sur la santé notamment le « French Paradox ».
Beaucoup de composants du vin rouge peuvent être attribués au bénéfice potentiel du vin rouge sur la santé : tout le monde connait les polyphénols. Mais quelles sont les molécules impliquées dans les bienfaits du vin rouge sur la santé et quels sont leurs mécanismes d'action ? Concentrons-nous sur le resvératrol, polyphénol de la famille des stilbènes, actuellement commercialisé sous plus de 200 sources.

Comment est-il obtenu, où peut-on le retrouver, quelle est sa forme active, comment se comporte-t-il dans l'organisme, comment agit-il et y a-t-il des effets néfastes ?
Le resvératrol est présent en 2016 sur le marché sous forme de complément alimentaire mais également dans le domaine de la dermocosmétique. Est-ce que le resvératrol a sa place à l'avenir en tant que médicament ?

Partie 1 : Le vin rouge : De son implantation aux cépages actuels existants en France

1.1. Historique du vin rouge et définitions

1.1.1. Implantation du vin

Des vinifications accidentelles se sont probablement produites partout où il y avait à la fois du raisin à l'état sauvage et un peuplement humain. Des pépins de vigne, datant de 7.000 ans, ont été trouvés dans le Caucase, à l'est de la mer Noire… Le premier vignoble a donc été planté quelque part entre la Turquie, la Grèce, la Géorgie et l'Arménie actuelles [11].

Contrairement à la première bière qui a pu naitre de quelques grains oubliés dans un peu d'eau, le vin est le fruit du travail des hommes « *Les vignerons novices, qui ont vendangé il y a plus de six millénaires, avaient sûrement observé les effets de la fermentation du jus de raisin. Mais pour exploiter cette propriété naturelle, ils ont su distinguer parmi d'innombrables espèces de vigne celles dont la teneur en sucre des baies était parfaite*» [12].

Figure 1 : L'apparition du vin [12][13]

[1] Des cuves à vin et un pressoir découverts à Areni en Arménie prouvent qu'on y produisait du vin.

1.1.2. Le vin comme thérapie

Existant ainsi depuis très longtemps, le vin a rapidement été une boisson très prisée reconnue comme ayant des vertus thérapeutiques.

- **Noé, 1er vigneron,** est le dieu de la vigne, du vin et de la fertilité. Son pouvoir s'étend sur la régénération et la fécondité.

- AREP, un des premiers hiéroglyphes traduit par Jean-François **Champollion**, égyptologue (1790-1832) signifie vin .

- En Grèce Antique, les poètes grecs **Homère** (VIIIème siècle avant JC), **Hesiode** (VIIIème siècle avant JC) et **Pindare** (Vème siècle avant JC) font référence au vin comme thérapeutique privilégiée. La poésie est comme le vin : « elle fait oublier ses malheurs »

- **Hippocrate** (400 avant JC) fondateur de la médecine moderne : « Le vin est une chose merveilleusement appropriée à l'homme si, en santé comme en maladie, on l'administre avec à-propos, en juste mesure suivant la constitution individuelle »

- Pour **Galien** (200 après JC), le père de la pharmacie, le vin devient médicament : il effectue un classement en 5 caractéristiques physico-chimiques, à chaque cépage sa maladie.

- **Pline l'ancien**, écrivain et naturaliste romain (23 – 79 après JC) : « le vin à lui seul est un remède : il nourrit le sang de l'homme, réjouit l'estomac et amortit chagrin et souci ».

- Lors de la Renaissance, d'après **Rabelais**, écrivain français (1494-1553) « boire est le propre de l'homme ».

- **Paracelse**, médecin suisse (1493-1541) place le vin au même niveau que les médicaments avec son célèbre dicton « le vin comme tous les remèdes est un poison…Tout est question de dosage… »

- **Au XVIIIème siècle,** le vin devient l'ingrédient indispensable d'un repas raffiné [11].

- En Angleterre, le vin ne se vend qu'en pharmacie. En 1840, le vin est rangé au rang des principaux médicaments à disposition des médecins.

- **Louis Pasteur**, scientifique français (1822-1895) : « Le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons »[12]. Celui-ci est aussi à l'origine de la compréhension des mécanismes de fermentation.

Alors, le vin serait-il bon pour la santé ? Que penser du vin comme thérapeutique ?

À partir de 1900, le déclin de la thérapie par le vin se fait sentir avec l'apparition de nouveaux produits pharmaceutiques et la création de la ligue nationale antialcoolique (1905). A partir de là, la prise de conscience des dangers de l'alcool sur la santé se fait progressivement.

Cependant en 1991, Serge Renaud émet la notion du « French Paradox » : boire du vin rouge en petite quantité serait protecteur cardio-vasculaire ?

1.1.3. Définitions

Qu'est-ce qu'une boisson alcoolisée ?

En France, une boisson est alcoolisée quand elle contient **plus de 1,2% d'alcool** (pourcentage d'alcool en volume).
Dans certains pays, on peut aller au-delà :

- au Tchad une boisson est alcoolisée quand le degré d'alcool atteint 5,2%.
- en Namibie c'est au-delà de 3% et en Norvège au-delà de 2,5%.
- en Biélorussie le degré alcoolique doit être au moins de 7% pour pouvoir définir une boisson comme alcoolisée [10].

Qu'est-ce que le vin précisément ?

Au niveau national,

En France la définition légale du vin remonte à la loi Griffe du 14 août 1889 qui réserve cette dénomination au : *« produit exclusif de la fermentation du raisin frais ou du jus de raisin frais ».* Cette définition fut établie dans une période de fraude générale, où le vin manquait et où des boissons frelatées inondaient le marché à base de raisins de Corinthe notamment. En France, l'usage du mot vin est très strict : un décret de 1987 précise que les boissons alcoolisées aromatisées à base de raisins ne doivent pas comporter le mot vin dans leur dénomination.

Au niveau de l'Union Européenne,

La définition du vin à l'échelon communautaire, figure aujourd'hui dans une nouvelle codification élaborée lors du conseil du 17 mai 1999 *«c'est le produit obtenu exclusivement par la fermentation alcoolique, totale, ou partielle, de raisins frais, foulés ou non, ou de moûts de raisins »*

La définition communautaire ne donne pas d'indications sur le titre alcoométrique, l'acidité, les pratiques œnologiques autorisées…Ceux-ci sont précisés au niveau des différentes catégories de vin.

Au niveau mondial,
Il existe un organisme intergouvernemental à caractère scientifique et technique de compétence reconnue dans le domaine de la vigne, du vin, des boissons à base de vin, des raisins de table, des raisins secs et autres produits issus de la vigne : il s'agit de l'Organisation Internationale de la Vigne et du Vin (OIV) anciennement Office international de la Vigne et du Vin créé en 1924. La France fait partie des 45 états membres de l'OIV qui représentent 85% du vignoble mondial et qui environnent 95 % de la production et de la consommation mondiale du vin.

L'OIV a établi quatre ans après sa création une résolution qui stipule que *« nul autre produit que celui qui provient de la fermentation alcoolique du jus de raisin frais ne puisse recevoir l'appellation de vin* ». Elle a été complétée en 1929 par la recommandation suivante : ne peut être vendue*« sous le nom de vin la boisson provenant de raisins secs ou de la fermentation de fruits de légumes ».*

Depuis 1973, pour l'OIV « *le vin est exclusivement la boisson résultant de la fermentation alcoolique complète ou partielle du raisin frais foulé ou non ou du moût de raisin* ». Il est précisé que son titre alcoométrique ne pourra être inférieur à 8,5 % en volume » [14].

Qu'est-ce que le vin rouge ?
Le vin rouge est élaboré à partir de raisins noirs : ceux-ci ont subi juste après la vendange une période de cuvaison de plusieurs jours afin d'extraire la couleur rouge détenue dans la peau des baies de raisin. Selon la durée de cuvaison, on peut produire des vins rosés ou rouges très denses [15].

Qu'est-ce qu'un vin tranquille ?
L'adjectif tranquille dans cette expression qualifie un vin non effervescent, qui ne mousse pas ni ne pétille [16].

1.1.4. Labels officiels

- **Les indications géographiques**

Les vins que nous consommons en France sont protégés par des indications géographiques présentées dans le **Tableau 1.**

Label	Définition	Pourcentage
AOC : Appellation d'origine contrôlée	Appellation née après « la crise du phylloxera » par le baron Leroy de Boiseau [17] Label officiel français (existant aussi dans d'autres pays comme la Suisse ou le Maroc) visant à protéger un produit en raison de son origine géographique et de l'usage de certaines pratiques de fabrication. La délivrance d'une AOC provient d'un organisme dépendant d'un ministère (en France, il s'agit de l'Institut national des appellations d'origine dépendant du ministère de l'Agriculture), et son utilisation abusive ou frauduleuse est sanctionnée par un service de répression des fraudes» [18]. Garant de qualité : l'encadrement par l'appellation A.O.C. bien qu'il ait beaucoup évolué depuis, notamment avec la règlementation européenne, reste l'un des garants de la qualité [19].	**45,3**[2]
IGP : Indication géographique protégée	Anciennement « Vins de pays » [16] Produit dont les caractéristiques sont liées au lieu géographique dans lequel se déroule au moins sa production ou sa transformation selon des conditions bien déterminées. C'est un signe européen qui protège le nom du produit dans toute l'Union européenne. L'indication géographique protégée a été créée en 1992 dans le cadre de la politique européenne de qualité concernant les produits agricoles et alimentaires. En France, la gestion de ce signe officiel (adoption des cahiers des charges notamment) est confiée à l'Institut National de l'Origine et de la Qualité (INAO)» [20].	**27,9**[2]
Sans indication géographique	Anciennement « Vins de table» [16]	**7,5**[2]

Tableau 1 : Indications géographiques des vins en France

[2] Chiffres en France en 2015. Le pourcentage n'atteint pas 100% : le reste est attribué aux vins destinés à l'élaboration du cognac [16].

- **Le vin biologique**

Le label AB (Agriculture biologique) est un label de qualité français créé en 1985 basé sur l'interdiction de la chimie de synthèse : l'exploitant ne doit utiliser aucun engrais chimique, aucun désherbant chimique, aucun pesticide ou fongicide chimique [21].

Depuis quelques années, il existe un nouveau label : en effet le 8 février 2012, la règlementation sur la vinification biologique et **le vin « bio »** a été adoptée à Bruxelles par le comité permanent d'agriculture biologique de la Commission Européenne réunissant les 27 Etats Membres.
Cette réglementation définit les additifs autorisés en vinification biologique, les ingrédients biologiques utilisés pour produire du vin, les teneurs maximales en SO_2, les éléments sur lesquels porteront les contrôles [22].
Cette labellisation certifie une vinification bio : avant, seul le raisin était certifié bio, et non le processus de vinification. Elle rejette l'utilisation :

- de levures dites exogènes,
- de levures OGM,
- de colorants, de gélatine,
- de raisins non bio.

Elle limite au maximum l'usage d'anhydride sulfureux (SO_2).

NB : Les sulfites sont des additifs alimentaires : substances ajoutées en faibles quantités aux aliments pour en améliorer la saveur, la texture, l'apparence ou la conservation. Ils sont définis par un code : E220 à E228.
Le E220 aussi appelé anhydride sulfureux, oxyde de soufre, oxyde sulfureux ou dioxyde de soufre est celui qu'on retrouve dans le vin en tant que conservateur/antioxydant.

Pour être certifié par « l'appellation biologique » trois années sont nécessaires pendant lesquelles le vignoble est en conversion bio : il se doit de respecter la règlementation sur les produits bio mais n'est pas considéré comme tel.

Les organismes de certification sont :

- ECOCERT® : effectue les contrôles de 70% des entreprises (production et transformation) du « bio » en France et 30% dans le monde
- Le Ministère de l'Agriculture et le label AB : garantissent que l'aliment est composé d'au moins 95% d'ingrédients issus du mode de production biologique.
- Des organismes privés : DEMETER® certifiant une viticulture en biodynamie (consiste à tirer parti du fonctionnement biologique des sols et des végétaux),
- TERRA VITIS ® certifiant une agriculture raisonnée suivant un cahier des charges précis [23].

- **Le vin biodynamique**

Le vin biodynamique pousse la démarche des vins bio encore plus loin. Les vignerons utilisant cette méthode essaient d'intensifier la vie du sol afin qu'il y ait un meilleur échange entre la terre et la plante. Pour cela, ils se servent de préparations à base de plantes qu'ils infusent, dynamisent ou macèrent afin d'aider la vigne à se renforcer et à mieux se développer. Ils utilisent aussi le calendrier lunaire afin que la plante, le sol et les influences lunaires se combinent au mieux. C'est un penseur et philosophe, Rudolf Steiner (1861-1925) qui instaura les bases de cette mouvance aussi appelée anthroposophie [131].

- **Le vin naturel**

Aujourd'hui, nous n'arrivons pas à définir précisément le vin naturel ou vin nature. Chaque association applique sa propre définition, il n'y a pas de vrai cahier des charges et chacun fait un peu ce qu'il veut. Dans les grandes idées du vin naturel, nous avons souvent une notion de vin sans sulfites, ou plus précisément sans sulfites ajoutés, puisque l'on trouve naturellement des sulfites dans le vin [132].

1.2. Place du vin rouge parmi la consommation de diverses boissons, vision nationale et mondiale

1.2.1. Les données en France : économie actuelle et évolution

Généralités : données économiques & épidémiologiques sur le vin

Consommation :

Le vin est la **boisson alcoolisée la plus consommée en France** : 81% des français de 18 à 75 ans en ont bu au cours de l'année et il est consommé 0,5 verre de vin par jour et par habitant en France en 2014.

La consommation de vin en 1975 s'élevait à 100 litres par habitant et par an, et en 2012 elle est tombée à de moins de 50 litres par habitant et par an.

En 2014, 86% des ménages ont acheté du vin pour leur consommation à domicile [8].

Economie :

La filière vin représente 558.000 emplois directs et indirects : 142.000 viticulteurs, 300.000 emplois indirects, 38.000 négociants, 21.000 emplois saisonniers, 3.000 sommeliers et 54.000 salariés en 2014.

Les exportations de vin rapportent à la France 7,9 milliards d'euros grâce à la vente de 138 millions de caisses de bouteilles soit 1,7 milliards de bouteilles exportées.

Le vin est le second secteur d'exportation français et le premier secteur parmi l'exportation agricole.

À l'international :

La France produit 17% du vin de la planète (soit 46,7 millions d'hectolitres) en 2014, ce qui faisait de ce pays le premier pays producteur au niveau mondial. En 2015, l'Italie passe devant avec 48,8 millions d'hectolitres produits contre 47,3 millions pour la France [9].

Tourisme :

En France l'oenotourisme a une place importante : il y a 10.000 caves oenotouristiques, 10 millions de visiteurs par an, dont 39% d'étrangers [8].

Évolution et caractérisation de la consommation de vin en France au travers d'une étude

Analysons ces données par le biais d'une enquête réalisée en 2010 puis en 2015 par Agrimer, l'établissement national des produits de l'agriculture et de la mer : 4004 personnes âgées de 15 ans et plus ont été interviewées à leur domicile en face à face en 2010, 4.030 personnes en 2015.

L'échantillon de l'enquête est construit selon la méthode des quotas [24] : méthode consistant à s'assurer de la représentativité d'un échantillon en lui affectant une structure similaire à la population de base : on s'assure que l'échantillon soit une représentation de la population en terme d'âge, de catégorie socioprofessionnelle.

- **Consommation de vin chez les français en 1960 et 2015**

Pour commencer, comme vu ci–dessus, quels sont les changements de consommation de vin chez les français entre 1960 et 2015 ?
En 1960, la consommation de vin en France s'élevait à 46 millions d'hectolitres/an soit 100 litres/personne/an. En 2015, la consommation de vin française ne s'élève plus qu'à 27,2 millions d'hectolitres/an soit 42 litres/personne/an.

La consommation de vin chez les français a été divisée par deux entre 1960 et 2015 (on retrouve à peu près la tendance vue précédemment entre 1975 et 2002), voyons comment et pourquoi la consommation de vin a changé chez les français.

- **Qualification et évolution de la consommation de vin chez les français**

Le **Tableau 2** permet de déterminer le type de consommateurs que sont les français en fonction de leur fréquence de consommation du vin. On se servira de ce tableau pour qualifier le type de consommation de notre échantillon de patients du CHU dans le **1.2.3.** Enquête observationnelle sur la consommation d'alcool au sein d'un service au CHU de Grenoble

Fréquence de consommation	Type de consommateur
Tous les jours	Consommateur régulier
Presque tous les jours	
1 à 2 fois par semaine	Consommateur occasionnel
Plus rarement	
Jamais	Non consommateur
Absolument jamais	

Tableau 2 : Type de consommateur de vin en fonction de la fréquence de consommation (Étude Agrimer 2010)

La part de consommateurs réguliers baisse significativement entre 1980 et 2000 (de 51 à 24%). En 2010, on a encore une baisse de la part de consommateurs réguliers qui s'élève donc à 17%, contre 45% de consommateurs occasionnels et 38% de non consommateurs. La part de consommateurs occasionnels augmente pour atteindre 51% en 2015, contre 16% de consommateurs réguliers et 33% de non consommateurs. Le poids des consommateurs occasionnels a tendance à augmenter en contrepartie de la diminution des consommateurs réguliers (**Figure 2**).

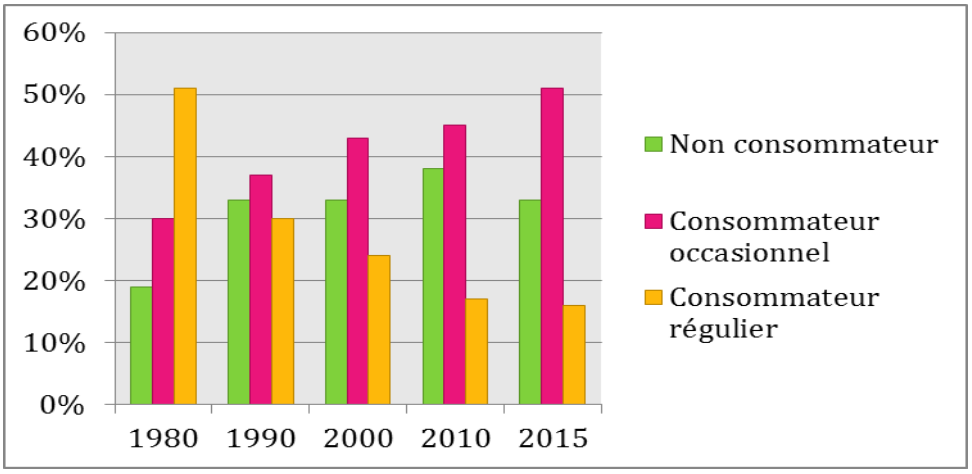


Figure 2 : Evolution de la consommation de vin de 1980 à 2015, toutes populations confondues

- **Différentiation de la consommation entre hommes et femmes**

Le pourcentage d'hommes consommateurs réguliers (69% en 1980, 23% en 2015) est bien supérieur à celui des femmes (37% en 1980, 11% en 2015). Les femmes non consommatrices sont plus nombreuses (27% en 1980, 39% en 2015) que les hommes non consommateurs (9% en 1980, 25% en 2015). Ces deux constats sont valables quelle que soit l'année étudiée. On retrouve pour les hommes et les femmes une diminution de la consommation entre 1980 et 2015.

- **Boissons consommées aux repas chez les français de 1980 à 2015**

Si la population ne boit pas de vin aux repas, quelles boissons consomme-t-elle ?
On retrouve l'eau du robinet, l'eau embouteillée et les boissons rafraichissantes sans alcool (BRSA) avec une légère tendance à l'augmentation de l'eau du robinet (**Figure 3**).

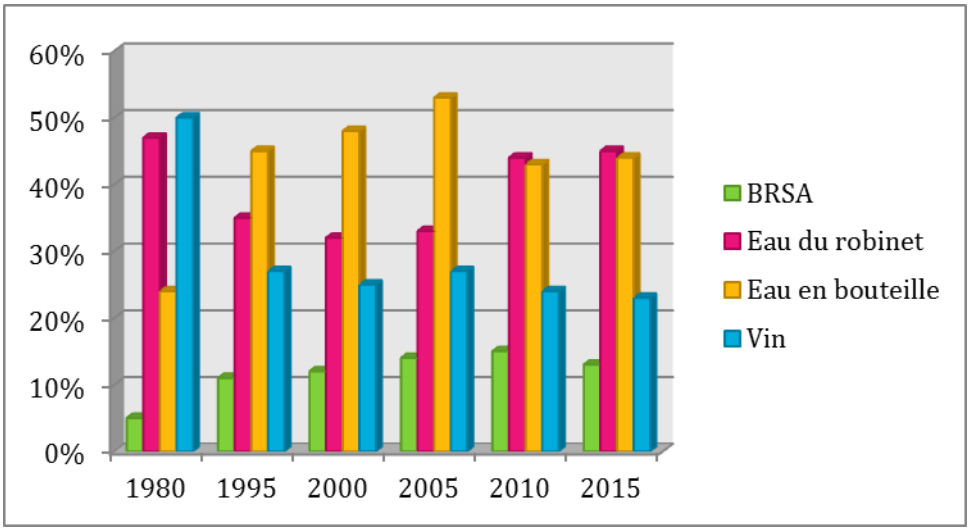


Figure 3 : Evolution des boissons bues aux repas en pourcentage de consommateurs

- **Consommation de vin et/ou bière selon les différentes tranches d'âge en 2010**

On peut aussi noter que le vin est une boisson qui se boit plutôt chez les personnes plus âgées que les amateurs de bière :

- **41%** des 15-24 ans sont des consommateurs occasionnels ou réguliers de vin contre **49%** de consommateurs de bière.
- A l'inverse, **78%** des 50-64 ans et **71%** des plus de 65 ans boivent du vin contre **51 et 39%** de consommateurs réguliers ou occasionnels de bière.
- Ce sont les plus de 65 ans les plus amateurs de vin : **40%** sont des consommateurs réguliers de vin contre 27% des 50-64 ans et 10% des 35-49 ans.

- Consommation de vin selon différentes tranches d'âge en 2015

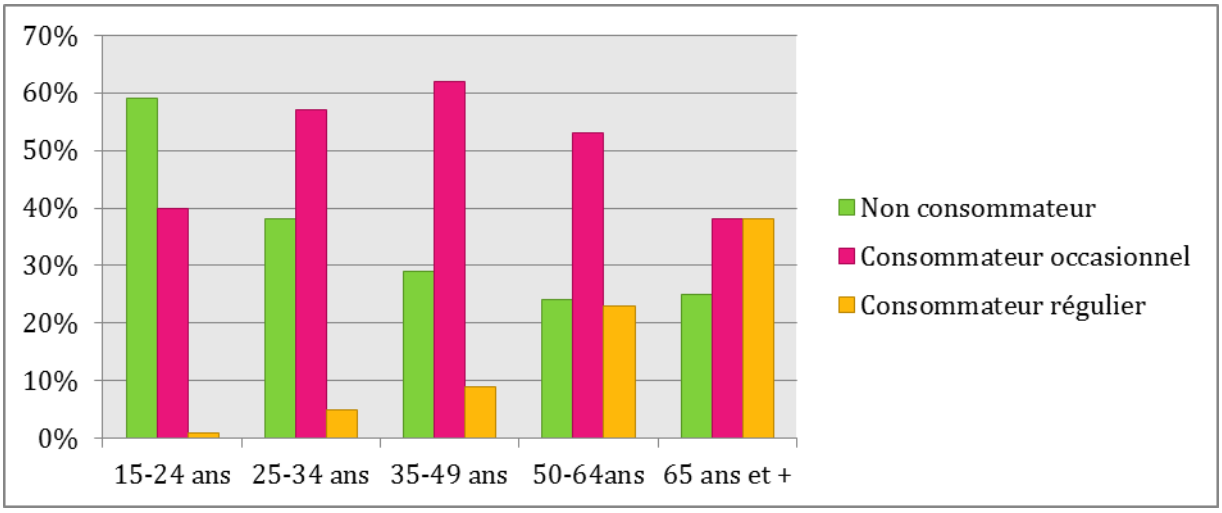


Figure 4 : Consommation de vin en 2015 en fonction de l'âge

Seulement 1% des 15-24 ans sont consommateurs de vin réguliers contre 23% des 50-64 ans et 38% des 65 ans et plus. (**Figure 4**)

- **Répartition géographique des consommateurs de vin**

Concernant la répartition géographique, les choses ont changé entre 2010 et 2015 :

a. Consommation régulière de vin (Figure 5)

Le Sud l'emportait en 2010 avec 25% de la population qui buvait régulièrement suivi du Sud-Est, de l'Est à 20%.

En 2015, l'Ouest l'emporte avec 24% de consommation régulière, le Sud suit à 20%.

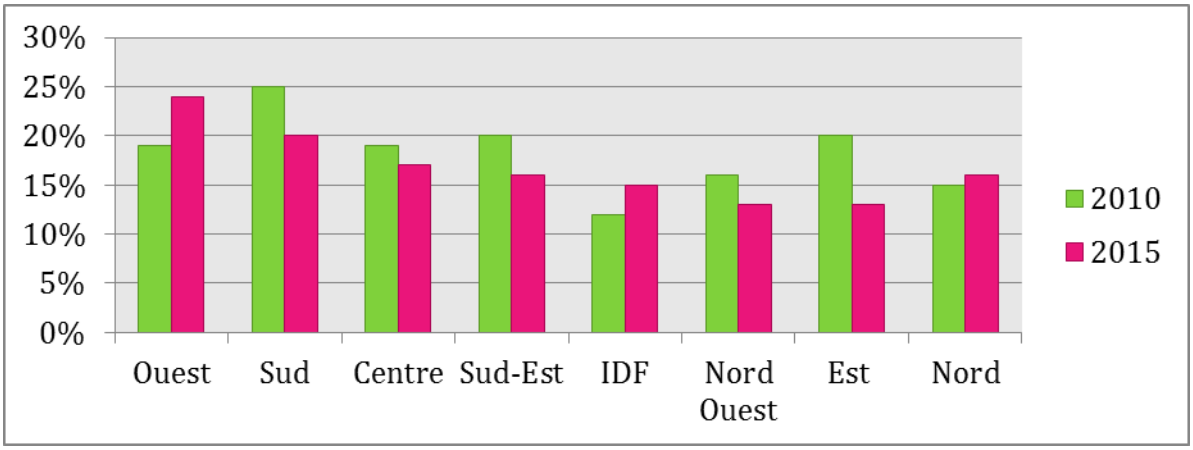


Figure 5 : Consommateurs réguliers de vin en France

b. Consommation occasionnelle de vin (Figure 6)

Les consommateurs occasionnels sont plus nombreux en 2015 qu'en 2010 dans toutes les régions sauf à l'Ouest où il y a toujours 50% de la population consommatrice occasionnelle en 2010 et 2015.
En 2015, plus de 50% de la population du Centre, du Sud-Est, de l'Ile de France, du Nord-Ouest et de l'Est sont consommateurs occasionnels de vin.

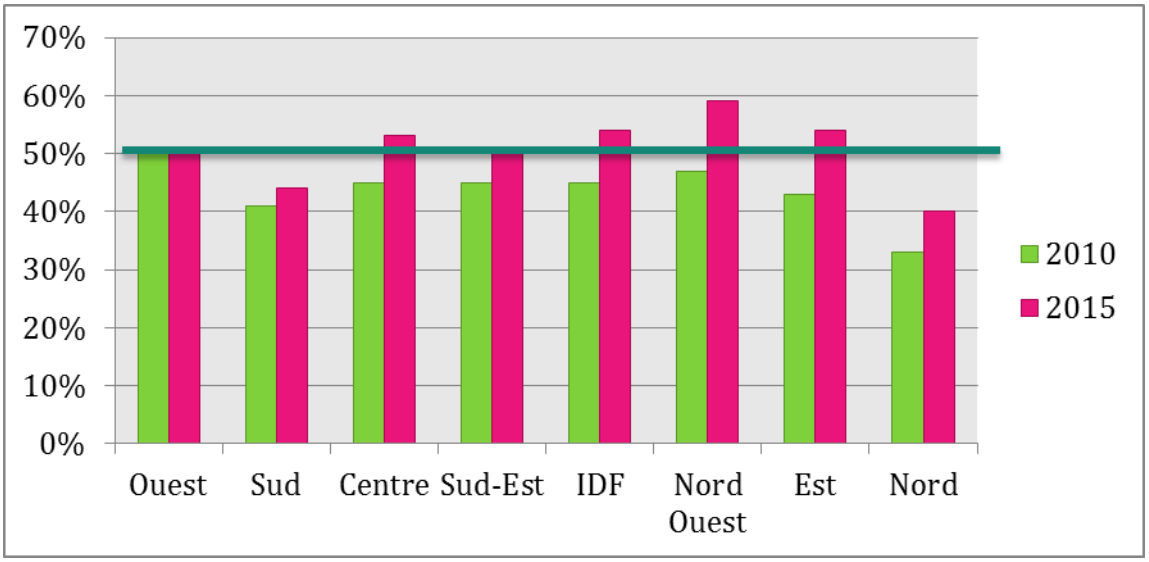


Figure 6 : Consommateurs occasionnels de vin en France

- **Perception de la consommation de vin en France**

Voyons maintenant comment le vin est perçu par les Français à travers l'échantillonnage des 4.030 personnes interviewées :
- Un peu plus de la moitié des personnes interrogées aime le goût du vin avec une légère augmentation entre 2010 et 2015,

- Un peu moins de 40% de la population est intéressée par le vin avec également une légère augmentation ces dernières années,
- 15% de la population ne conçoit pas un repas sans vin,
- Plus de 60% de la population en 2005 estimait que le vin était bon pour la santé, en 2010 et 2015 c'était un peu plus de 50%,
- En 2010, un peu plus du tiers des individus estime que le vin peut prévenir des maladies cardiovasculaires,
- Une consommation modérée par repas est estimée à 14 cL, soit plus d'un verre standard (défini dans le **2.1.1.** La boisson alcoolisée et le verre standard
- Une consommation excessive moyenne au cours du repas est estimée à 47cL soit entre 3 et 4 verres,
- Les hommes pensent plus facilement que les femmes que la consommation de vin a un effet bénéfique sur la santé.

En ce qui concerne l'estimation des personnes avec des facteurs de risque : les personnes en excès de poids notamment les femmes expriment une quantité excessive de vin inférieure à celles des personnes sans surpoids, les fumeurs expriment une quantité excessive supérieure à celles des non-fumeurs ou anciens fumeurs.

NB : Toutes les données de cette partie proviennent des études quinquennales 2010 et 2015 sur la consommation de vin en France (France Agrimer, Caroline BLOT, Philippe JANVIER)[25][26].

- **Place du vin rouge au sein de la consommation totale de vin**

En 2013 en France, 54% des vins tranquilles achetés étaient du vin rouge, 28% du rosé et 18% du blanc. Le vin rouge est acheté et consommé en majorité (**Figure 7**).

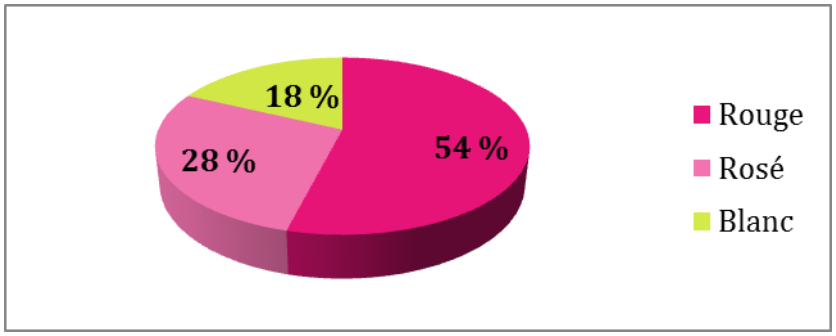


Figure 7 : Achat de vin par couleur pour la consommation à domicile [27]

1.2.2. Les données mondiales

Le bel avenir du vin, octobre 2013

Si la consommation de vin chez les français tend à la baisse, le marché mondial du vin est en essor constant. Il ne connaît pas la crise. Selon le cabinet « The International Wine

and Spirit Research (ISWR) », la consommation de vins tranquilles et effervescents a progressé de 2,8% entre 2007 et 2011, pour s'établir à plus de trente-deux milliards de bouteilles. Entre 2012 et 2016, la croissance attendue serait même de 5,3%. Les acteurs de cette progression sont les **États-Unis, la Russie, l'Australie** et bien entendu la **Chine**.

En Europe, en revanche, la consommation stagne, voire régresse sous l'effet de la loi Evin pour la France. Certes, l'Hexagone reste le premier marché pour la consommation avec un niveau de 53,2 litres bus par an et par habitant en 2011. Néanmoins, la consommation y baisse régulièrement depuis les années 1970 comme vu précédemment.

Les perspectives économiques à l'horizon 2016 demeuraient très encourageantes. La demande accrue des consommateurs partout dans le monde incite de nouveaux entrepreneurs à investir dans ce secteur traditionnel.

À Bali, en Indonésie, on peut boire du blanc, du rouge, du rosé et même des bulles produites localement. À trois heures de Bangkok, la capitale de Thaïlande, des plants de syrah et de viognier ont été plantés. Ces exemples, certes anecdotiques, sont aussi des symboles forts. Le vin est aujourd'hui accessible dans la majeure partie du monde [19].

Rapport de l'OIV sur la consommation et production de vin dans le monde

En avril 2016, l'OIV a sorti un rapport sur la production et la consommation de vins[28] dans le monde. Voici les données qui en ressortent :

Concernant le potentiel de production,

- La superficie viticole mondiale en 2015 atteindrait les 7534 milliers d'hectares, celle de l'Union européenne 3.362 milliers d'hectares, celle de la France 786 milliers d'hectares (en diminution) (deuxième superficie d'Europe après l'Espagne)
- Comme prévu, la superficie viticole de la Chine continue de progresser (+ 34 milliers d'hectares entre 2014 et 2015). Pour ce qui est des autres pays, c'est assez stable voir en diminution (Turquie, Etats-Unis, Argentine, Chili, Australie, Afrique du Sud…)

En 2016, la production mondiale de vins est estimée à 259 millions d'hectolitres (en recul de 5% par rapport à 2015), la production 2016 est parmi les plus faibles depuis 20 ans, mais les situations sont contrastées (conséquences des évènements climatiques)
L'Italie confirme sa place de premier producteur mondial, suivie par la France (baisse de 12% de la production estimée par rapport à 2015) et l'Espagne. Les productions baissent fortement en Argentine et au Chili alors que la production en Australie augmente [29] (**Tableau 3**).

En termes de production,

Pays/Année	2015 (provisoire)	2016 (prévision)	Variation 2016/2015 (volume)	Variation 2016/2015 (%)	Rang
Italie	50,0	48,8	-1,2	**-2**	1
France	47,4	41,9	-5,5	**-12**	2
Espagne	37,3	37,8	0,5	1	3
États-Unis	22,1	22,5	0,5	2	4
Australie	11,9	12,5	0,6	**5**	5
Chine	11,5	11,5	0,0	0	6
Chili	12,9	10,1	-2,7	**-21**	7
Afrique du Sud	11,2	9,1	-2,2	-19	8
Argentine	13,4	8,8	-4,6	**-35**	9
Allemagne	9,1	8,9	-0,4	-4	10

Tableau 3 : Production de vin dans les dix premiers pays producteurs d'après l'OIV en 2016 (en millions d'hectolitres)

En ce qui concerne la consommation, on retrouve une hausse de la consommation de vin en Chine, les américains ont aussi augmenté leur consommation de vin. Et c'est l'Afrique du Sud qui remporte la plus grande hausse de consommation avec +7,5% entre 2014 et 2015 (**Tableau 4**).

Pays / Année	2013	2014 provisoire	2015 Prévision	Variation (%) 2015/2014
États-Unis	30,3	30,7	31,0	**1,0**
France	27,8	27,5	27,2	-1,2
Italie	21,8	20,4	20,5	0,3
Allemagne	20,4	20,3	20,5	1,1
Chine	16,5	15,5	16,0	**3,2**
Royaume-Uni	12,7	12,6	12,9	2,4
Argentine	10,4	9,9	10,3	3,2
Espagne	9,8	9,9	10,0	1,3
Russie	10,4	9,6	8,9	-7,0
Australie	5,4	5,4	5,4	-1,0
Portugal	4,8	4,7	4,8	1,6
Afrique du Sud	3,7	4,0	4,2	**7,5**

Tableau 4 : Consommation de vin dans différents pays d'après l'OIV (en millions d'hectolitres)

NB : la consommation est déterminée à travers la différence entre les exports et les imports d'une année donnée

En termes de commerce et d'échanges mondiaux,

La somme des exportations atteindrait 104,3 millions d'hectolitres et 28,3 milliards d'euros en 2015 en volume et en valeur respectivement.

C'est l'Espagne qui remporte l'exportation en volume, contre la France en valeur (**Tableau 5**).

Pays	Volume (millions d'hectolitres)		Valeur (millions d'euros)	
	2014	2015	2014	2015
Espagne	22,3	**24,0**	2529	2641
Italie	20,4	20,0	5081	5353
France	14,3	14,0	7720	**8244**
Chili	8,1	8,8	1388	1650
Australie	7,0	7,4	1262	1459
Afrique du Sud	4,2	4,2	594	629
États-Unis	4,0	4,2	1103	1395
Allemagne	3,9	3,6	976	953
Portugal	2,8	2,8	725	738
Argentine	2,6	2,7	631	737
Nouvelle-Zélande	1,9	2,1	845	963

Tableau 5 : Principaux exportateurs de vin en 2014 et 2015 d'après l'OIV

Les premiers importateurs en volume sont l'Allemagne (15,1 millions d'hectolitres) contre les Etats-Unis en valeur suivis par le Royaume-Uni (**Tableau 6**).

	Volume (millions d'hectolitres)		Valeur (millions d'euros)	
	2014	2015	2014	2015
Allemagne	15,4	**15,1**	2557	2466
Royaume-Uni	13,6	13,6	3602	**3915**
États-Unis	10,7	11,0	4038	**4855**
France	6,9	7,8	621	669

Tableau 6 : Principaux pays importateurs de vin en 2014 et 2015

1.2.3. Enquête observationnelle sur la consommation d'alcool au sein d'un service au CHU de Grenoble

J'ai réalisé une enquête sur la consommation de vin et autres alcools pendant les mois d'avril et de juillet 2016 au sein d'un échantillon de population : les patients intégrant le service de réadaptation cardiaque au CHU de Grenoble. Voici l'objectif, les matériels et méthodes et résultats de cette enquête. Le protocole d'étude est en **Annexe Ia :** Présentation du protocole d'étude dans le service de réadaptation cardiaque

- **Objectif de l'enquête :**

Ce questionnaire a été réalisé dans le but premier de voir si on pouvait montrer un lien entre la consommation modérée de vin rouge chez les patients et la survenue de maladies coronariennes.

Etant donné la taille de l'échantillon et le manque de précision des données recueillies, l'objectif principal a été modifié en : Description de la consommation de vin rouge et autres alcools en fonction de différents paramètres dans un échantillon de population en service de soins de suite et de réadaptation cardiaque (SSR Cardio) au CHU de Grenoble.

- **Matériels et méthodes**

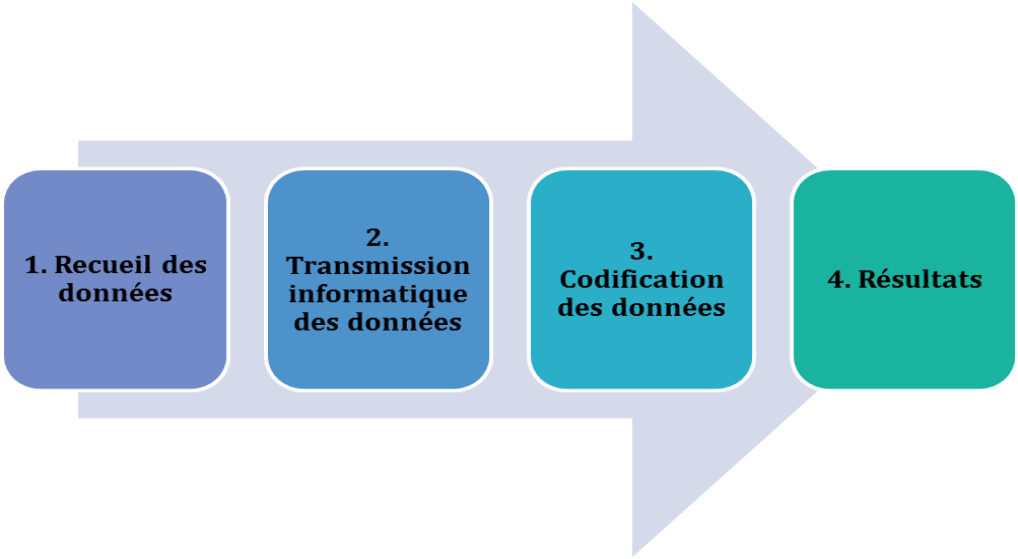


Figure 8 : Etapes de l'enquête dans le service de SSR Cardiologie

1) **Recueil de données** à l'aide d'un « mini questionnaire » intégré au sein du *« gulper »* (questionnaire réalisé dans les services cliniques ayant pour but de récolter des informations sur les patients : données générales, données physiopathologiques, mode de vie, antécédents, motif d'hospitalisation, traitement avant hospitalisation, automédication…).
   Le *« gulper »* est réalisé par un interne ou externe en pharmacie à chaque entrée d'un patient dans le service de réadaptation cardiaque afin de participer à la prise en charge pluridisciplinaire du patient. Cela permet d'apporter des informations sur la prise de médicaments à la maison, les antécédents médicamenteux, une éventuelle automédication donc éventuellement détecter des problématiques et/ou contre-indications (**Annexe Ib :** Le « gulper »

2) **Transmission des données par mail** (les patients étant sous couvert d'anonymat)

3) **Classification et codification des données** selon le tableau suivant :

Paramètres	Réponses possibles
Nombre de patients	1 à 112
Nombre de patients interprétables Première sélection	1 à 88
Nombre de patients interprétables Deuxième sélection	76
Motif Hospitalisation	Valve : Remplacement de valve par bio prothèse ou valve mécanique hors BENTALL SCA : Syndrome coronarien aigu : Evènement coronarien nécessitant pose de stent(s) ou PAC (pontage artério coronarien) Valve + SCA Autre : Décompensation cardiaque/BENTALL …
Sexe	Féminin Masculin
Age	45 à 88 ans
IMC	< 19 19-25 25-30 30-35 > 35
Etat rénal (clairance en mL/min)	>90 60-90 30-60 <30
Tabac (en nombre de paquets année)	0 1-10 10-20 20-30 30-50 > 50
HTA (Hypertension artérielle)	Oui Non
SAS (Syndrome d'Apnée du Sommeil)	Oui Non
Activité physique	Nulle à très légère Légère à Modérée Modérée à Elevée
DT (Diabète)	Pas de DT (diabète) DT1 (diabète de type 1) DT2 (diabète de type 2)
Traitement par Antiagrégant Plaquettaire	Pas d'AAP Faible dose Bi AAP (Deux antiagrégants)
Traitement par Anticoagulant Curatif (Fluindione ou Warfarine ou enoxaparine ou fondaparinux en curatif)	Oui Non

Paramètres	Réponses possibles
Statine	Pas de statine Dose moyenne Dose élevée (≥ 40 mg d'atorvastatine, ≥80 mg de simvastatine, ≥ 10 mg de rosuvastatine)
Vin	Consommateur régulier Consommateur occasionnel Non consommateur
Vin rouge	Consommateur régulier Consommateur occasionnel Non consommateur
Autre alcool	Consommateur régulier Consommateur occasionnel Non consommateur

Tableau 7 : Codification des données récoltées : Enquête SSR Cardio

J'ai choisi de sélectionner ces données car ce sont des facteurs de risque cardiovasculaire et les traitements (antiagrégant, anticoagulant, statine) sont des traitements fréquents dans la sphère cardiovasculaire.

Exemple de codification : un patient buvant uniquement un pastis/jour a été classé en consommateur régulier d'autre alcool, non consommateur de vin et de vin rouge.

4) Résultats

Données générales

J'ai récolté les « gulpers » de 112 patients et codifié les données pour 88 patients (il manquait trop d'informations pour les 24 restants qui n'étaient pas du tout interprétables)

Au final sur ces 88 restants, 12 ont été exclus à cause du manque de données concernant la consommation de vin rouge/autres alcools.

Sur ces 76 patients, 61 des hommes et seulement 15 sont des femmes (**Figure 9).**

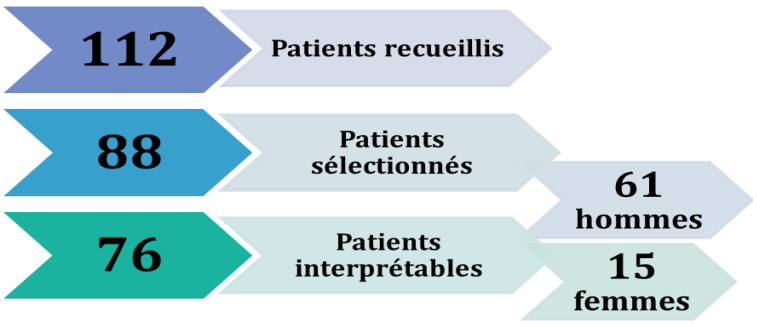


Figure 9 : Nombre de patients de l'enquête en SSR cardiologie

Paramètres	Variables	Répartition en nombre	Répartition en %
Nombre de patients		76	100
Motif Hospitalisation	Valve	18	23,7
	SCA	38	50
	Valve + SCA	4	5,2
	Valve + Autre	2	2,6
	Autre	14	18,4
Sexe	Féminin	15	19,7
	Masculin	61	80,3
Age	45 à 88 ans	Moyenne : 66,4 Médiane : 66,5 ans	
IMC	19-25	30	39,5
	25-30	29	38,2
	30-35	16	21
	>35	1	1,3
Etat rénal (clairance à la créatinine en mL/min)** Selon Cockroft & Gault	>90	11	26,8
	60-90	12	29,3
	30-60	11	26,8
	<30	7	17
	NC*	35	-
Tabac (en nombre de paquets année)**	0	26	45,6
	1-10	9	15,8
	10-20	5	8,8
	20-30	7	12,3
	30-50	11	19,3
	>50	4	7
	NC*	14	-
HTA (Hypertension artérielle)**	Oui	31	41,3
	Non	44	58,7
	NC	1	-
SAS (Syndrome d'Apnée du Sommeil)	Oui	19	25
	Non	57	75
Activité physique**	Nulle à très légère	24	42,1
	Légère à Modérée	25	43,8
	Modérée à Elevée	8	14,1
	NC*	19	-
DT (Diabète)**	Pas de DT (diabète)	53	71,6
	DT1 (diabète de type 1)	3	4,1
	DT2 (diabète de type 2)	18	24,3
	NC*	2	-
Traitement par Antiagrégant Plaquettaire	Pas d'AAP	15	19,7
	Faible dose	50	65,8
	Bi AAP	11	14,5
Traitement par Anticoagulant Curatif**	Oui	23	31,1
	Non	51	68,9
	NC*	2	
Statine	Pas de statine	26	34,2
	Dose moyenne	19	25
	Dose élevée***	31	40,8

Paramètres	Variables	Répartition en nombre	Répartition en %
Vin	Consommateur régulier	29	38,2
	Consommateur occasionnel	18	23,7
	Non consommateur	29	38,2
Vin rouge	Consommateur régulier	26	34,2
	Consommateur occasionnel	18	23,7
	Non consommateur	32	42,1
Autre alcool	Consommateur régulier	19	25
	Consommateur occasionnel	20	26,3
	Non consommateur	37	48,7

Tableau 8 : Répartition des données de l'enquête

**NC : Donnée non connue*
***Les pourcentages pour les paramètres où des données sont manquantes tiennent compte uniquement des données qui sont connues.*
**** J'ai défini les doses élevées de statine pour l'atorvastatine (TAHOR®) ≥40 mg, la simvastatine (ZOCOR®) ≥ 80mg, la rosuvastatine (CRESTOR®) ≥ 10 mg*

Commentaires concernant le **Tableau 8** :

- La moitié des patients sont entrés dans le service à la suite d'un ou de pontage(s) coronarien(s) ou pose de stent(s) (38 SCA). 18 des 76 patients ont eu un remplacement de valve.

- Concernant l'âge moyen, il est de 66,5 ans avec une médiane à 66,4 ans donc une répartition assez homogène des données. **L'âge est un facteur de risque cardiovasculaire non modifiable** : la probabilité d'avoir un évènement cardiovasculaire augmente après 50 ans chez l'homme et 60 ans chez la femme.

- 46 patients sont en surpoids ou obèses (IMC > 25) soit 60,5% des patients, 30 personnes ont un poids normal (IMC entre 19 et 25). **L'obésité et le surpoids sont des facteurs de risque cardiovasculaire sur lesquels on peut agir.**

- Beaucoup de données sont manquantes concernant la clairance rénale, mais les données sont réparties de façon assez homogène entre une fonction rénale normale (clairance à la créatinine > 90 mL/min), une insuffisance rénale légère (clairance à la créatinine entre 60 et 90 mL/min) et une insuffisance rénale modérée (clairance à la créatinine entre 30 et 60 mL/min)

- Un tiers des patients sont non-fumeurs, mais un septième des patients fume ou a fumé entre 30 et 50 paquets année (soit 1 paquet/jour pendant 30 ans ou 2 paquets/jour pendant 15 ans pour les 30 PA). **Le tabac est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

- 31 patients ont de l'hypertension artérielle. L'hypertension artérielle est définie par une PAS (pression artérielle systolique) ≥ 140 mmHg et une PAD (pression artérielle

diastolique) ≥ 90 mmHg. **L'hypertension artérielle est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

- 19 soit un quart des patients ont le syndrome d'apnée du sommeil. **Le syndrome d'apnée du sommeil est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

- Environ un dixième des patients a une activité physique élevée, un tiers modérée à élevée et un tiers nulle à très faible. **La sédentarité est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

- Environ un quart des patients a un diabète de type 2. **Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

- Pratiquement deux tiers des patients (65,8%) sont traités par un antiagrégant (acide acétylsalicylique : aspirine (KARDEGIC®) à faible dose ≤ 325 mg (dose antiagrégant plaquettaire) ou clopidogrel (PLAVIX®), 16 sont traités par bithérapie (aspirine + clopidogrel ou aspirine + prasugrel (EFIENT®) ou aspirine + ticagrelor (BRILIQUE®))

Rappelons la place des antiagrégants plaquettaires dans la prise en charge des patients.
*En <u>prévention primaire</u>, en l'absence de diabète, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75-160 mg/j) est recommandée lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé > 5% (selon table SCORE : voir **Annexe IV*** : Table SCORE*).*
En <u>prévention secondaire</u>, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- *en monothérapie par 75-325 mg/j d'aspirine ou clopidogrel si contre-indication après AVC ou AIT ou maladie coronarienne stable ou AOMI symptomatique*
- *en bithérapie (aspirine 75-160 mg/j et clopidogrel), après infarctus du myocarde ou pose d'un stent hors contexte d'IDM*
- *en bithérapie (aspirine + prasugrel ou aspirine + ticagrelor) dans les suites d'un syndrome coronarien aigu* [30].

- Quasiment un tiers des patients (31,1%) est traité par anticoagulation curative par anti-vitamine K (fluindione (PREVISCAN ®), warfarine (COUMADINE®) ou héparine à dose curative (souvent enoxaparine (LOVENOX ®) en relais héparine AVK ou non ou fondaparinux (inhibiteur direct du facteur Xa (ARIXTRA ®)).

On remarquera que dans le service, le fondaparinux est très utilisé. Un patient est sous rivaroxaban (XARELTO 15 mg®), un patient sous apixaban (ELIQUIS 2,5 mg ®) : l'usage des AOD (anticoagulants oraux directs) est limité dans le service.

- Concernant l'usage des statines (médicaments hypocholestérolémiants inhibiteurs de l'HMG co-A réductase), la majorité des patients sont traités par dose élevée avec pour finalité une réduction du mauvais cholestérol et par conséquent du risque

cardiovasculaire. **Le cholestérol est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

Rappelons la place des statines dans la prise en charge des patients : Les statines sont toutes indiquées dans le traitement de l'hypercholestérolémie pure ou de l'hyperlipidémie mixte. Elles sont efficaces en prévention secondaire mais aussi en prévention primaire chez les sujets à haut risque cardiovasculaire.

En prévention primaire, une fois le risque cardiovasculaire global estimé, un traitement hypolipémiant est débuté si la concentration cible de LDL-c n'est pas atteinte après 3 mois de respect de règles hygiéno-diététiques.
L'objectif est de réduire le LDL-c à des concentrations inférieures à une valeur définie en fonction du nombre de facteurs de risque présents chez le sujet :

- *aucun facteur de risque : LDL-C < 2,20 g/L ;*
- *un facteur de risque : LDL-C < 1,90 g/L ;*
- *deux facteurs de risque : LDL-C < 1,60 g/L ;*
- *plus de deux facteurs de risque : LDL-C < 1,30 g/L ;*
- *haut risque cardiovasculaire (diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire, risque > 20 % de faire un événement coronarien dans les 10 ans) : LDL-C < 1 g/L.*

En prévention secondaire, les patients sont considérés à haut risque cardiovasculaire et le traitement médicamenteux est initié dès que possible en association aux règles hygiéno-diététiques, avec pour objectif un LDL-c inférieur à 1 g/L[31].

- **L'usage nocif de l'alcool est un facteur de risque cardiovasculaire sur lequel on peut agir.**

Concernant la consommation de vin rouge (les deux sexes confondus), il y a plus de non consommateurs (32) que de consommateurs réguliers (26), les consommateurs occasionnels sont au nombre de 18.
Concernant la consommation d'autres alcools, le nombre de non consommateurs est plus élevé : c'est quasiment la moitié des patients (37 sur 76 soit 48,7%). Se répartissent ensuite de manière équilibrée les consommateurs réguliers ou occasionnels (**Figure 10**). Type de consommation de vin rouge / autres alcools

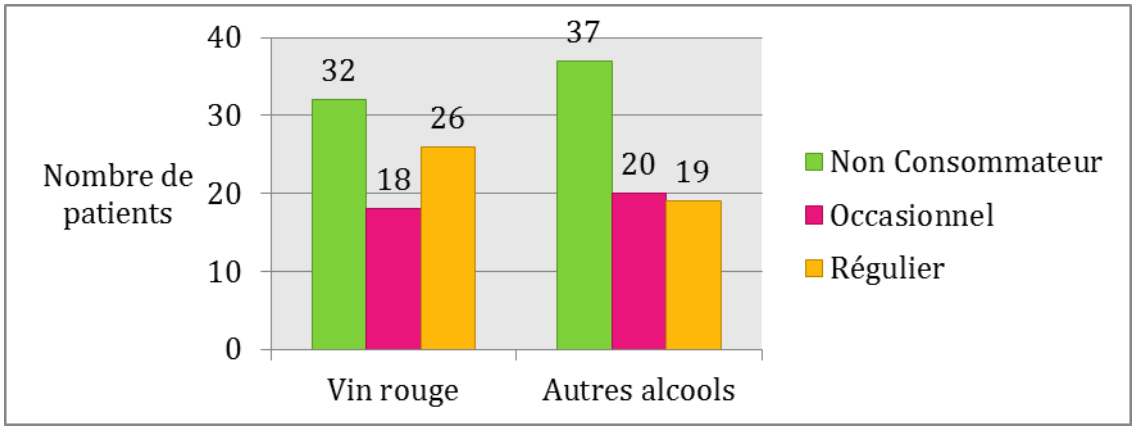


Figure 10 : Type de consommation de vin rouge et d'autres alcools, sexes confondus (Enquête SSR Cardio CHU Grenoble)

Le type de consommation a été défini selon le ***Tableau 2****. Je n'ai pas représenté graphiquement les types de consommateurs de vin car les données se rapprochent beaucoup de celles des consommateurs de vin rouge :*
3 non consommateurs de vin rouge boivent du vin en général (1 de manière occasionnelle et les 2 autres de manière régulière)
Un consommateur occasionnel de vin rouge est consommateur régulier de vin.
Sinon les consommations de vin et de vin rouge sont relativement semblables.

Si on compare les consommations d'alcool :
Parmi les consommateurs de vin rouge :

Consommation de vin rouge	Consommateurs d'autres alcools
Non consommateurs (32)	20 non consommateurs 5 occasionnels 7 réguliers
Occasionnels (18)	7 non consommateurs 9 occasionnels 2 réguliers
Réguliers (26)	10 non consommateurs 6 occasionnels 10 réguliers

Tableau 9 : Consommation d'autres alcools parmi les consommateurs de vin rouge

Parmi les consommateurs d'autres alcools :

Consommation d'autres alcools	Consommateurs de vin rouge
Non consommateurs (37)	20 non consommateurs 7 occasionnels 10 réguliers
Occasionnels (20)	5 non consommateurs 9 occasionnels 6 réguliers
Réguliers (19)	7non consommateurs 2 occasionnels 10 réguliers

Tableau 10 : Consommation de vin rouge parmi les consommateurs d'autres alcools

Le **Tableau 11** décrit les données en fonction du type de consommation régulière : aucun alcool, vin rouge uniquement, autre alcool uniquement ou vin rouge et autre alcool.

Données	Consommation régulière de :	Vin rouge + Autre alcool	Autre alcool uniquement	Vin rouge uniquement	Aucun
Effectif		10	6	10	18
Sexe		10 hommes	6 hommes	10 hommes	8 hommes 10 femmes
MH	SCA	6	4	5	7
	Valve	3	1	3	5
	Autre	1		1	5
	Valve + Autre				1
	Valve + SCA		1	1	
Age moyen		61 ans	57,2 ans	72,6 ans	66,7 ans
IMC	>35	1			
	30-35	5	1	2	3
	25-30	3	3	4	5
	19-25	1	2	4	10
Tabac	>50 PA	2	1		
	30-50	2	3		3
	20-30	1		3	
	10-20	1	1		2
	1-10	1		2	1
	0	3		2	11
	NC		1	3	1
HTA	Oui	6	3	3	9
	Non	4	3	7	9
SAS	Oui	4	2	1	2
	Non	6	4	9	16
Diabète	DT1	0	0	0	2
	DT2	2	1	3	6
	Non	8	5	7	10
Activité physique	Nulle à très légère	6	2	3	5
	Légère à modérée	3	2	4	6
	Modérée à élevée			3	3
	NC		2		4
AAP	Faible dose	6	6	7	11
	Bi AAP	3		1	2
	Pas	1		2	5
Anti coagulant	Oui	4	2	2	8
	Non	6	3	6	11
	NC		1		1
Statine	Dose élevée	8	5	3	6
	Dose moyenne	0	0	4	3
	Non	2	1	3	9

Tableau 11 : Répartition de la population suivant la consommation régulière de vin rouge et autre alcool, autre alcool uniquement, vin rouge uniquement, aucune consommation

Suite au **Tableau 11,** on peut faire plusieurs remarques :
Attention les remarques suivantes concernent uniquement une consommation ***régulière*** *des différentes boissons.*

Concernant le sexe,
Notons le pourcentage de femmes ne buvant pas du tout d'alcool : 10 sur les 15 de l'étude, soit plus de la moitié du groupe « aucun consommateur régulier d'aucun alcool » alors que les femmes représentent seulement un cinquième de la population de l'échantillon.

Concernant l'âge,
Plus l'âge est élevé, plus la consommation tend vers le vin rouge au dépit d'autres alcools : moyenne d'âge de 57,2 pour les consommateurs d'autres alcools exclusifs contre 72,6 pour les consommateurs de vin rouge uniquement.

Concernant l'IMC,
60% des consommateurs de tout alcool sont obèses (IMC > 30), contre 20% des consommateurs de vin rouge uniquement et 17% des non consommateurs.
L'IMC est supérieur en moyenne chez les consommateurs de vin rouge + autres alcools.

Concernant la consommation de tabac,
- 50% des consommateurs réguliers de vin rouge et d'alcool (5 sur 10) ont une consommation de tabac s'élevant à plus de 20 PA.
- Les deux tiers des buveurs d'autres alcools uniquement sont des gros consommateurs (> 30 PA) pour 4 personnes sur 6.
- Plus de la moitié des consommateurs de vin rouge uniquement sont peu ou pas consommateurs de tabac (4 personnes sur 7)
- Pour les patients ne consommant pas d'alcool, la grande majorité ne consomme pas de tabac non plus : 11 personnes sur 18.

La consommation de tabac semble être plus élevée chez les consommateurs d'autres alcools.

Concernant la tension artérielle,
La moitié des patients non consommateurs ou consommateurs uniquement d'autres alcools a de l'hypertension artérielle et 30% des consommateurs de vin rouge ont de l'hypertension artérielle.

Concernant le SAS,
Une grande majorité des non buveurs ou buveurs de vin rouge exclusivement n'a pas de SAS contre 2/3 des consommateurs uniquement d'autres alcools et mixtes.

Concernant l'activité physique,
Deux fois plus de consommateurs mixtes ne font pas ou très peu d'activité physique comparativement aux consommateurs de vin rouge uniquement. On ne retrouve de « grands sportifs » que chez les consommateurs de vin rouge et les non consommateurs.

Concernant le traitement par antiagrégant plaquettaire,
La majorité des consommateurs réguliers d'autres alcools, de vin rouge, et non consommateurs sont traités à faible dose. La majorité des consommateurs mixtes reçoit une forte dose ou une bithérapie.

Concernant le traitement par statine,
Les consommateurs d'autres alcools et d'autres alcools + vin rouge ont majoritairement une dose élevée. C'est plus mitigé pour les consommateurs réguliers de vin rouge et les non consommateurs.

Ces remarques ont juste un caractère descriptif et ne peuvent en aucun cas être significatives vu la taille limitée de l'échantillon. De plus, les données relatives à l'interprétation du ***Tableau 11*** *concernent uniquement les consommateurs réguliers et non consommateurs mais ne prennent jamais en compte les consommateurs occasionnels.*

Consommation de vin VS autres alcools fonction de différents paramètres

a) *sexe* : **Figure 11** et **Figure 12**

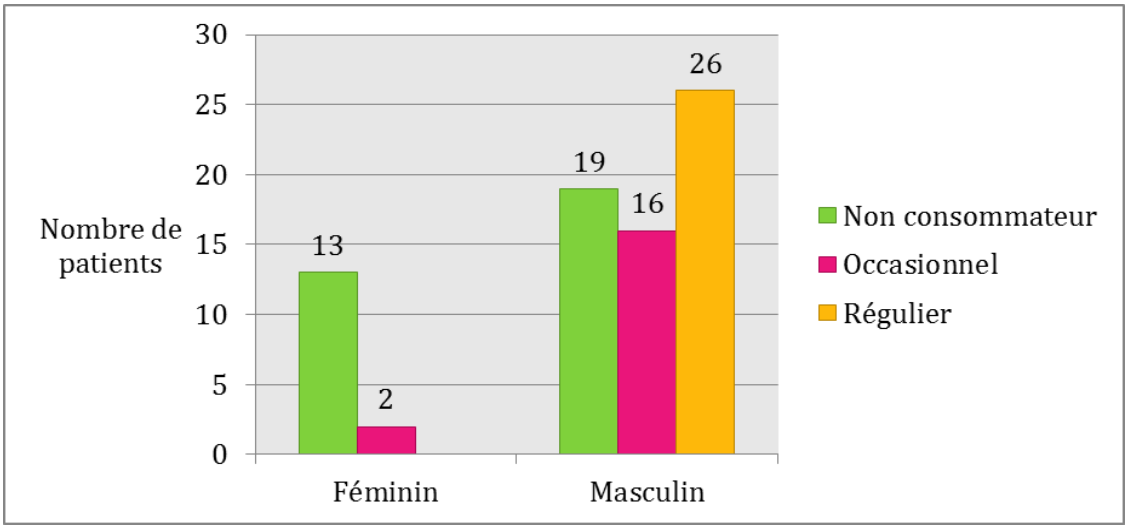


Figure 11 : Type de consommation de vin rouge selon le sexe

Concernant le sexe, hormis le fait qu'il y ait très peu de femmes dans l'enquête, la population féminine est très peu consommatrice d'alcool : en tout cas pas de consommation régulière de vin rouge ni d'autres alcools.

Les hommes ont plus tendance à être consommateurs réguliers de vin rouge (26) comparativement aux non consommateurs (19). À l'inverse, 25 sont non consommateurs d'autres alcools contre 19 consommateurs réguliers.

Environ un quart des hommes sont consommateurs occasionnels que ce soit en terme de vin rouge ou d' « autres alcools ».

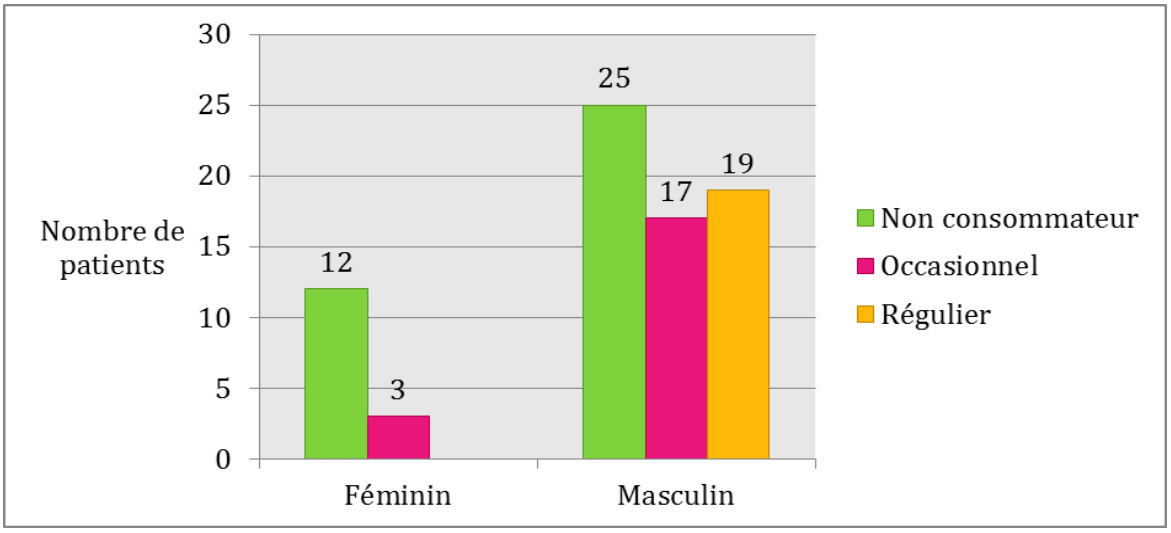


Figure 12 : Type de consommation d'« autre alcool » selon le sexe

b) IMC : **Figure 13** et **Figure 14**

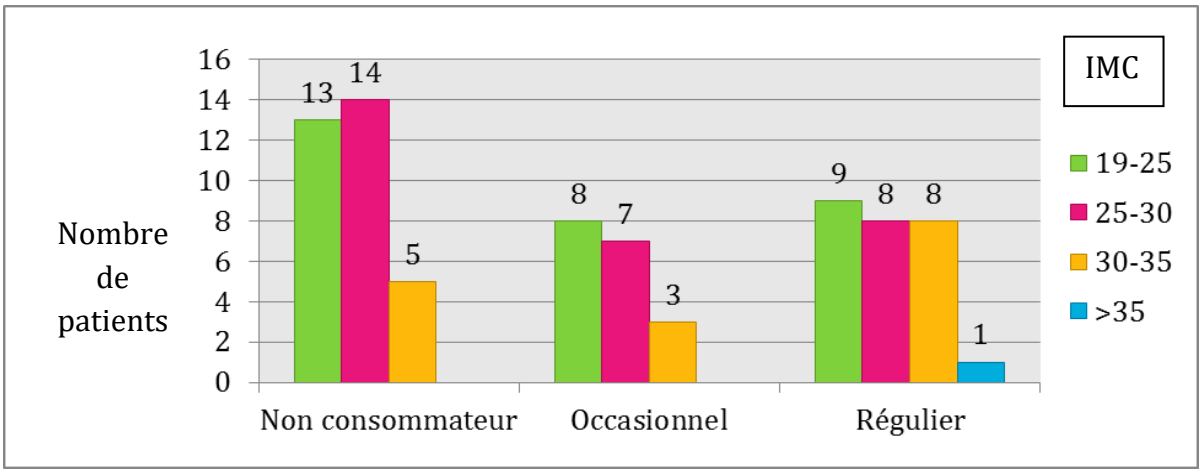


Figure 13 : IMC des patients buveurs de vin rouge ou non

Les IMC des patients suivant s'ils boivent du vin rouge ou d'autres alcools sont relativement comparables.

Parmi les non consommateurs, on retrouve plus de patients avec un IMC normal (entre 19 et 25) chez les non buveurs d'autres alcools : 17 sur un total de 37 non consommateurs.
Ils sont 9 sur 26 consommateurs réguliers de vin rouge à avoir un IMC normal soit environ un tiers. Les consommateurs réguliers d'autres alcools avec un IMC normal sont 4 sur 19 soit un cinquième environ.

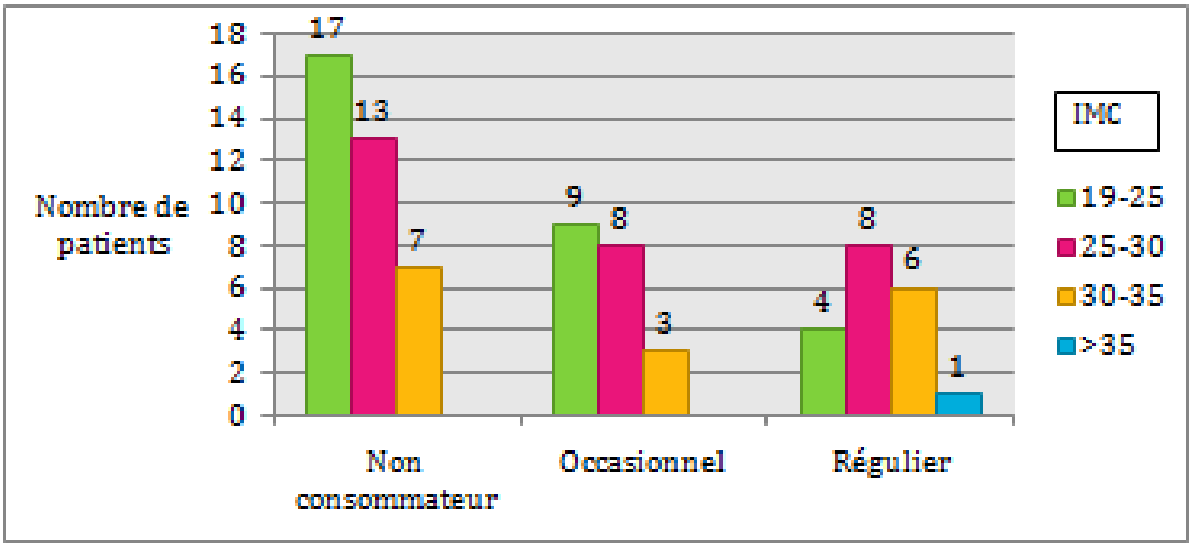


Figure 14 : IMC des patients buveurs d'autres alcools ou non

c) Tabac : **Figure 15** et **Figure 16**

Rappel : la consommation de tabac est définie par le nombre de PA (paquets année)

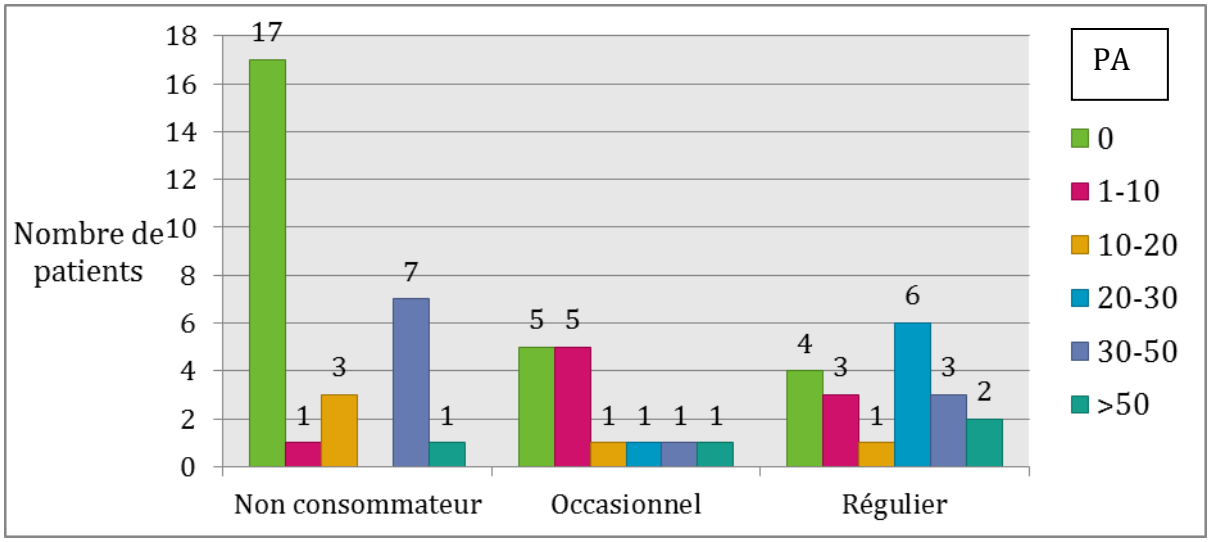


Figure 15 : Consommation de tabac en nombre de paquets année chez les buveurs de vin rouge

Concernant la consommation de tabac, une très grande majorité de non consommateurs ne fument pas du tout : 17 non consommateurs de vin rouge ne fument pas, 15 non consommateurs d'autres alcools ne fument pas.

La moitié des consommateurs occasionnels d'autres alcools est non fumeuse (10 patients sur 19). Deux tiers (10 sur 14 personnes) des consommateurs occasionnels de vin rouge sont non ou peu fumeurs (0 à 10 PA).

Les consommateurs réguliers sont plutôt des fumeurs conséquents : 11 sur 18 patients consommateurs réguliers de vin rouge fument plus de 20 PA.

9 sur 14 (environ deux tiers) des consommateurs réguliers d'autres alcools fument plus de 30 PA.

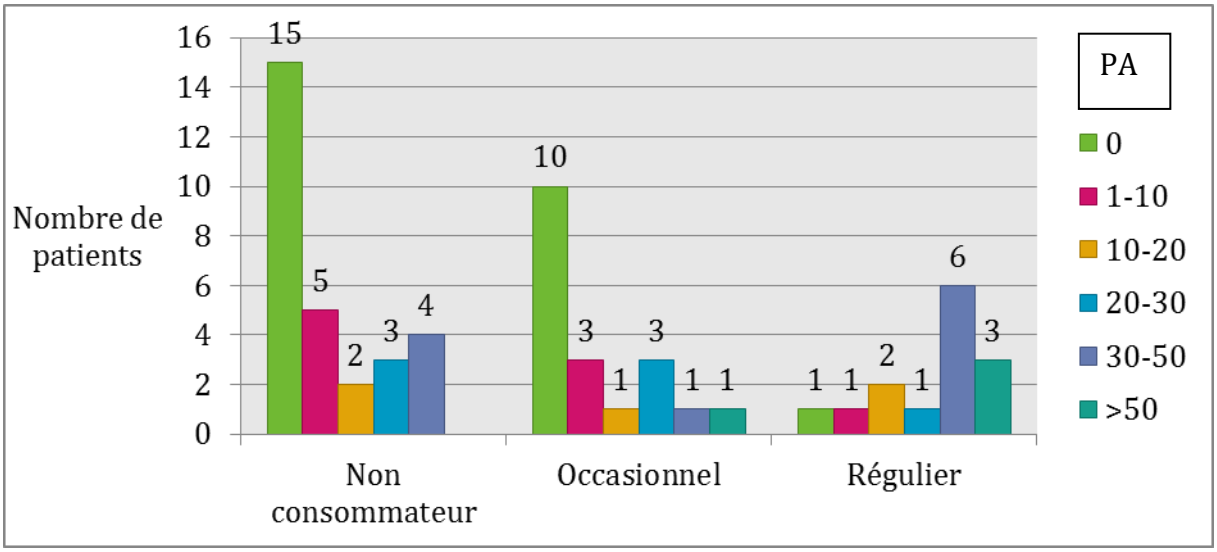


Figure 16 : Consommation de tabac en nombre de paquets année chez les buveurs d'autres alcools

d) Hypertension artérielle : **Figure 17** et **Figure 18**

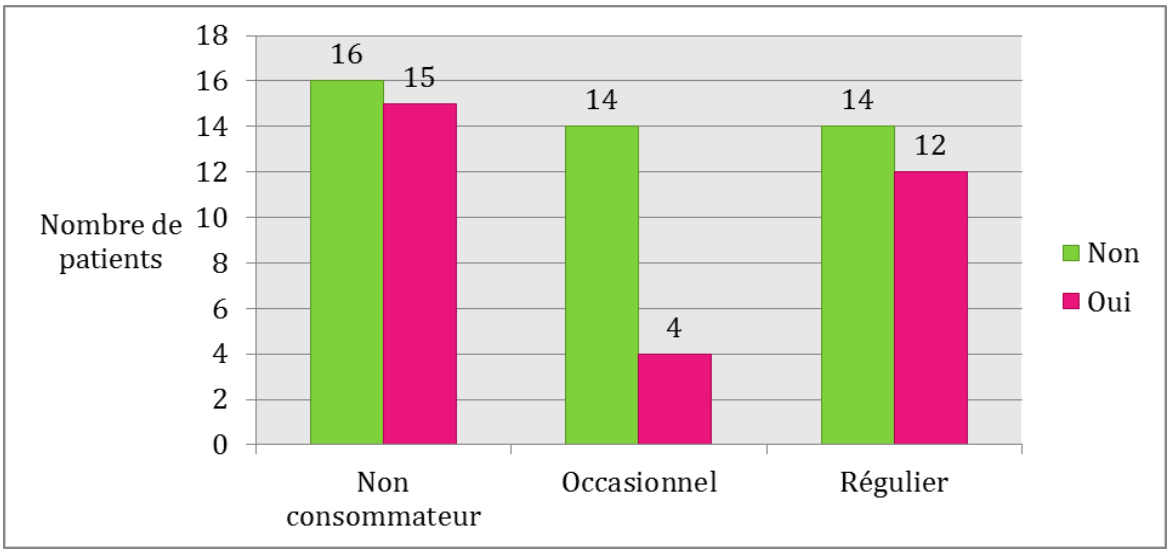


Figure 17 : Hypertension artérielle chez les consommateurs de vin rouge

On voit qu'un nombre important de patients a de l'hypertension artérielle : 41,3% des patients de l'étude. Cependant dans la population générale, d'après l'étude MONA LISA, 47% des hommes et 35% des femmes de 35 à 74 ans sont hypertendus [32].

Parmi les non consommateurs d'autres alcools, une majorité de patients n'a pas d'hypertension artérielle (23 sur 36).

Par contre chez les non consommateurs de vin rouge, le nombre de patients avec ou sans hypertension artérielle est sensiblement équivalent.

Trois fois plus de consommateurs occasionnels de vin rouge n'ont pas d'HTA (14 contre 4), trois cinquièmes des consommateurs occasionnels d'autres alcools n'ont pas d'HTA.

Parmi la consommation régulière, environ la moitié des patients est hypertendue, et ceci est valable pour la consommation de vin rouge et d'autres alcools.

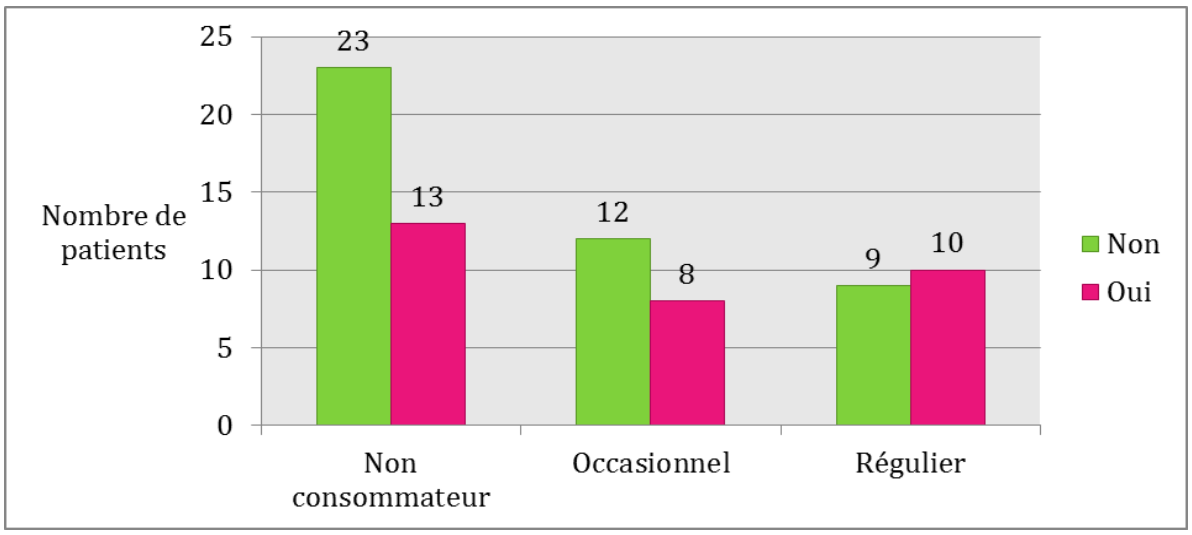


Figure 18 : Hypertension artérielle chez les consommateurs d'autres alcools

e) Activité physique : **Figure 19** et **Figure 20**

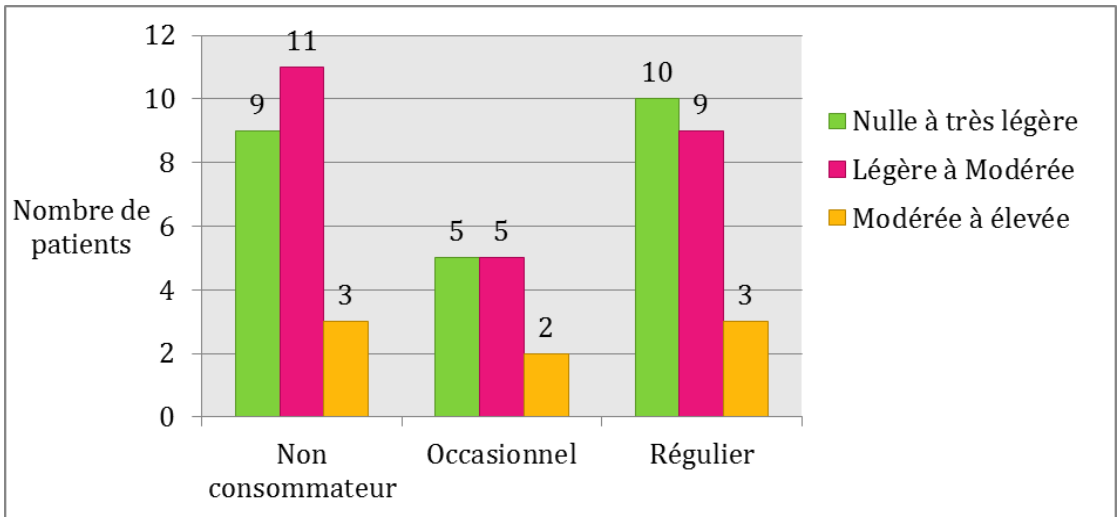


Figure 19 : Activité physique chez les consommateurs de vin rouge

Une minorité de patients a une activité physique modérée à élevée mais il y en a plus en pourcentage chez les consommateurs occasionnels de vin rouge : 13% des non consommateurs, 16,7% des consommateurs occasionnels, 13,6% des consommateurs réguliers. 16,7% des non consommateurs d'autres alcools ont une activité physique modérée à élevée pour 20% des consommateurs occasionnels. Aucun consommateur régulier n'a d'activité physique modérée à élevée.

Sinon, les données sont réparties à peu près de la même manière entre consommateurs de vin rouge ou d'autres alcools.

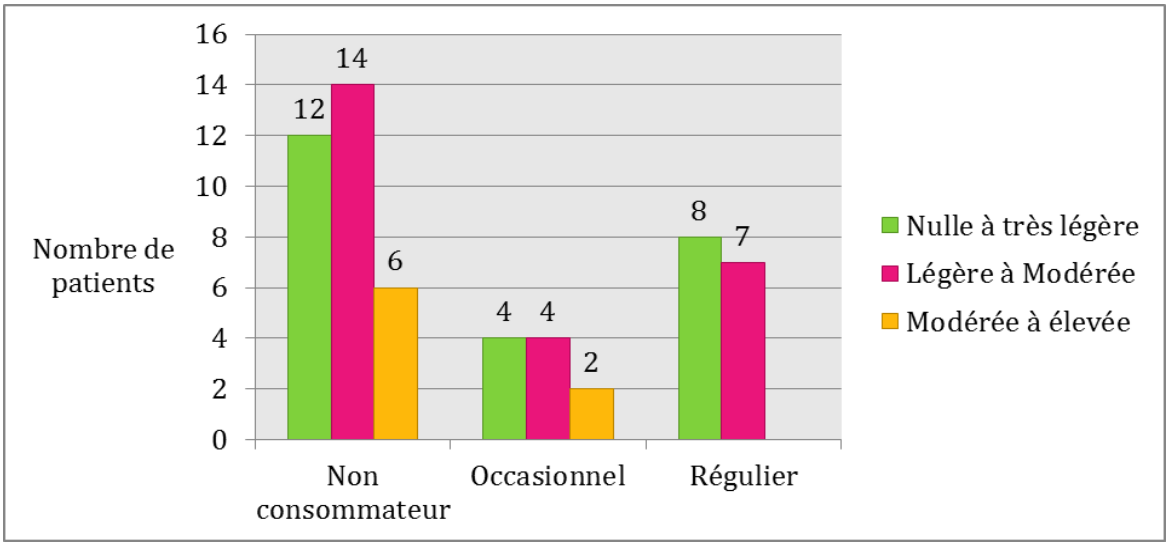


Figure 20 : Activité physique chez les consommateurs d'autres alcools

f) Diabète : **Figure 21** et **Figure 22**

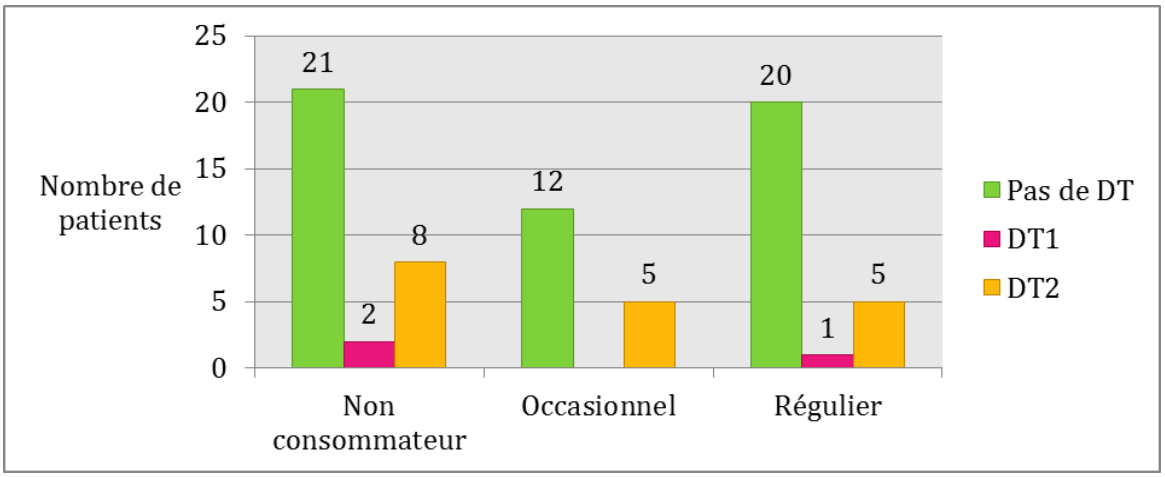


Figure 21 : Diabète chez les consommateurs de vin rouge

Le nombre de diabétiques de type 1 est, heureusement, relativement faible car il concerne 3 patients en tout dans l'étude. Deux d'entre eux sont non consommateurs ni de vin rouge ni d'autres alcools. Le troisième boit régulièrement du vin rouge mais pas d'autre alcool.

Sinon la répartition des diabétiques entre les consommateurs de vin rouge et d'autres alcools se ressemble. 28,4% des 74 patients sont diabétiques dans l'étude contre 4,7% de la population générale en France en 2013 [33][34]. Ces chiffres de la population générale font référence aux patients diabétiques traités uniquement mais ne tiennent pas compte des personnes non traitées ou non diagnostiquées (20% des 18-74 ans).

On peut quand même se rendre compte qu'on est dans un service de réadaptation cardiaque et le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire, donc plus de diabétiques que dans la population en général.

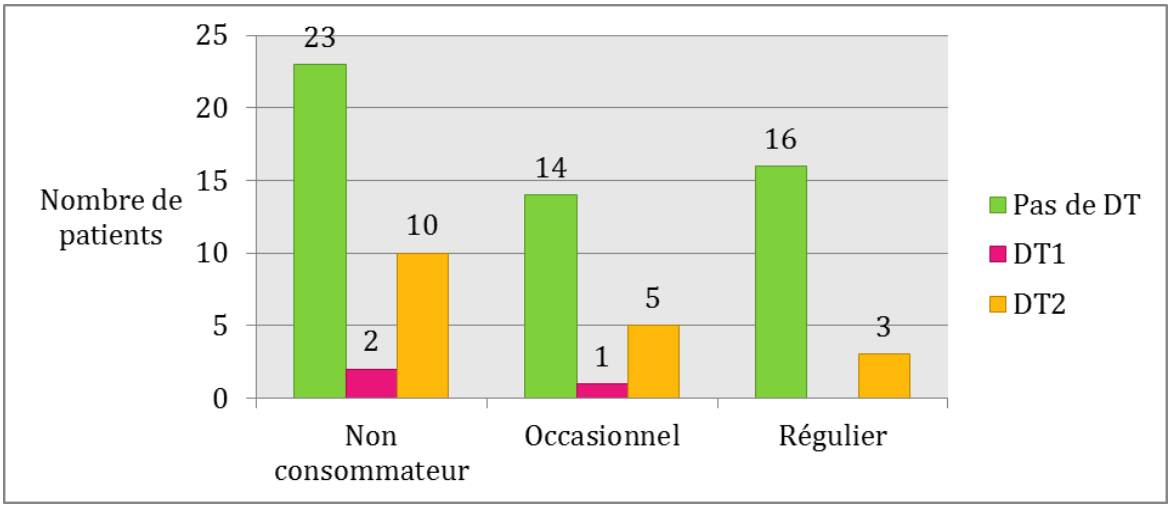


Figure 22 : Diabète chez les consommateurs d'autres alcools

g) Traitement par antiagrégant plaquettaire : **Figure 23** et **Figure 24**

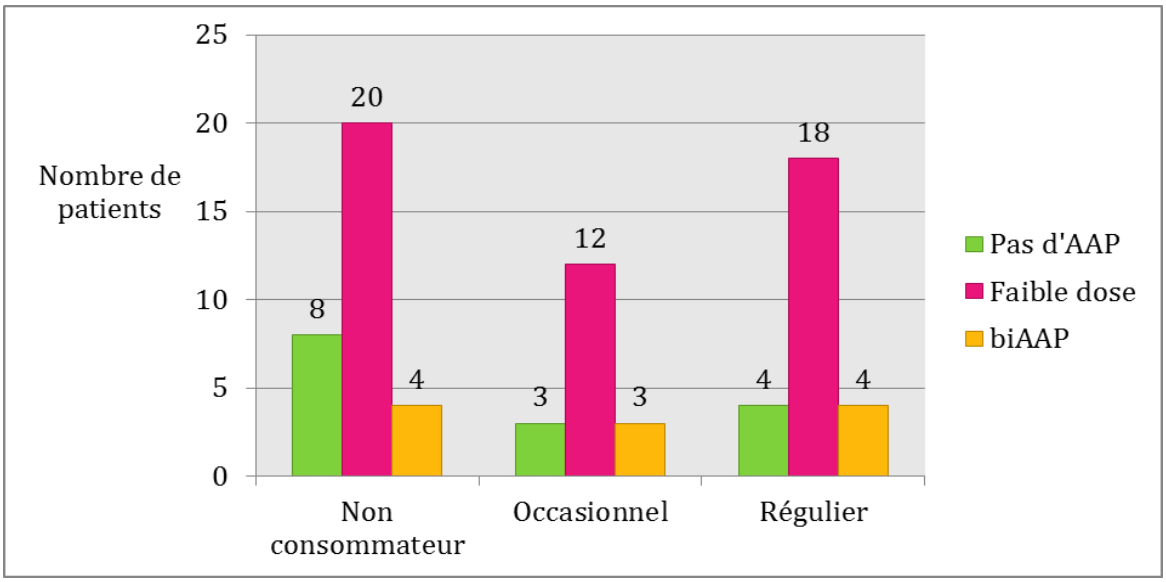


Figure 23 : Traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) chez les consommateurs de vin rouge

En règle générale, la majorité des patients sont traités par antiagrégant plaquettaire en monothérapie à faible dose antiagrégante : ce sont 65,8% des patients de l'étude.

Parmi les consommateurs occasionnels de vin rouge, 3 reçoivent une bithérapie et 3 n'ont pas du tout de traitement antiagrégant contre 12 soit deux tiers des patients qui sont traités par une faible dose d'antiagrégant plaquettaire.

Parmi les consommateurs occasionnels d'autres alcools, 6 n'ont pas de traitement antiagrégant et 3 reçoivent une bithérapie d'antiagrégant.

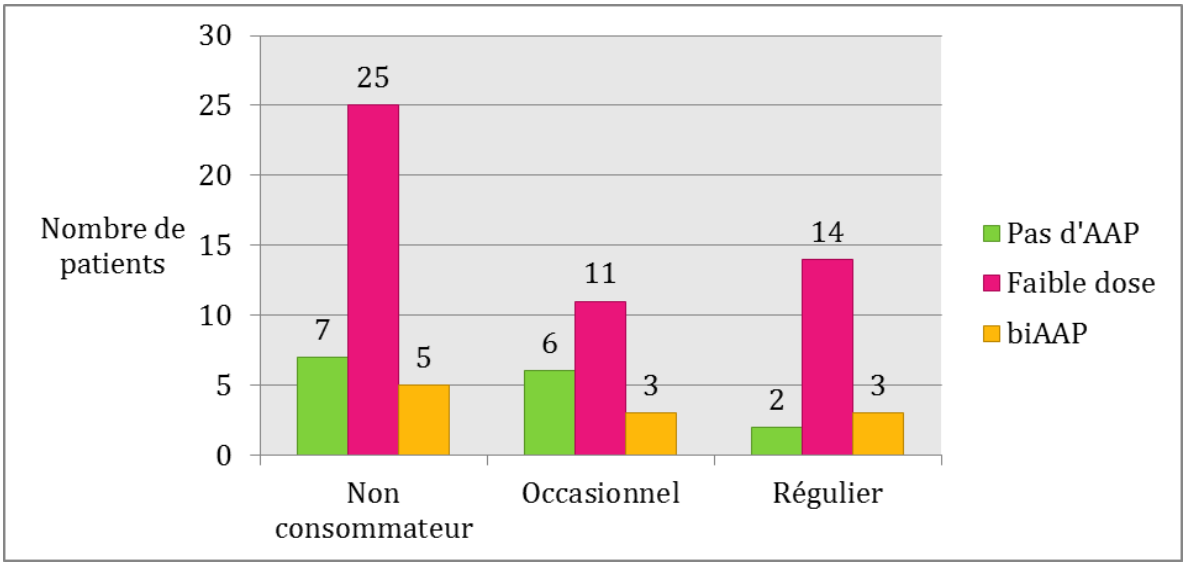


Figure 24 : Traitement antiagrégant plaquettaire (AAP) chez les consommateurs d'autres alcools

h) Traitement par statine : **Figure 25** et **Figure 26**

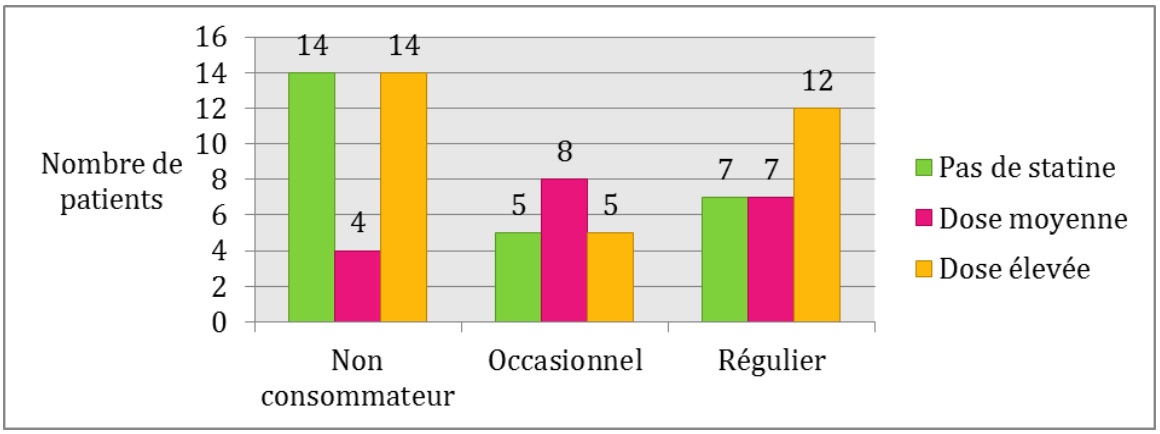


Figure 25 : Traitement par statine chez les consommateurs de vin rouge

Concernant le traitement par statine, 34,2% des patients de l'étude ne sont pas traités, 25% ont une dose moyenne et 40,8% ont une dose élevée.
On voit ici que les consommateurs réguliers d'alcool ont majoritairement une dose élevée de statine. Les consommateurs d'autres alcools reçoivent pour 73,7% une statine à dose élevée contre 46% des consommateurs réguliers de vin rouge (est-ce que le vin rouge aurait un effet réducteur du cholestérol ? On verra dans la **partie 2** les effets de l'alcool et du vin rouge sur le cholestérol).

Concernant les consommateurs de vin rouge (**Figure 25**)
Les doses élevées de statine sont aussi nombreuses que l'absence de statine chez les non consommateurs de vin rouge. Peu de patients non consommateurs de vin rouge reçoivent des doses moyennes (un huitième des patients).
Pour les consommateurs occasionnels de vin rouge, il y a au contraire une majorité de patients traités par dose moyenne même si les chiffres sont moins conséquents.

Concernant les consommateurs d'autres alcools (**Figure 26**)
C'est à peu près équilibré pour les consommateurs occasionnels avec une majorité de « pas de statine ».

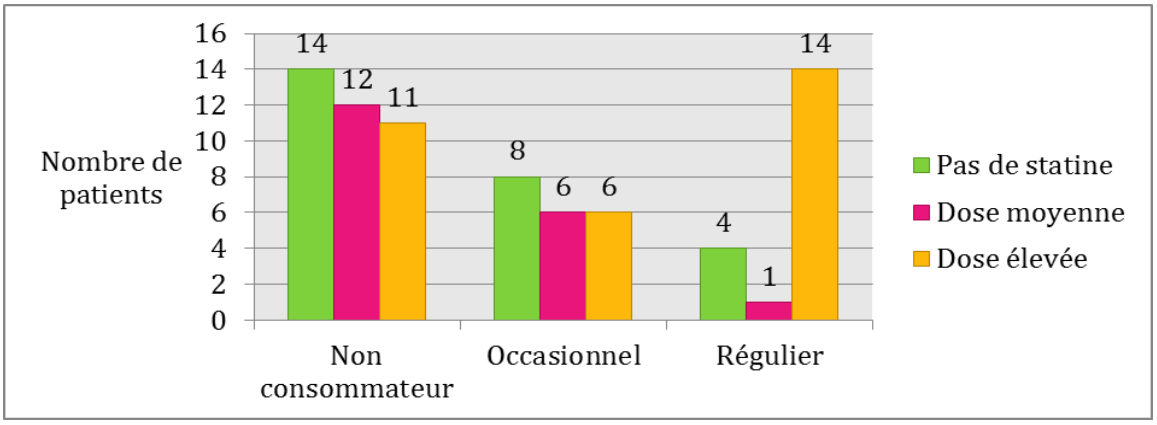


Figure 26 : Traitement par statine chez les consommateurs d'autres alcools

NB : je n'ai volontairement pas présenté les histogrammes de consommation en fonction de l'état rénal, du traitement anticoagulant et du syndrome d'apnée du sommeil ou non car elles n'apportaient pas beaucoup d'informations et ne me semblaient pas pertinentes ici. De plus, pour beaucoup de patients l'état rénal n'est pas connu donc il n'y avait que très peu de données.

Consommation de vin rouge plus précisément :
Sur les 26 patients consommateurs réguliers de vin rouge, 14 ont renseigné le type de vin consommé :

- 9 boivent du Côtes du Rhône[3]
- 9 boivent du Bordeaux[4]
- 3 boivent du Bourgogne
- 2 boivent du Beaujolais
- 1 boit du Côtes de Provence.

Sur les 18 patients consommateurs occasionnels de vin rouge, 6 ont renseigné le type de vin consommé :

- 7 boivent du Bourgogne
- 5 boivent du Bordeaux
- 1 boit du Côtes du Rhône.

Un patient dit boire du Bourgogne car il sait que « c'est bon pour la santé ».

NB : Les consommateurs réguliers sont 14 et on arrive à un total de 24, c'est parce que certains patients boivent plusieurs types de vin. Il en est de même pour les consommateurs occasionnels.

5) Conclusion de cette étude

Cette étude manque de puissance et présente de nombreux biais :

- Biais de codification (subjectivité de l'activité physique notamment)
- Données manquantes
- Petit nombre de patients.

Cependant j'ai pu quand même faire ressortir quelques tendances. On peut au final se poser des questions sur une consommation occasionnelle de vin rouge. Ne serait-elle pas bénéfique par rapport à une absence de consommation ou une consommation abusive d'alcool ? On verra dans la **partie 3** que l'alcool consommé avec modération et notamment le vin rouge peut avoir des effets bénéfiques sur la santé.

[3] J'ai inclus les patients qui ont répondu boire du St-Joseph
[4] J'ai inclus les patients qui ont répondu boire du Cabernet sauvignon et du St-Emilion.

1.3. Les différents cépages existants en France et leur composition

1.3.1. La fabrication du vin rouge

La fabrication du vin se déroule en cinq grandes étapes qui sont représentées en **Figure 27**. *NB : on peut retrouver des étapes intermédiaires*

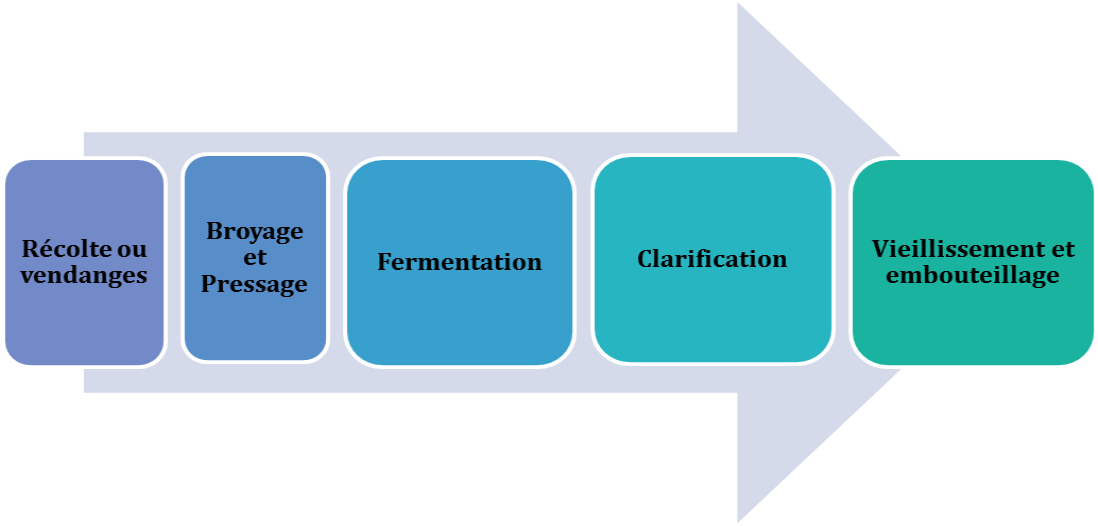


Figure 27 : Les différentes étapes de fabrication du vin

- **La récolte ou les vendanges** (mécaniquement ou à la main). Il est important de déterminer le moment idéal pour réaliser les vendanges (teneur en alcool trop faible si trop précoce, teneur élevée en alcool et acidité si récolte tardive).

- **Le broyage et le pressage :** (mécaniquement ou manuellement). Le broyage sera effectué plus au moins tardivement en fonction du type de vin notamment

- **La fermentation :** c'est le processus chimique naturel pendant lequel le jus de raisin va se transformer en alcool sous l'action du sucre contenu dans la pulpe et les levures [35]. La fermentation est due à l'action des levures et des bactéries sur des composés fermentescibles : les sucres contenus dans la pulpe.

Il existe deux types de fermentation :

- **La fermentation alcoolique ou levurienne** (**Figure 28**)

Le rôle de la température est très important. Le sucre et les levures (essentiellement *Saccharomyces cerevisiae*) vont donner de l'alcool selon la réaction de Gay-Lussac.

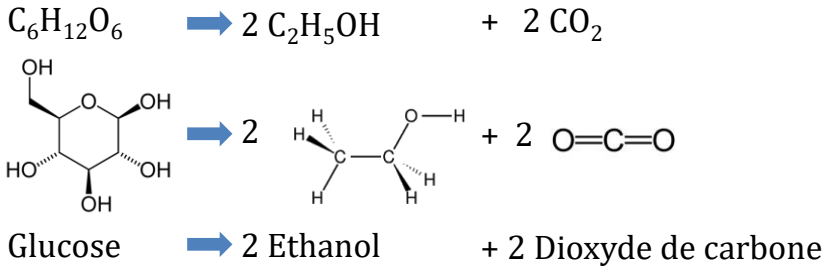


Figure 28 : La fermentation alcoolique

Cette étape est à surveiller constamment car de la vitesse de la réaction dépend la qualité du vin : si elle est trop lente, il peut y avoir création d'autres produits, si elle est rapide, il peut y avoir perte d'arômes [36].

- **La fermentation malolactique** :

Transformation d'acide malique en acide lactique par des bactéries (*Oenococcus*) pour obtenir des vins de plus grande qualité : une stabilisation biologique du vin et réduction de son acidité. (**Figure 29**). Cette étape est surtout utilisée dans la réalisation de vins rouges [36].

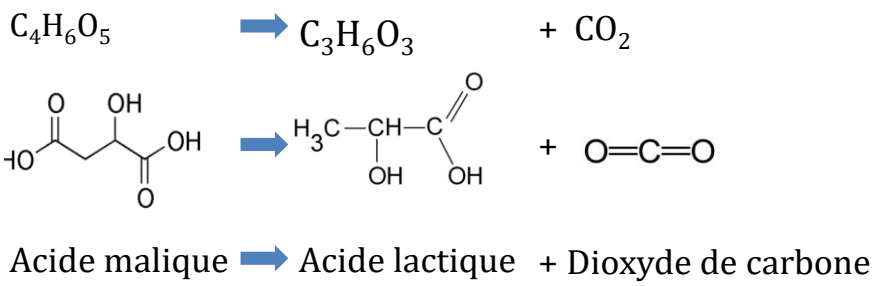


Figure 29 : La fermentation malolactique

- **La clarification.** Cette étape consiste à ôter les déchets et les résidus du vin par filtrage ou collage.

- **Le vieillissement et l'embouteillage.**

1.3.2. La composition de base du vin rouge

La composition du vin varie au cours de l'élaboration et au cours de la fermentation.
De plus, la composition varie aussi en fonction du type de vin, de son origine… Mais en général on retrouve dans la composition du vin surtout de l'**eau**, de l'**alcool**, des **substances minérales** et des **substances organiques**. Le vin peut aussi contenir d'autres composés chimiques comme des colorants, enzymes ou des **vitamines** [12][36][37] (**Tableau 12**).

Groupe	Composé	Quantité ou concentration Vin Blanc
Eau	Eau	2/3 à 4/5 de la quantité totale
Alcool	Ethanol	70-130 g/L
	Glycérol	5 à 15 g/L
	Mésobutylène-glycol	0,3 à 1,3 g/L
Substances minérales : Anions	Soufre	0,01 à 0,05 g/L
	Phosphore	0,2 g/L
	Chlore	0,02 g/L
Substances minérales : Cations	Potassium	0,2 à 1,2 g/L
	Magnésium	0,2 g/L
	Calcium	0,07 g/L
Substances minérales : Métaux	Fer	0,001 à 0,01 g/L
	Zinc	3 mg/L
	Cuivre	1 mg/L
	Manganèse	3 mg/L
Substances organiques	Glucides	<2 g/L
	Protéines	0,5 à 5 g/L
	Acides organiques : tartrique, succinique, acétique, malique, citrique, lactique	
Vitamines	Acide ascorbique (C)	0 à 0,01g/L
	Thiamine (B_1)	0,01 à 0,1 mg/L
	Riboflavine (B_2)	0,1 à 0,5 mg/L
	Acide nicotinique (PP)	0,5 à 2 mg/L

Tableau 12 : Composition du vin en moyenne

NB : Les concentrations étaient exprimées en concentration pour 100 mL de vin à 10° [37].

La composition en polyphénols (0,1 à 5 g/L) dépend du type de raisin, du processus de vinification utilisé, du type de levure participant à la fermentation.
Pour le même type de raisin, plusieurs paramètres sont à prendre en compte : la nature du sol, la variation de météo (température, pluie, humidité), les autres effets biologiques (champignons, insecticides, fertilisants).

1.3.3. Le vin rouge versus le vin blanc

Voyons de manière plus détaillée certains composants dont les quantités varient selon si c'est du vin blanc ou rouge :
Un verre de vin blanc de 12,5 cL contient 96,8 kilocalories contrairement à 100 kilocalories pour un verre de vin rouge de même volume.
A part ce paramètre, le vin rouge contient moins de glucides (0,9 g versus 1,4 g), plus de fer, magnésium, phosphore, potassium, nutriments antioxydants : lutéine, caroténoïdes.
Enfin, un verre de vin rouge contient **200 mg** de polyphénols contre **30 mg** pour un verre de vin blanc [38][39]. Il faut donc mieux consommer du vin rouge.

1.3.4. Les différents cépages

a. Généralités

Les vignerons peuvent élaborer leurs vins à partir d'un seul cépage ou de plusieurs cépages. En fonction des régions et des caractéristiques climato géographiques, les cépages ne seront pas les mêmes.

Des tableaux reprenant les différentes régions viticoles françaises et les cépages sont présentés en **annexes II et III**.

b. Cas particulier du Pinot Noir

Le Pinot Noir présente un intérêt particulier compte-tenu de sa forte teneur en resvératrol (**3.1.6**). C'est un cépage mystérieux et complexe. Il est à l'origine des plus grands vins rouges de Bourgogne et a largement contribué à la renommée de la région. Ses grains, à la peau fine et délicate, sont teintés d'une couleur intense aux reflets noirs bleutés ou violets foncés. Ils produisent un jus sucré et incolore.

C'est un cépage capricieux et difficile à cultiver, fragile et sensible aux maladies, il nécessite un climat continental septentrional pour pouvoir s'épanouir pleinement. Le Pinot Noir offre une palette d'arômes et d'expressions très variée, liée à la nature même du terroir dont il est issu. Le nom du cépage est donc peu mentionné sur les étiquettes de vin rouge au profit de la région. En fonction de son terroir d'origine, le Pinot Noir produira des vins denses et charnus ou, au contraire, des vins très élégants et délicats.

La Bourgogne réunit toutes les conditions idéales à la culture du Pinot Noir. Le climat septentrional, comme on le trouve en Bourgogne, est un climat à risque pour n'importe quel cépage rouge. Seul le Pinot Noir parvient à donner de très grands vins sous ce climat.

D'une manière générale, quelques caractéristiques communes se retrouvent la plupart du temps lors de la dégustation des vins de Bourgogne issus du Pinot Noir :

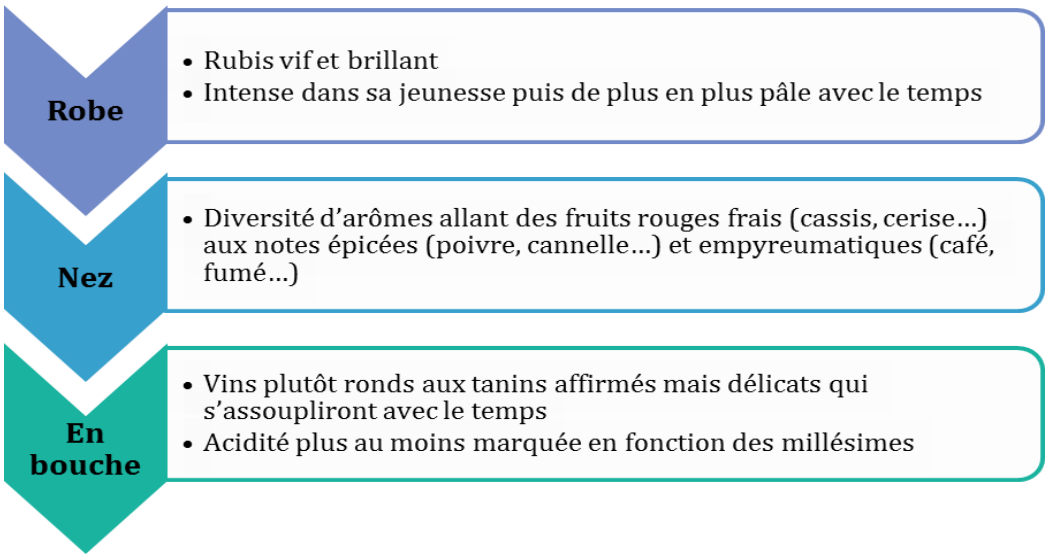


Figure 30 : Caractéristiques du Pinot Noir [13]

Le Pinot Noir est donc le principal cépage niveau vin rouge de Bourgogne, on retrouve aussi le Gamay mais il est de moindre renommée.

Partie 2 : Le « French Paradox » et les bienfaits du vin rouge sur la santé : état actuel

Depuis maintenant 25 ans, la théorie du « French Paradox » existe: boire du vin rouge en quantité modérée serait bon pour la santé ? La mortalité cardiovasculaire des français est inférieure à celle de nos pays voisins pourtant nous mangeons autant voir plus gras. Est-ce notre consommation de vin rouge qui nous protégerait ?

Dans un premier temps on va voir que des études montrent que l'alcool, consommé avec modération, est bon pour la santé.
Dans un second temps, on verra ce qu'est le « French Paradox » précisément et ensuite on verra toutes les conséquences qu'entraîne la consommation d'alcool que ce soit à court terme et/ou à long terme. Le pharmacien peut jouer un rôle essentiel dans la prise en charge de l'alcoolisme.

2.1. L'alcool, bon pour la santé ?

2.1.1. La boisson alcoolisée et le verre standard

En France, une boisson est dite alcoolisée quand elle contient plus de 1,2% d'alcool, avec des variantes selon les pays.
Comment définit-on un verre standard ? Un verre standard contient 10 g d'alcool quel que soit le type d'alcool consommé : bière, vin, pastis … (**Figure 31**) [41]

Verre standard servi dans les bars, cafés, restaurants :

1 unité d'alcool = 10 g d'alcool pur

Demi de bière	Ballon de vin	Verre de pastis	Coupe de champagne	Verre de whisky	Verre d'apéritif
25cL	10cL	2,5cL	10cL	2,5cL	7cL
5°	12°	45°	12°	40°	18°

Figure 31 : Verre standard d'alcool

Comment se comporte l'alcool dans l'organisme ?

Absorption et Diffusion
L'éthanol est une petite molécule hydrosoluble et liposoluble absorbée par simple diffusion à 70-80% au niveau de l'intestin grêle. Elle est diffusée dans tous les organes mais en priorité au cerveau, foie, poumons, cœur qui sont très vascularisés.
Il n'y a pas de liaison aux protéines plasmatiques.

Le taux d'alcoolémie maximal est atteint au bout de **30 minutes** s'il y a consommation à jeun et de **90 minutes** avec un repas (les aliments augmentent le temps de présence de l'alcool dans l'estomac donc le taux d'alcoolémie sera moins élevé et plus tardif).

Métabolisation et Elimination

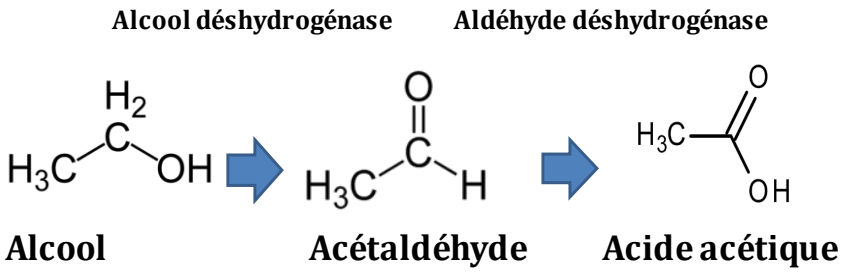


Figure 32 : Métabolisation hépatique de l'éthanol

80% de l'élimination se fait par métabolisation hépatique, les 20% restants se font par élimination sous forme inchangée par voie rénale, par les poumons et par la sueur.
Mais il faudra faire attention aux interactions médicamenteuses car l'alcool en consommation chronique est inducteur enzymatique.

Modes d'action de l'alcool
L'alcool va en premier lieu activer les neurones dopaminergiques (la dopamine est le neuromédiateur du plaisir, de la récompense) il y aura donc une sensation de plaisir lors de la prise d'alcool et activation du circuit de la récompense.
Puis l'alcool va activer d''autres structures : l'amygdale impliquée dans les émotions, l'hippocampe impliqué dans la mémorisation et le cortex préfrontal impliqué dans la planification, les fonctions exécutives et le contrôle du comportement.

- L'alcool **potentialise l'effet GABAergique** avec une entrée des ions Cl- dans la cellule, ce qui va provoquer une diminution de l'activité neuronale donc amnésie, ataxie, sédation lors d'une intoxication aigue. Lors d'une intoxication chronique, l'organisme s'adapte avec diminution du nombre des récepteurs GABAergiques.

- L'alcool **bloque le récepteur NMDA** (le glutamate est son ligand, c'est un neuromédiateur excitateur du SNC provoquant une entrée de calcium dans la

cellule) donc rôle amnésiant lors d'une alcoolisation aigue. Au cours d'une alcoolisation chronique, il y a un phénomène d'adaptation avec augmentation du nombre et de l'activité des récepteurs NMDA et de l'activité glutamatergique, donc neurotoxicité, agitation et crises d'épilepsie.

L'alcool augmente l'activité des neurones sérotoninergiques [2].

2.1.2. « La courbe en J » et les bénéfices sur la mortalité toute cause et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires de l'alcool

Il y a une forte évidence épidémiologique pour la relation en forme de J entre la consommation d'alcool et la mortalité totale.

Des niveaux bas de consommation d'alcool (1 à 2 verres/jour pour les femmes et 2 à 4 verres/jour pour les hommes) sont inversement associées au taux de mortalité toute cause. De plus hautes doses d'alcool sont associées à une mortalité plus élevée [42].

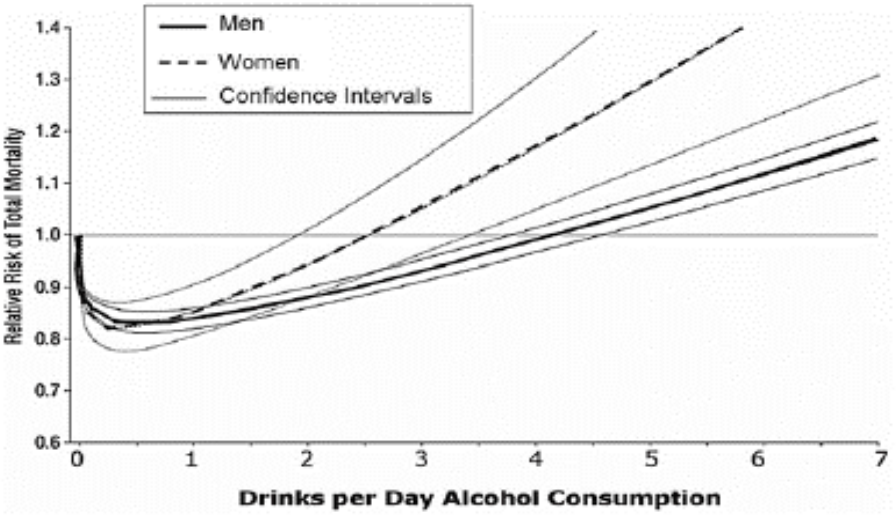


Figure 33 : Courbe en J : « Relation non linéaire entre la consommation d'alcool et le risque de mortalité totale » [42] [43]

Cette relation « courbe de mortalité en forme de J » a été établie dans une série d'études en commençant par l'étude de Framingham [44] puis suivie par de nombreuses autres.

Environ 100.000 décès ont été analysés pour montrer une nette relation en forme de J avec une mortalité totale diminuée associée à deux à quatre verres journaliers pour les hommes et un à deux verres journaliers pour les femmes versus une abstinence ou des taux de boisson élevés [45].

Cette relation peut être en grande partie attribuable aux maladies cardiovasculaires (courbe du risque relatif de maladies cardiovasculaires en fonction du nombre de verres/jour en forme de J également) (**Figure 34**). Cela peut être expliqué par un nombre inférieur d'infarctus du myocarde et d'arrêts cardiaques, mais pas de celui de l'hypertension artérielle.

En principe, les effets dangereux des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires sont linéaires. Cependant, pour l'alcool, la situation est différente : **on retrouve des bénéfices cardiovasculaires pour des doses modérées et des dangers pour des hautes doses** [45]**.**

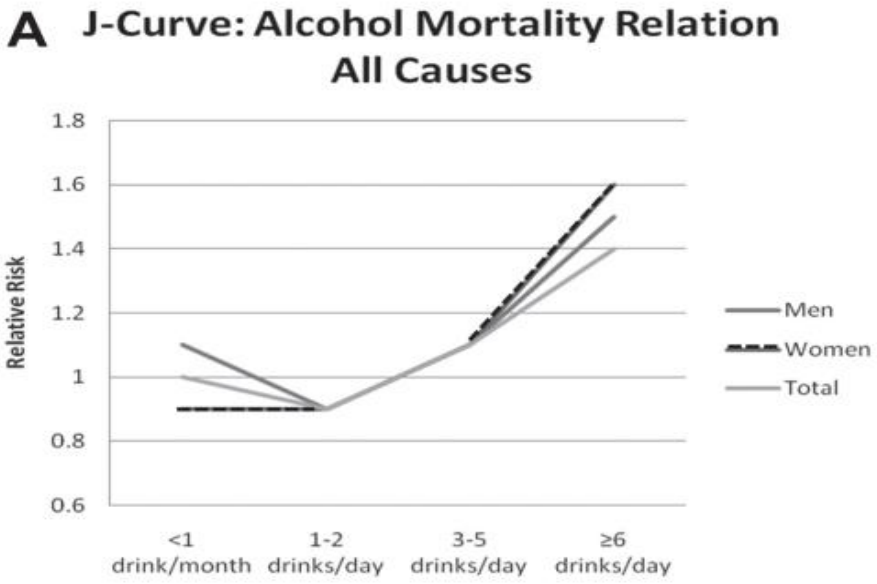


Figure 34 : Courbes en forme de J pour la mortalité toutes causes et la mortalité liée aux maladies cardiovasculaires [38]

Attention aux facteurs de confusion possibles entre les facteurs sociaux et les marqueurs alimentaires qui pourraient expliquer la forme de la courbe : une consommation modérée d'alcool est souvent associée à une meilleure hygiène de vie, ce qui peut expliquer un taux plus bas de maladies cardiovasculaires.

Les bienfaits de l'alcool peuvent s'expliquer par :

- **Une augmentation des niveaux du cholestérol HDL** (la synthèse hépatique est augmentée). Une variation génétique de l'alcool déshydrogénase hépatique, qui diminue le taux de métabolisme de l'éthanol, est associée à de plus hauts taux de HDL plasmatiques et de plus bas taux d'infarctus du myocarde.

- **Et par d'autres mécanismes protecteurs** tels que : un effet anticoagulant, un effet antiplaquettaire, un contrôle du glucose amélioré et un effet anti-inflammatoire [46].

Cependant à des doses élevées (de 0,6 à 0,9 g/kg de poids corporel), l'alcool a un effet pro oxydant et entraine des dommages hépatiques (c'est la partie droite de la courbe en forme de J). On verra de manière plus approfondie les dangers de l'alcool dans la **partie 2.3.**)

D'après la courbe, est-ce que la non consommation d'alcool est réellement dangereuse ?
Une étude montre que la non prise d'alcool est un facteur de risque d'infarctus de myocarde surtout chez la femme. Les mécanismes sont les suivants : on ne retrouve pas les bénéfices de l'alcool sur le cholestérol HDL et des composés non alcoolisés du vin rouge.
L'abstinence est aussi un facteur de risque de diabète de type 2 par absence d'effets bénéfiques sur les niveaux d'insuline et de triglycérides [47].
Attention on retrouve encore des facteurs de confusion possibles : les américains ne buvant pas d'alcool ont en général un style de vie différent et moins cardio protecteur que les buveurs modérés.

2.1.3. Autres bénéfices de l'alcool sur la santé : alcool ou vin ?

- Le plaisir de boire : impact sur la vie sociale et hédonisme

Déjà au 4ème siècle avant Jésus-Christ, pour Platon, le chemin de la vertu politique passe par le vin. « Des citoyens unis sont des citoyens qui chantent et dansent ensemble, pour se réjouir d'appartenir à la même cité. Cela, seul le vin le permet, parce qu'il désinhibe en même temps qu'il socialise. Il est la condition d'une vie sociale réussie » [48].
NB : On parle ici de vin car c'était la boisson alcoolisée bue à l'époque.

Aujourd'hui encore, les repas d'affaires entre collègues sont souvent accompagnés de boissons alcoolisées. « Aller boire un verre » fait partie des loisirs de la population française, c'est l'occasion de se retrouver entre amis par exemple.

« Le vin est un objet de restauration sensorielle, morale et affective. Mettre en place des ateliers thérapeutiques autour de la dégustation du vin permet alors de créer des moments de convivialité centrés sur des symboles de la vie. »

Dans une approche de soin et d'accompagnement des patients, le CHU de Clermont-Ferrand propose pour son unité de soins palliatifs un bar à vin et à whisky afin de remettre le plaisir au cœur du dispositif de prise en charge…[49]

- Bénéfices de l'alcool sur le diabète ?

Plusieurs études montrent le bénéfice de l'alcool consommé de manière modérée sur le diabète.

Une consommation modérée d'alcool est associée avec une moindre incidence des diabètes sucrés et une moindre incidence des maladies cardiaques chez les personnes diabétiques [50].

Une relation en forme de U entre la consommation d'alcool et le diabète de type 2 a été trouvée : une réduction d'environ 30% du risque de diabète de type 2 a été retrouvée chez les consommateurs modérés d'alcool, alors que pas de réduction du risque n'a été observée chez consommateurs de plus de 48 g/jour.

Le risque relatif de diabète de type 2 comparé aux non consommateurs est de :

- 0,87 [0,79-0,95] (intervalle de confiance à 95%) pour une consommation ≤ 6 g/jour d'alcool
- 0,70 [0,61-0,79] pour une consommation de 6 à 12 g/jour
- 0,69 [0,58-0,81] pour une consommation de 12 à 24 g/jour
- 0,72 [0,62-0,84] pour une consommation de 24 à 48 g/jour [5]
- 1,04 [0,84-1,29] pour une consommation élevée > 48 g/jour [51].

- Bénéfices de l'alcool sur l'ostéoporose ?

Une consommation modérée d'alcool diminuerait le risque de fracture de la hanche (relation en forme de U entre la prise d'alcool et le risque de fracture de la hanche).

Les « hazard ratios » ajustés pour les fractures de la hanche, comparés avec les abstinents, sont de :

- 0,78 (avec un intervalle de confiance à 95% de 0,61 à 1) pour les consommateurs jusqu'à 14 verres/semaine.
- 1,18 (avec un intervalle de confiance à 95% de 0,77 à 1,81) pour les consommateurs de plus de 14 verres/semaine.

La prise d'alcool était associée avec une densité minérale osseuse des hanches et du col du fémur de plus de 5% (intervalle de confiance à 95% de 1 à 9%) plus élevée pour les consommateurs de plus de 14 verres par semaine que celle des abstinents [52].

Comparées aux abstinents ou grands consommateurs, les personnes consommant 0,5 à 1 verre par jour d'alcool ont un risque plus bas de fracture de la hanche.

Une relation linéaire entre la densité osseuse du col du fémur et la consommation d'alcool existe mais la quantité précise de consommation bénéfique n'a pu être déterminée [53].

---

[5] Les seuils sont ici supérieurs à ceux recommandés par la HAS (20 g/jour pour une femme, 30 g/jour pour un homme), (voir **2.3.1.** Données sur la consommation d'alcool)

- Propriétés anti infectieuses de l'alcool et du vin

Le vin aurait des propriétés bactéricides contre de multiples organismes incluant *Escherichia.Coli, Salmonella, Shigella, Helicobacter pylori*.

L'alcool en général aurait des propriétés antivirales sauf chez les fumeurs [38].

*- Bénéfices de l'alcool et plus spécifiquement **du vin** sur la DMLA ?*

Une association significativement négative a été démontrée entre la consommation d'alcool et la DMLA (surtout pour le vin) [38].

*- Bénéfices de l'alcool et plus spécifiquement **du vin** sur le système biliaire et urinaire ?*

Une protection de l'alcool contre la formation de calculs au niveau du système biliaire et urinaire a été rapportée. La consommation d'alcool était associée à un risque diminué de formation de calculs biliaires de 10 à 15% par rapport aux abstinents. La diminution du risque de formation de calculs biliaires variait en fonction du type de boisson : diminution de 10% pour le café, 14% pour le thé, 21% pour la bière et 39% pour le vin [38].

*- Bénéfices de l'alcool et plus spécifiquement **du vin** sur les cancers de l'œsophage ?*

La consommation de vin rouge a été corrélée avec une incidence diminuée de certains cancers et pathologies chroniques. Bien que le risque de carcinome de l'œsophage était plus de doublé avec la bière et triplé avec la consommation de liqueur, les buveurs de vin avaient une réduction de 40% du risque pour toute forme de cancers gastriques et de l'œsophage.

Ceux qui buvaient du vin pour plus de 30% de leur consommation totale avaient un risque relatif de 0,5 [38].

*- Bénéfices de l'alcool et plus spécifiquement **du vin** sur les AVC ischémiques ?*

Les différences entre les effets de la bière du vin et des alcools forts sur le risque d'AVC suggèrent que les composés du vin en plus de l'alcool sont responsables de l'effet protecteur sur le risque d'AVC.

Le risque relatif d'AVC d'une consommation de vin par rapport à une abstinence est (après ajustement des facteurs de confusion):

- 0,84 [0,70-1,02] pour une consommation mensuelle
- 0,66 [0,50-0,88] pour une consommation hebdomadaire
- 0,68 [0,45-1,02] pour une consommation journalière.

Il n'y avait pas d'association entre la consommation de bière ou alcools forts et le risque d'AVC [54].

*- Bénéfices de l'alcool et plus spécifiquement **du vin** sur la démence ?*

Une étude part du principe que le déclin cognitif et la démence sont associés au risque cardiovasculaire. L'alcool a certes des effets négatifs en grande quantité mais il peut être protecteur sur le système cardiovasculaire en petites quantités. Les effets de l'alcool peuvent-ils avoir un impact sur les capacités cognitives des personnes âgées ? Les

données doivent être interprétées avec précaution à cause de leur hétérogénéité mais il est évident que la prise d'alcool en quantité limitée chez les jeunes adultes peut s'avérer protectrice sur l'incidence de démence plus tard [55].

Une consommation à la hauteur de trois verres de vin par jour est associée avec un moindre risque de maladie d'Alzheimer chez une sous-population de personnes de plus de 65ans, sans l'allèle APOE-epsilon 4. La consommation de bière et de liqueur n'est pas associée à un risque diminué de maladies d'Alzheimer [56].

D'après une étude ayant pour but d'évaluer l'association entre différents types de boissons alcoolisées et un suivi sur 34 ans de l'incidence de démence, le vin est protecteur avec un « hazard -ratio » de 0,6 (intervalle de confiance à 95% de [0,4-0,8]). L'association était plus forte pour les femmes qui consommaient uniquement du vin avec un « hazard-ratio » de 0,3 (intervalle de confiance à 95% de [0,1-0,8]) [57].

Ici l'objectif de l'étude est d'évaluer quel taux et quel type d'alcool est associé avec un risque de démence. La prise de vin mensuelle et hebdomadaire est associée avec un risque inférieur de démence. Certaines substances du vin pourraient réduire la survenue de démence [58].

- Alcool ou vin ?

L'alcool à petites doses a des effets bénéfiques sur la santé et diminue la mortalité de manière générale et spécifiquement en réduisant l'incidence du diabète de type 2 et des fractures de la hanche. L'alcool aurait également des propriétés anti infectieuses. Les bénéfices sur la démence, la DMLA, la prévention de calculs biliaires et rénaux, les cancers de l'œsophage et le risque d'AVC ischémique, sont reliés spécifiquement au vin.

L'éthanol a montré avoir un effet pro-oxydant. Cependant les polyphénols, présents à de forts taux dans le vin rouge, contrebalancent cet effet et même confèrent une activité antioxydante [38].

Alors, le vin apporterait-il des bénéfices supplémentaires par rapport à une simple consommation en quantité modérée d'alcool ? « Le vin, compte-tenu de sa complexité ne peut pas être confondu avec un mélange hydro alcoolique de même degré » [59].
Le vin est surtout consommé pendant les repas et absorbé lentement, ce qui aurait par conséquent un effet protecteur prolongé par exemple sur les plaquettes (le temps où elles sont sous influence des lipides alimentaires est connu pour augmenter leur réactivité) [63].
Mais c'est surtout grâce à l'émergence de la théorie du « French Paradox » au début des années 1990 que le vin, et notamment le vin rouge, devient vraiment reconnu pour ses bienfaits sur les maladies cardiovasculaires.

De multiples études ont montré que le vin était plus bénéfique en termes de réduction de risques de maladies cardiovasculaires et de la mortalité en général comparé à d'autres boissons alcoolisées telles que la bière, le vin blanc et les apéritifs.
L'étude de Copenhague, qui inclue 6.051 hommes et 7.234 femmes entre 30 et 70 ans, suivis entre 10 et 12 ans, a rapporté l'association entre la consommation de différents types de boissons alcoolisées et la mortalité. Cette étude a montré une association inverse entre la mortalité toute cause chez les consommateurs de vin mais pas chez ceux consommant de la bière ou des apéritifs. Une consommation faible à modérée de vin était associée à une mortalité inférieure pour les maladies vasculaires (cœur et cerveau) [60].
Dans une autre étude [61], où le suivi de 24.523 hommes et femmes entre 20 et 98 ans a été réalisé pendant 11 ans, la conclusion a été que les buveurs modérés de vin avaient un risque de mortalité toute cause 20% inférieur à celui des non buveurs de vin.

2.2. Le « French Paradox »

Pourquoi les français ont un taux de mortalité cardiovasculaire inférieur aux autres pays d'Europe alors que le taux de cholestérol et les facteurs de risque sont équivalents ?

2.2.1. Naissance du « French Paradox »

En 1986, une lettre de l'organisation internationale de la vigne et du vin évoque pour la première fois le paradoxe.

En 1991, le « French Paradox » nait dans l'émission « 60 minutes » de CBS : le professeur Serge RENAUD démontre que boire un à trois verres de vin/jour permet de diviser le risque d'accident cardiovasculaire par 3,5 (tout en consommant autant de graisse saturée que les Américains). C'est la première fois qu'on suggère que une boisson contenant de l'alcool peut être bénéfique plutôt que juste dangereuse [62].

Il a rapidement été avancé que ce paradoxe pouvait être dû aux effets protecteurs de certains aliments particuliers consommés par cette population. Le principal suspect avancé pour ces effets est le vin [63].

Le 20 juin 1992, l'article sur le « French Paradox » est publié dans *The Lancet* [64].
Dans la plupart des pays, une forte consommation de graisses saturées est associée à une mortalité liée aux maladies cardiovasculaires élevée. Cependant, la situation en France est paradoxale : il y a une haute consommation de graisses saturées mais la mortalité par maladies cardiovasculaires est faible. Ce paradoxe est peut être attribuable à la forte consommation de vin.

La France se situe à distance de la courbe de régression reliant la consommation de graisse à la mortalité cardiovasculaire (**Figure 35**).

Malgré une prise de graisse en France similaire à celle de l'Angleterre, de l'Australie, de l'Allemagne, la mortalité par maladie cardiovasculaire est faible. Ceci est une démonstration du « French Paradox ».

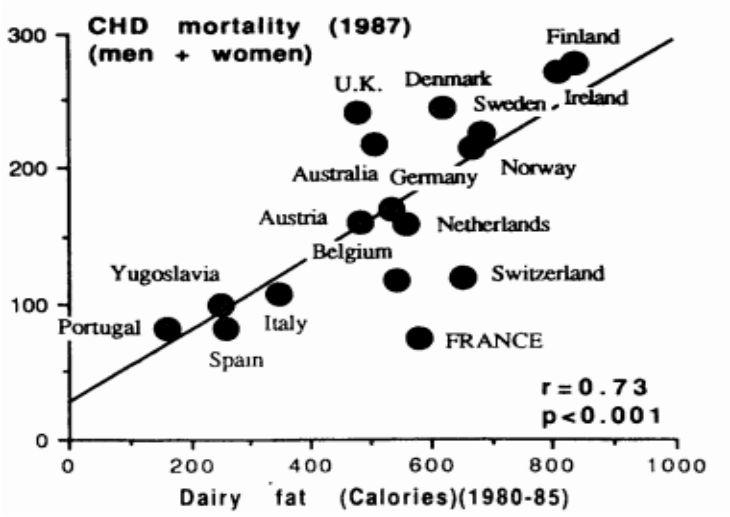


Figure 35 : Relation entre le taux de mortalité attribuable aux maladies cardiovasculaires (moyenne entre les hommes et les femmes) en milliers en 1987 et la consommation de graisses dans les pays consommateurs de vin en kilocalories entre 1980 et 1985

Une consommation de vin serait corrélée négativement avec la mortalité cardiovasculaire. En prenant en compte cette consommation, la France se rapproche de la courbe de régression du risque de mortalité cardiovasculaire en fonction de l'alimentation (graisses + vin).

Les effets des graisses saturées sont ainsi contrés par la consommation de vin **(Figure 36).**

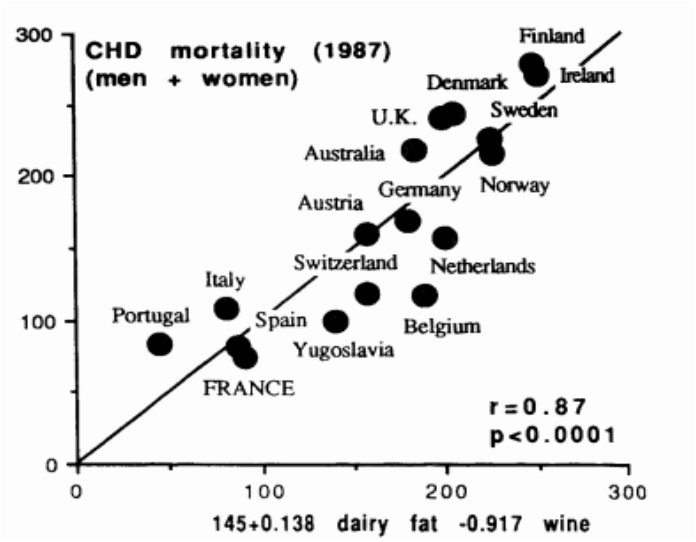


Figure 36 : Relation entre le taux de mortalité attribuable aux maladies cardiovasculaires (moyenne entre les hommes et les femmes) en milliers en 1987 et la consommation de graisses et de vin entre 1980 et 1985

L'hypothèse du « French Paradox » est soutenue par le fait que les deux populations du monde qui ont la meilleure espérance de vie consomment de l'alcool à des taux modérés : les Crétois consomment 20 g/jour d'alcool (surtout du vin) et les Japonais 28 g/jour (surtout de la bière) [64].
NB : Ces chiffres datent de 1992, je les ai mis pour illustrer la confirmation de l'hypothèse du « French Paradox » à sa naissance.

En conclusion, « l'alcool bu avec modération pourrait être un des médicaments les plus efficaces pour la protection des maladies cardio-vasculaires… Cette explication des effets protecteurs du vin et de sa supériorité sur les autres boissons alcoolisées attend d'être confirmée par des études expérimentales» [43].

2.2.2. Définitions du « French Paradox » et bienfaits du vin rouge

« Pour un niveau de facteurs de risque plus élevé ou semblable à ceux du Royaume-Uni et des Etats-Unis (cholestérol, consommation de graisses saturées, tension artérielle, tabagisme), la France a un taux de mortalité par infarctus très inférieur à ces pays (trois fois inférieur). » , *Serge Renaud dans le Lancet* [65].

« Une consommation régulière et modérée de vin (habitude française par excellence) aurait des effets bénéfiques sur la prévention des maladies cardiovasculaires… En cause ? Les polyphénols et une meilleure hygiène de vie» [66].

Le terme « French Paradox » est introduit en 1992 pour décrire la faible incidence des maladies cardiovasculaires chez les français malgré une alimentation riche en graisses saturées et potentiellement attribuable à la consommation de vin rouge.
Une consommation de vin rouge faible à modérée produit potentiellement de nombreux effets bénéfiques qui ciblent toutes les phases du processus d'athérosclérose » [67].

Encore 20 ans après, on retrouve dans la littérature des données confirmant le « French Paradox » : il est clair d'après de nombreuses recherches que les buveurs modérés, spécifiquement de vin, ont considérablement de plus faibles taux de nombreuses maladies et vivent plus longtemps. Pour la plupart des personnes âgées et adultes d'âge moyen, à part s'il y a des contre- indications à l'alcool, boire modérément peut être considéré comme une composante d'un « mode de vie sain » [62].

« La consommation régulière, modérée de vin est un des facteurs les plus importants des taux bas de maladie cardiovasculaire, et ce non seulement en France mais dans le monde entier» [68].

2.2.3. Controverses et état actuel du « French Paradox »

Déjà à partir de l'année 1992, le « French Paradox » est controversé : « les français n'ont pas vraiment un régime gras »[69]. En 1994, « l'utilisation de l'alcool à des fins cardiovasculaires ne doit pas être encouragée comme une mesure de santé publique ! »[70]. En 1997 : une consommation supérieure de fruits, légumes et folates en France explique le paradoxe [71].

D'autres études [72] ont révélé que les populations les moins touchées par les maladies cardiovasculaires étaient en réalité celles du sud de l'Europe (dont la moitié sud de la France) pour lesquelles l'hypothèse du « vin protecteur » peut s'appliquer, mais l'hypothèse d'un régime alimentaire riche en fruits, légumes et huile d'olive ou « diète méditerranéenne » également. L'étude MONICA [46] montre aussi que les Français présentent une fréquence de maladies coronaires intermédiaire entre les pays du Nord et du Sud de l'Europe. Les auteurs concluent donc à un gradient Nord Sud, davantage lié au régime alimentaire qu'à la seule consommation de vin.

« Le French Paradox » est alors remis en cause et de nombreuses équipes de recherche tentent de mieux comprendre le phénomène.

L'étude Interheart [47] montre que la consommation modérée d'alcool a un effet protecteur contre les infarctus et les attaques au même titre que la consommation de fruits et de légumes et la pratique d'un exercice physique régulier. Ces deux hypothèses peuvent donc se compléter.

Les consommateurs de vin ont aussi une meilleure hygiène de vie : alimentation plus équilibrée, pratique régulière d'activité sportive, moins de tabagisme. De plus, la consommation modérée d'alcool diminue le niveau de stress, facteur déclenchant de certaines pathologies cardio-vasculaires comme les infarctus. Il a par ailleurs été démontré que les consommateurs modérés de vin, et d'alcool de manière générale, ont souvent une vie sociale et un statut socio-économique plus élevé, ce qui contribue également à réduire les risques de maladies cardio-vasculaires.

La consommation modérée de vin au cours des repas est efficace et utile pour lutter contre les maladies cardio-vasculaires. Elle ne peut cependant se substituer à une hygiène de vie équilibrée. Le « French Paradox » existe donc bien et serait avant tout lié à notre art de vivre à la française [73].

Notons le problème de la consommation d'alcool en règle générale. Au vingtième siècle, un accroissement de l'abus d'alcool a entraîné des restrictions sur toutes les boissons alcoolisées Aujourd'hui encore, dans certains pays, suite aux nombreux abus passés, les potentiels effets bénéfiques sur la santé sont réfutés, bien qu'il s'agisse d'un phénomène sociétal [62].

2.3. Dangers de la consommation d'alcool

2.3.1. Données sur la consommation d'alcool

L'OMS définit en 2000 les risques suivants concernant la consommation d'alcool : **Tableau 13** et **Tableau 14** [74][75]

Les risques pour une consommation sur un unique jour :

Risque (en g d'alcool)	Homme	Femme
Bas	1-40g	1-20
Moyen	41-60	21-40
Haut	61-100	41-60
Très haut	Plus de 101	Plus de 61

Tableau 13 : Risques de consommation d'alcool sur un unique jour

Les risques de dommages chroniques pour une consommation d'alcool quotidienne :

Risque (en g d'alcool)	Homme	Femme
Bas	1-40	1-20
Moyen	41-60	21-40
Haut	Plus de 61	Plus de 41

Tableau 14 : Risques de dommages pour une consommation d'alcool chronique

En France, les données sont plus strictes avec les préconisations actuelles suivantes concernant la consommation raisonnée de boissons alcoolisées *(SFA, HAS, septembre 2015)*[75][76] :

- Pas plus de **21 verres par semaine** pour l'usage régulier chez **l'homme** (3 verres/jour soit 30 g d'alcool pur)
- Pas plus de **14 verres par semaine** pour l'usage régulier chez **la femme** (2 verres/jour soit 20 g d'alcool pur)
- **Jamais plus de 4 verres** par occasion pour l'usage ponctuel quel que soit le sexe
- **S'abstenir au moins un jour par semaine** de toute consommation d'alcool.*

*C'est aussi une recommandation de l'OMS

Ces seuils ne traduisent pas l'absence de tout risque mais sont des compromis entre, d'une part, un risque considéré comme acceptable individuellement et socialement, et d'autre part la place de l'alcool dans la société et les effets considérés comme positifs de sa consommation modérée.
Ces seuils n'ont pas de valeur absolue car chacun réagit différemment selon sa corpulence, son sexe, sa santé physique et son état psychologique et varient également en fonction du moment de la consommation.
Ils constituent donc de simples repères et ils doivent être abaissés dans diverses situations, notamment :

En cas de situation à risque :
Conduite de véhicule, travail sur machine dangereuse, poste de sécurité, situation qui requiert vigilance et attention.

En cas de risque individuel :

- Consommation rapide et/ou associée à d'autres produits, notamment psychoactifs (psychotropes) qui potentialisent les effets psychotropes de l'alcool,
- Pathologies organiques et/ou psychiatriques impliquant la prise d'un traitement médicamenteux,
- Modification de la tolérance du consommateur en raison de l'âge, du faible poids, du sexe, des médications associées, de l'état psychologique,
- Situations physiologiques particulières : la grossesse où la tolérance à l'alcool est de zéro, états de fatigue [76].

2.3.2. Dangers de la consommation abusive d'alcool

L'alcool en France en quelques chiffres :

- **49.000 morts/an en 2009 principalement par cancers et maladies cardiovasculaires**
- **Première cause de mortalité prématurée**
- **Deuxième cause de mortalité évitable après le tabac**

Rappelons qu'il n'y a pas de consommation sans risques [77]. Parmi les facteurs augmentant le risque de cancers, on retrouve les boissons alcoolisées : « Le risque augmente avec la quantité globale d'alcool absorbée et est significatif dès une consommation moyenne d'un verre par jour. Toute consommation d'alcool est donc déconseillée » [133].

- Effets et risques immédiats

L'alcool est un produit psychoactif, il modifie la conscience, les perceptions et les comportements. Ses effets dépendent de l'alcoolémie, c'est-à-dire la concentration de l'alcool dans le sang.

À petite dose, il désinhibe, donne le sentiment d'être à l'aise et provoque une sensation de détente ou d'euphorie.

Si on augmente les quantités consommées, l'alcool entraine ivresse et altère rapidement le jugement et le comportement. On s'expose alors à différents risques :

- Malaises (nausées, vomissements) voir coma éthylique,
- Accidents : diminution des réflexes et de la vigilance,
- Rapports sexuels à risque : relations non protégées ou non consenties,
- Violence.

- *Risques à long terme*

Il existe différentes catégories d'usage de l'alcool :

- **Le non-usage**
- **L'usage simple** (consommation inférieure aux seuils recommandés)
- **Le mésusage** comprenant :
    - **L'usage à risque** (l'usage reste asymptomatique)
    - **L'usage nocif** (abus d'alcool)
    - **L'usage avec dépendance** :conséquences sur le plan social, psychologique ou médical [2].

Complications somatiques : Une consommation régulière quand elle est excessive augmente le risque de nombreuses pathologies : cancers (œsophage, côlon, gorge, foie, rein), maladies cardiovasculaires, métaboliques, hépatiques, pancréatiques, neurologiques, hématologiques et immunitaires, ostéo squelettiques, dermatologiques, buccales et odontologiques, embryofoetopathies. Pour plus de détails, consulter le tableau en **Annexe V** : Complications de l'usage excessif d'alcool [77][126]**.**

Il peut s'installer une dépendance : la personne peut devenir incapable de réduire ou d'arrêter sa consommation sous peine de malaise, souffrances psychologiques et/ou physiques.

La dépendance est la rencontre de 3 éléments :

- Un produit,
- Une personnalité,
- Une situation.

De nombreux symptômes peuvent apparaitre lors de la consommation ou de l'arrêt [78].

Il peut s'écouler des années avant que la personne consommatrice ou son entourage prennent conscience de la dépendance.

Dans un premier temps, les effets euphorisants et relaxants sont recherchés par la personne sans qu'elle s'en rende forcément compte. L'alcool devient une « solution ».

Ensuite la personne s'habitue à l'alcool et devient tolérante : elle doit boire des quantités supérieures d'alcool pour ressentir les effets qu'elle recherche. Enfin elle boit plus d'alcool non pas pour ce qu'il lui procure mais parce que cela devient une nécessité **:** elle veut éviter le manque se manifestant par suées, tremblements, vertiges.

Sur le plan pharmacologique, la dépendance s'explique par une libération de dopamine qui dure beaucoup plus longtemps qu'en situation normale. Le réseau dopaminergique s'emballe avec un besoin incessant de plaisir lors de la consommation d'alcool.

La présence d'un signal associé à la récompense peut provoquer une rechute : la libération de dopamine, suite au signal, poussera la personne à rechercher activement la récompense. Le niveau de dopamine ne reviendra à son taux basal qu'après obtention de la récompense. Si la récompense ne vient pas, le taux de dopamine descendra en dessous du seuil avec sensation de malaise avec anxiété, irritabilité [2].

Il existe deux types de dépendance, elles sont représentées en **Figure 37**.

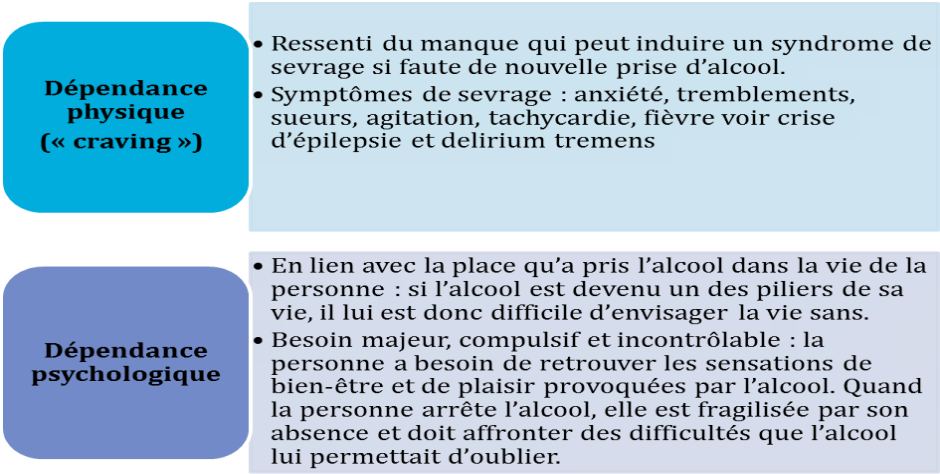


Figure 37 : Les deux types de dépendance

2.3.3. Prise en charge de l'alcoolisme

L'alcoolisme peut devenir un problème majeur que ce soit en termes de conséquences sur la santé ou de dépendance, pour lequel le pharmacien a un rôle essentiel à jouer.

Attention au **syndrome de sevrage** qui apparait entre 6 et 12 heures après la dernière prise d'alcool et qui peut durer jusqu'à 10 jours après l'arrêt de l'alcool.
Les symptômes sont : anxiété, agitation, irritabilité, insomnies, cauchemars, anorexie, nausées, vomissements, sueurs, tremblements, tachycardies…
Une surveillance renforcée est nécessaire et une prise en charge hospitalière l'est si le patient présente plusieurs addictions, et/ou des signes de gravité : confusion mentale, hallucinations, épilepsie de sevrage, « delirium tremens »…
Il faut bien penser à réhydrater, faire manger et dormir le patient.

Concernant **l'arrêt de l'alcool,** il dépend uniquement de la volonté du patient qui peut passer par différentes phases avant de se décider: déni, contemplation, détermination, action…
Sur demande du patient, on peut expliquer les risques de l'alcool, les recommandations de consommation en vigueur, le renseigner sur les structures d'aide sur Grenoble, lui distribuer des brochures d'information…
Le pharmacien a pour rôle de repérer un mésusage notamment en cas de prescription de médicament(s) interagissant avec l'alcool, chez les profils à hauts risques, et chez les femmes enceintes où la consommation d'alcool est interdite. On dispose d'outils pour l'évaluer notamment le questionnaire AUDIT-C (**Annexe VI :** Questionnaire AUDIT-C

Des stratégies médicamenteuses (**Annexe VII :** Médicaments impliqués dans le sevrage alcoolique [2][127][128] sont possibles dans le cadre du sevrage alcoolique mais cela représente uniquement 5 à 10% des patients. Ces médicaments seront dispensés en association avec une intervention psychosociale.

2.4. Conclusion sur la consommation d'alcool, le « French Paradox » et le vin rouge

De nombreuses études scientifiques ont cherché à expliquer le « French Paradox » : en France et d'autres pays méditerranéens, la morbidité et la mortalité liées à des maladies coronaires est significativement plus basse que dans d'autres pays développés, malgré une consommation relativement élevée d'acides gras et d'acides gras saturés.
On peut expliquer ce paradoxe par une consommation modérée de vin rouge et/ou la « diète méditerranéenne » (**Annexe XIV**).

Le mécanisme cardio protecteur du vin rouge est d'un côté lié à la présence d'éthanol qui augmente le cholestérol HDL et inhibe l'agrégation plaquettaire et d'autre part à la présence de polyphénols qui ont des propriétés biologiques bénéfiques.
Une étude *in vivo* a montré l'influence d'une consommation modérée de vin rouge en prévention secondaire des maladies coronariennes. Cette étude sur une courte période (2 semaines) a montré des effets positifs sur certains paramètres sanguins tels qu'une diminution de 18% du cholestérol total et de 18% des LDL, enfin une augmentation du pouvoir antioxydant du sang (+ 3-8 %) et de la fluidité de la membrane des érythrocytes (36 %) [134].

Il est évident qu'une consommation régulière de vin rouge à des doses modérées a un effet protecteur sur les maladies ischémiques cardiaques, d'autres maladies cardiovasculaires et peut être le diabète, l'ostéoporose et certains cancers. Mais étant donné les risques potentiels de l'alcool, les recommandations concernant la consommation de vin rouge doivent être précautionneuses [79].

On ne peut en aucun cas encourager la population à boire de l'alcool et faire de sa consommation une recommandation générale, d'autant plus que certaines personnes ne doivent pas boire d'alcool.

Mais une consommation modérée de vin rouge peut être intégrée à un mode de vie sain, incluant une alimentation saine, de l'exercice physique régulier, sans tabac. Cette consommation idéalement associée au repas doit toujours être faite avec **modération.** Toute consommation susceptible de devenir à risque doit être détectée et prise en charge au plus vite.
Au final, il est important de distinguer clairement une consommation d'alcool faible à modérée, régulière, et le « binge drinking ».

Partie 3 : Le resvératrol : Médicament du futur ?

Au début des années 1990, lorsque la présence du resvératrol dans le vin rouge a été établie, la communauté scientifique s'est mise à explorer ses effets sur la santé. En particulier, il a été postulé que la prise de resvératrol via une consommation modérée de vin rouge pouvait expliquer le « French Paradox ».

Depuis, des rapports sur le potentiel du resvératrol à prévenir le cancer, retarder le développement de maladies cardiovasculaires et neuro dégénératives, améliorer le contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 et allonger l'espérance de vie dans des modèles expérimentaux ont continué à générer un grand intérêt scientifique [80].

De nombreuses études menées dans différents laboratoires mettent en évidence ces multiples propriétés du resvératrol et suggèrent que celui-ci peut cibler des maladies chroniques liées à l'âge et à l'obésité en régulant le stress oxydatif et l'inflammation. Cependant, l'usage clinique du resvératrol est soumis à certains obstacles :

- Manque d'évidence clinique à ce jour
- Nombreuses doses et formulations disponibles
- Effets incertains sur le long terme
- Modes de consommation ? [81]

Le resvératrol est déjà commercialisé sous forme de compléments alimentaires et de produits cosmétiques, mais quel est son avenir en tant que médicament ?

3.1. Molécules chimiques et sources

3.1.1. Le resvératrol : famille des polyphénols

Les polyphénols sont une grande classe de molécules du règne végétal. Ils peuvent être classés en 4 familles (acides hydroxybenzoïques, acides hydroxycinnamiques, stilbènes et flavonoïdes) ou en 9 familles selon leur squelette carboné (acides phénoliques, acétophénones, acides phénylacétiques, acides hydroxycinnamiques, coumarines, naphtoquinones, xanthones, stilbènes, flavonoïdes)

Dans le vin et le raisin, ils sont en général classés en flavonoïdes et non flavonoïdes, voici les principaux [45][82][83] (**Tableau 15**) **:**

Flavonoïdes	Non flavonoïdes
Anthocyanines : cyanidine, delphinidine Flavonols : quercetine, myricétine Flavonolols Flavan-3-ols : - Monomères : catéchines - Oligomères : procyanidines - Polymères : proanthocyanidines	Acides phénols - Acides benzoïques : acide gallique - Acides hydroxycinnamiques : acide caféique, acide p.coumarique Stilbènes : Resvératrol et ses dérivés

Tableau 15 : Composés flavonoïdes et non flavonoïdes du vin rouge

(Liste non exhaustive)

3.1.2. Le resvératrol : Structure chimique

Le resvératrol ou 3,5,4'-trihydroxystilbene est un composé poly phénolique isolé pour la première fois en 1939 de la racine de l'héllébore blanche *Veratrum grandiflorum (*espèce de plantes monocotylédones de la famille des Melanthiaceae (ordre des Liliales) par M.Takaoka [60] [84] **(Figure 38)**.

Sa DCI (dénomination commune internationale) est : 5-[(1E)-2-(4-hydroxyphenyl)ethenyl]-benzene-1,3-diol, de formule brute $C_{14}H_{12}O_3$, avec un pKa de 9,14.

Figure 38 : Hellébore fétide (*Veratrum grandiflorum* (Maxim. ex Miq.) O.Loes) à l'origine du resvératrol

Le nom du resvératrol viendrait d'une combinaison de sa structure chimique et de la source de plante utilisée pour son isolation : un dérivé du **rés**orcinol ou polyphénol de la **rés**ine, dans des espèces de ***Veratr**um* contenant des groupements hydroxyle –OH (**ol**).

Le cis-resvératrol et le trans-resvératrol sont deux molécules isomères du resvératrol : elles ont la même formule chimique mais une structure différente. L'isomère majeur trans-resvératrol est l'isomère majoritairement biologiquement actif. *Trans-resvératrol* signifie qu'on va retrouver les deux groupements phénols de part et d'autre de la double liaison, alors que les deux groupements du *cis-resvératrol* sont du même côté de la double liaison. (**Figure 39**).

Les trois hydrogènes des groupements -OH sont disponibles pour inhiber des espèces réactives et interrompre les cascades anti oxydantes [81].

Les différentes molécules retrouvées principalement dans le vin et le raisin sont représentées **Figure 39**. Il s'agit des deux isomères du resvératrol et du resvératrol sous forme glycosylée, aussi appelé « piceid ». On retrouve la même molécule mais avec une glycosylation du groupement -OH qui a été effectuée en 3.

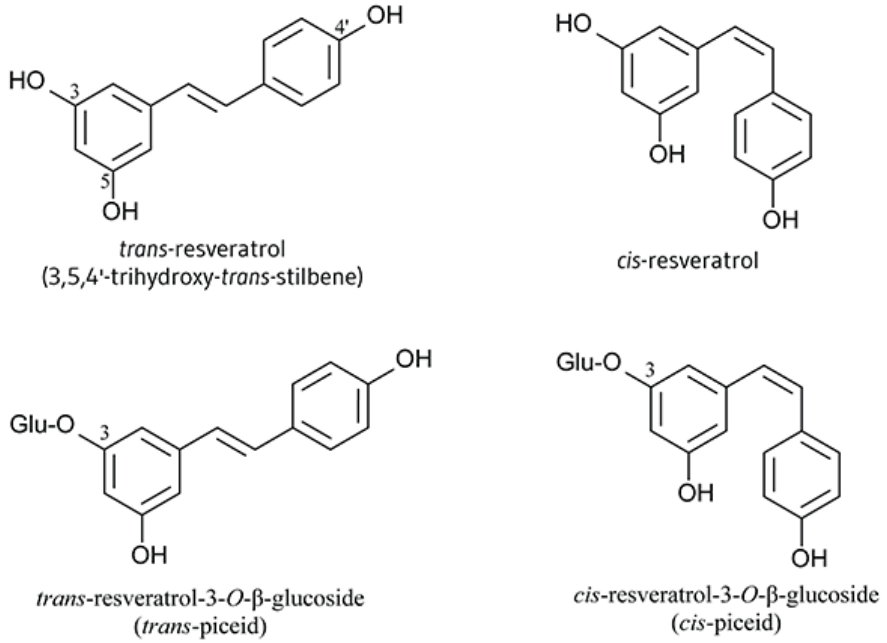


Figure 39 : Les structures chimiques de différents isomères du Resvératrol et du Resvératrol glucosylé [80]

3.1.3. Sources naturelles

On retrouve le resvératrol dans différentes sources naturelles à de plus au moins grandes quantités [60][80][84]:

a. Les raisins

Le trans-resvératrol-3-0-β-glucoside(trans-piceid) est retrouvé de manière prédominante dans les raisins et jus de raisin. Le resvératrol est synthétisé surtout dans la peau du raisin (**Tableau 16**) et dans les pépins en réponse à un stress de la plante, une blessure, une infection fongique et une irradiation UV [85].

Partie du raisin	Concentration
Peau	5-7 mg/kg
Pépins	1 mg/kg

Tableau 16 : Concentration en resvératrol en fonction de la partie du raisin

b. Le vin rouge

Parmi tous les vins, seulement le vin rouge contient des taux détectables de resvératrol. En effet, les peaux de raisins sont rapidement enlevées pendant le processus de production de vins blancs et rosés donc ces vins contiennent généralement moins de resvératrol que les vins rouges.

Les vins contiennent majoritairement du resvératrol aglycone (sans sucre associé) qui serait le résultat du clivage du sucre durant la fermentation.

On retrouve également du cis resvératrol dans le vin [86].

D'autres polyphénols sont présents dans le vin rouge à des concentrations considérablement plus hautes que celles du resvératrol.

Au début de la fermentation du vin, la concentration en trans-resvératrol es très basse et celle de cis-resvératrol est absente, le trans et le cis resvératrol sont relâchés progressivement dans le vin quand leurs glucosides sont hydrolysés pendant la fermentation.

c. La Renouée du Japon ou Itadori (*Fallopia japonica* (Houtt.) Ronse Decr., Famille des *Polygonaceae*), plante médicinale (**Figure 40**)

Figure 40 : La renouée du Japon ou thé Itadori

Le thé Idatori[6] a été utilisé pendant des siècles au Japon et en Chine comme un remède traditionnel pour de nombreuses maladies incluant les maladies cardiaques et les AVC [86].

d. Les **cacahuètes** et produits en dérivant
e. Les poudres de cacao, **cacao** et chocolat noir
f. Les **graines de soja**
g. La **grenade**
h. Des **baies** : myrtille, canneberge, mûre
i. Les tomates

On remarquera que les plus grandes quantités sont retrouvées dans le vin rouge et la plante Itadori [86].

3.1.4. Teneur en resvératrol(s) dans différentes sources

Trans resvératrol et trans-piceid dans différentes sources

Dans les raisins on retrouve majoritairement le trans-piceid resvératrol alors que dans le vin c'est surtout le trans resvératrol. C'est dans la racine *Itadori* (2170+/-9g/g) et dans le vin rouge qu'on va retrouver le plus de resvératrol total (**Annexe VIII** : Contenu en trans resvératrol et trans resvératrol piceid dans des boissons ou autres en 1999 [86]). Parmi les différents vins rouges, c'est le Pinot noir qui contient le plus de resvératrol total. C'est une constatation qu'on retrouvera par la suite dans de nombreuses études.

[6] « Itadori » signifie le bien-être en japonais.

Teneur en resvératrol de plusieurs sources alimentaires pour des quantités déterminées

Source	Moyenne par unité standard	Quantité	Contenu en resvératrol (mg)
Vins rouges	0,1 – 14,3 mg/L	Verre de 15cL	0,015 – 2,15
Pinot noir	**10,5 mg/L**	**Verre de 15cL**	**1,57**
Vins blancs	<0,1 – 1,2 mg/L	Verre de 15cL	0,015 – 0,18
Raisin	0,64 mg/100 g	250g	1,6
Cranberry	1,9 mg/100 g	125g	2,41
Chocolat noir	0,124 mg/100 g	50g	0,063
Chocolat au lait	0,001 mg/100 g	50g	0,0005
Polygonum cuspidatum	181-350 mg/100 g		
Thé Itadori	0,97 mg/100 mL	200mL	1,94
« Nutraceutique »		1 gélule	20 -500 (TransRSV pur)

Tableau 17 : Teneur en resvératrol de différentes sources [81]

Le **Tableau 17** illustre et représente de manière plus concrète les quantités de resvératrol dans différents aliments.

On voit que dans un verre de 15 cL (quantité supérieure au verre standard) de vin rouge on retrouve 0,015 à 2,15 mg de resvératrol. Dans un verre de pinot noir de 15 cL, on retrouve 1,57 mg. Cela équivaut à 0,01 à 1,43 mg dans un verre standard de vin rouge (10 cL) et 1,05 mg dans un verre de Pinot noir.

Les formes commerciales (**3.5.3**) contiennent 20 à 500 mg de trans resvératrol, soit au moins 20 fois plus qu'un verre de 15 cL.

3.1.5. Biosynthèse de resvératrol à partir du raisin

La synthèse du resvératrol et de ses oligomères dans le raisin est une stratégie de défense envers certaines maladies. En présence de stress, le resvératrol et ses oligomères sont synthétisés et accumulés dans des vésicules lipidiques cytoplasmiques puis sécrétés au niveau des sites infectés dans le but de limiter la prolifération des pathogènes.

La biosynthèse de resvératrol fait intervenir plusieurs étapes. Elle part d'une molécule de phénylalanine qui subit plusieurs réactions successives. Voici la dernière étape de cette synthèse : [63] [80]

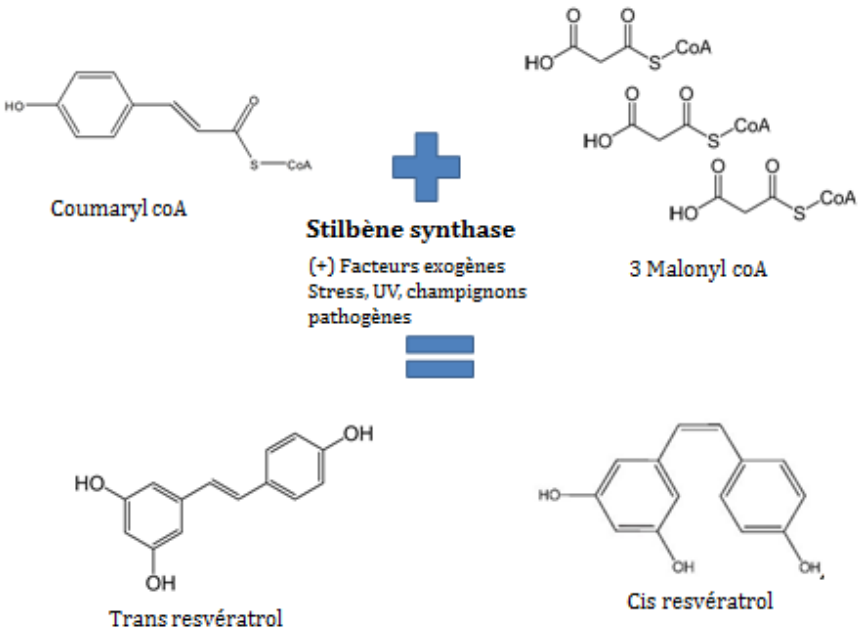


Figure 41 : Dernière étape de la biosynthèse de resvératrol

La principale enzyme responsable de la biosynthèse de resvératrol et impliquée dans la dernière étape de celle-ci est la stilbène synthase : elle condense un p-coumaryl-CoA et trois molécules de malonyl-coA. La stilbène synthase est l'enzyme clé qui produit le resvératrol (monomère basique) qui peut être glycosylé, hydroxylé, méthylé ou converti en composés plus complexes [87]. Les gènes codant pour la stilbène synthase ont été identifiés dans le raisin.

Le processus par lequel la vigne est stimulée pour produire des métabolites est « **l'élicitation** » indiquant un stimulus extérieur stressant appliqué à la plante. La stilbène synthase est induite en réponse à une agression de la plante : stress, radiations UV, infections parasitaires ou fongiques (notamment une infection commune due au champignon *Botrytis cinerea* [88]), blessures. Outre les éliciteurs biotiques, des éliciteurs abiotiques peuvent aussi déclencher la synthèse des stilbènes : irradiations UV, ozone, sucrose, acide salicylique… [87]

Les stilbènes ainsi synthétisés (dont le resvératrol), sont alors métabolisés par des enzymes extracellulaires relâchées par les pathogènes dans le but d'éliminer les composés toxiques indésirables pour ces pathogènes [87].

3.1.6. Teneur en resvératrol(s) dans le vin

La teneur moyenne en trans resvératrol dans le vin rouge est de **1,9 +/-1,7 mg/L** (valeurs variant de 0 à 14,3 mg/L) [84][89].
La plus haute concentration de resvératrol total dans le vin est de **36 mg/L** [90]**.**

Trans resvératrol dans différents vins

Région/Pays	Nombre d'échantillons de vin étudiés	Concentration moyenne en trans resvératrol en mg/L
Canada	36	3,16 +/- 1,34
Dont Cabernet Sauvignon	-	3
Dont Pinot Noir	-	**3,5**
Californie	61	1,47 +/- 1,76
Dont Cabernet Sauvignon	-	0,8
Dont Pinot Noir	-	**5**
Australie	41	1,47 +/- 1,26
Dont Cabernet Sauvignon uniquement	-	1,6
Dont Pinot noir	*Un seul échantillon analysé*	**13,4**
Italie	67	1,76 +/- 1,51
Vallée du Rhône	36	3,60 +/- 2,38
Beaujolais	30	2,88 +/- 1,72
Bordeaux	44	3,89 +/- 2,20
Bourgogne	61	**4,39 +/- 1,73**

Tableau 18 : Moyennes de concentrations en trans resvératrol dans différents vins commercialisés en 1995 [91]

D'après le tableau ci-dessus, on peut dire que les vins provenant du Pinot noir ont des concentrations en trans-resvératrol supérieures à celles des autres cépages indépendamment du pays ou de la région concerné(e).
Paradoxalement, les vins provenant du Pinot noir ont des plus hautes concentrations en trans-resvératrol que les Cabernet Sauvignon et Chardonnay à l'inverse du contenu dans les feuilles de ces variétés de raisin. Le Chardonnay donne principalement du blanc qui contient au final moins de resvératrol car les peaux ne sont pas fermentées, ce qui est attendu (**Tableau 18**).

Une étude réalisée en 2007 montre que le Pinot Noir et Le Merlot ont les plus hauts niveaux en concentrations de resvératrol, ce qui est en accord avec des études précédentes de 1995 [91]. Les Cabernet Sauvignon de Californie avaient des contenus très bas en trans-resvératrol (**Tableau 19).**
Au niveau régional, le Pinot Noir d'Oregon a la concentration la plus élevée en resvératrol (trans-resveratrol : 25,49 µmol/L). Les vins français avaient aussi des hautes concentrations en resvératrol (trans-resvératrol : 6,5–12,7 µmol/L ; resvératrol total : 8,8-15,0µmol/L) alors que les vins californiens ont les plus basses concentrations en resvératrol (trans-resvératrol : 1,0-10,2µmol/L resvératrol total : 1,0–14,4 µmol/L)[92].

Variété ou Nom	Vintage	Trans resvératrol (en µmol/L)	Cis resvératrol (en µmol/L)	Total (en µmol/L)
		Californie		
Cabernet	1994	2,41 +/- 0,16	ND	2,41
Cabernet Sauvignon	1995	1,73 +/- 0,09	ND	1,73
Merlot	1996	1,90 +/- 0,13	0,68 +/- 0,10	2,58
Pinot Noir	1996	**7,93 +/- 0,26**	2,44 +/- 0,07	10,37
		Oregon		
Pinot Noir	1996	**25,49 +/- 2,34**	ND	25,49
		Washington		
Merlot	1995	**11,78 +/- 0,38**	3,34 +/- 0,07	15,12
		France		
Côtes-Du-Rhône	1993	7,62 +/- 0,62	1,18 +/- 0,07	8,79
Beaujolais Village	1996	6,52 +/- 0,16	2,98 +/- 0,11	9,50
Bordeaux	1995	**12,71 +/- 0,89**	2,37 +/- 0,15	15,08
		Chili		
Merlot	1997	5,80 +/- 0,29	2,52 +/- 0,05	8,32
Cabernet Sauvignon	1996	4,02 +/- 0,16	1,19 +/- 0,06	5,21
		Australie		
Syrah	1997	6,78 +/-0,29	2,46 +/- 0,08	9,24
Cabernet Sauvignon	1995	6,40 +/- 0,29	1,42 +/- 0,07	7,82
		Argentine		
Cabernet Sauvignon	1995	6,78 +/- 0,30	ND	6,78
		Italie		
Chianti Classico	1995	4,99 +/- 0,23	0,83 +/- 0,03	5,82

Tableau 19 : Teneur en resvératrol en fonction des cépages et régions en 2007

NB : J'ai volontairement gardé uniquement certains cépages notamment les plus connus en France et non intégré les noms de fabricants de vins.

Une autre étude confirme que les plus hautes teneurs en resvératrol sont obtenues dans le vin de cépage Pinot Noir (**annexe IX**).

Trans resvératrol dans différentes régions

Région	Teneur en resvératrol mg/L
Canada	3,2 +/- 1,4
République Tchèque	2,8 +/- 1,9
France	2,8 +/- 1,6
Brésil, Hongrie, Australie, Italie, Chine, Amérique du Sud, Portugal, Espagne, USA, Chili *dans l'ordre décroissant*	de 2,7 +/- 1,5 à 1,2 +/- 0,4
Grèce	1,0 +/- 0,5
Japon	1,0 +/- 0,6
Moyenne	**1,9 +/- 1,7**

Tableau 20 : Niveaux moyens de trans-resvératrol dans des vins de différentes régions en 2007 [89]

Le Canada produit des vins rouges avec la plus haute teneur en trans-resveratrol, suivi par la République Tchèque et la France ; en dernière position, la Grèce et le Japon. Si on compare les moyennes de trans-resvératrol en fonction de la latitude de la région productrice :

- Plus on est dans le Nord de l'hémisphère Nord, plus la teneur moyenne en trans-resvératrol est élevée.
- Dans l'hémisphère Sud, plus la région productrice est proche de l'Equateur plus les niveaux moyens en trans resvératrol sont élevés.

D'après les **tableaux 19 et 20**, les concentrations en resvératrol sont très variables et on ne retrouve pas les mêmes quantités d'une année à l'autre pour une même source.

Des facteurs œnologiques et de viticulture peuvent affecter la concentration en resvératrol dans le vin (**Tableau 21**). Celle-ci ne sera pas la même selon les variations de ces différents facteurs, sous des conditions d'élicitation biotique et/ou abiotique constantes [87][93].

Facteurs de viticulture	Facteurs œnologiques
- Variété du raisin - Clones du raisin - Conditions météorologiques - Type de sol - Ajout de nitrogène	- Type de fabrication - Choix des levures - Lumière - pH

Tableau 21 : Facteurs influençant le niveau de resvératrol dans le vin [87]

Cependant, quoiqu'il en soit, le vin réalisé à partir du Pinot noir est incontestablement le plus riche en resvératrol.

3.1.7. Influence des facteurs de viticulture sur la teneur en resvératrol du vin

En conclusion, les niveaux de resvératrol varient en fonction du cépage, de la région. Premièrement, le vin rouge contient plus de resvératrol que les vins rosés, blancs. Les variations peuvent aussi s'expliquer par une réponse différente à des facteurs de stress exogènes, par le climat et par la température. Une année sèche sera moins favorable au développement des champignons qu'une année humide, donc moins de resvératrol sera synthétisé par le raisin (la production de resvératrol via l'activation de la stilbène synthase étant favorisée par les facteurs exogènes dont les champignons pathogènes). Un sol riche en calcaire et alcalin favorise l'augmentation de la concentration en resvératrol dans les baies à la récolte. Un ajout d'azote a un effet négatif sur les niveaux de resvératrol dans les baies, ce qui explique pourquoi les vins fertilisés avec de hauts niveaux en azote sont plus susceptibles de développer des maladies. Le fait d'enlever les feuilles a une influence différente suivant le génotype de la vigne et les conditions météorologiques .

La production de raisin et de vin à haute teneur en resvératrol compte sur une viticulture orientée sur la qualité (terroirs propices et pratiques œnologiques viables) et des technologies de fabrication évitant la dégradation du composé [87].

3.1.8. Influence des facteurs œnologiques sur la teneur en resvératrol du vin

La double macération est concomitante avec de plus hauts niveaux en resvératrol. D'une année à l'autre, pour un même cépage et la même région, la teneur en resvératrol peut changer. En effet, différents facteurs interviennent sur le niveau de resvératrol pendant le processus de fabrication du vin rouge. Les facteurs suivants augmentent les niveaux de resvératrol : une hausse de température, de plus hauts niveaux en SO_2, un pH diminué. Les quantités de resvératrol (trans et cis) peuvent être affectées par la lumière : le transresvératrol est stable des mois s'il est protégé de la lumière, le cisresvératrol nécessite en plus d'être aux alentours d'un pH neutre. Le choix des levures peut influencer le contenu final du notamment à l'action des enzymes βglucosidases qui transforment les piceid en resvératrol [87].

Donc, pour mesurer un taux en resvératrol, il faut connaitre les paramètres suivants : type de vin, description du vin (monocépage ou mélange), vintage et appellation, région ou pays, niveaux de trans et de cis resvératrol.

3.2. Pharmacocinétique du resvératrol

Le resvératrol consommé chez les humains par voie orale est **bien absorbé mais sa biodisponibilité est relativement faible** : il est conjugué au niveau de l'intestin ou du foie où il est rapidement métabolisé puis relâché dans la circulation sanguine générale et au final excrété dans les urines.

Voici ci-dessous les différents paramètres de pharmacocinétique qui seront abordés par la suite.

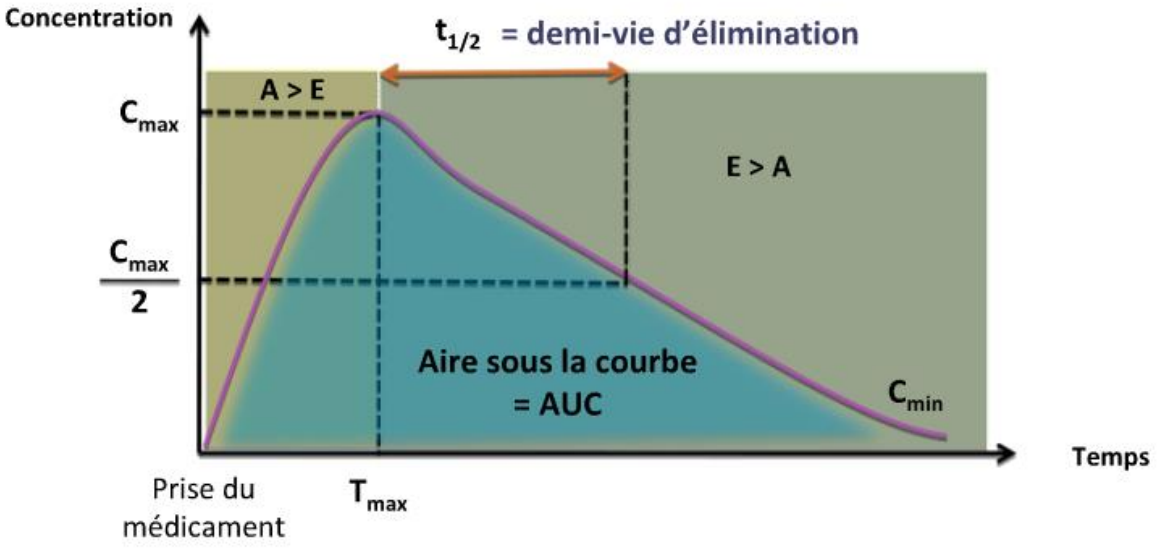


Figure 42 : Pharmacocinétique d'un médicament [94]

- **Absorption (A) :** Processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale.
- **Biodisponibilité :** Fraction de dose administrée de médicament qui atteint la circulation générale et la vitesse à laquelle elle l'atteint. Elle peut être influencée par la métabolisation hépatique.
- **Distribution (D):** Passage du médicament du compartiment sanguin aux tissus
- **Métabolisation (M) :** Biotransformation du médicament par des enzymes
- **Elimination (E) :** Évacuation de la substance active par l'organisme
- **Demi-vie ($t_{1/2}$):** Temps nécessaire pour que après l'administration d'un médicament, sa concentration plasmatique diminue de moitié. Elle est exprimée en unité de temps.
- **Concentration plasmatique :** concentration du médicament dans le plasma, c'est la résultante des différentes phases (ADME)
- **C_{max} :** Concentration plasmatique maximale
- **T_{max} :** Temps au bout duquel la concentration maximale est atteinte
- **AUC :** évolution de la concentration en fonction du temps

3.2.1. Absorption

Le resvératrol est absorbé à hauteur de 75% par diffusion transépithéliale au travers de l'épithélium intestinal [81].

3.2.2. Biodisponibilité

La biodisponibilité du resvératrol chez l'humain est faible, c'est un obstacle majeur pour pouvoir reproduire les évidences précliniques avec succès. Le métabolisme au niveau intestinal et hépatique résulte en une biodisponibilité orale du trans resvératrol inférieure à 1% [95]. Une prise matinale semble entrainer une meilleure biodisponibilité [81]. L'augmentation des doses et la répétition des doses ne semblent pas altérer la biodisponibilité de manière significative [96].

3.2.3. Distribution

In vitro, 50 à 98% du resvératrol total est relié à l'albumine de manière non covalente. Chez les humains, environ 50% du total resvératrol est lié aux protéines plasmatiques [81]. Les lipoprotéines (LDL par exemple) et l'albumine sont les principaux transporteurs du resvératrol. Selon les études, le resvératrol pourrait avoir un seul site de liaison à l'albumine similaire aux autres polyphénols, ou deux sites de liaison (un avec une forte et un avec une faible affinité de liaison) [97].

Ensuite, le resvératrol peut être distribué de plusieurs manières à ses cibles (**Figure 43**) :

- Par diffusion passive,
- Selon un gradient de concentration, sans besoin d'énergie : le resvératrol lié à l'albumine ou aux lipoprotéines passe la membrane plasmatique,
- Par endocytose des lipides circulants (non représenté sur la **Figure 43**) [97].

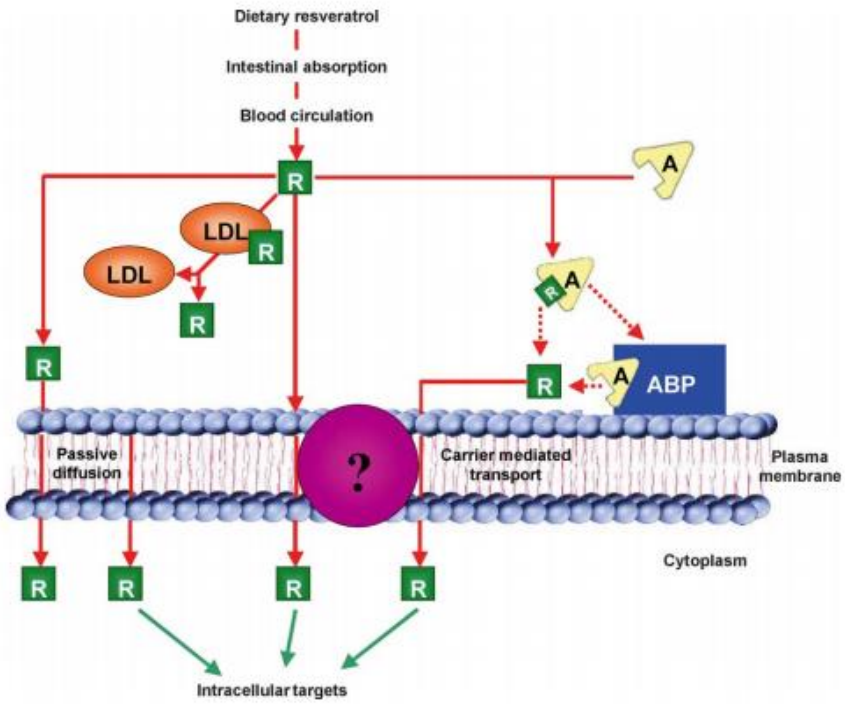


Figure 43 : Schéma des principaux moyens de transport du resvératrol de la circulation sanguine à ses cibles intracellulaires [98]

NB : Ce schéma concerne uniquement le transport de la forme non conjuguée du resvératrol. A signifie albumine, R signifie resvératrol et ABP signifie albumin binding protein.

L'accumulation du resvératrol chez les rats et souris a surtout lieu au niveau du rein, foie et tissu intestinal [95].

3.2.4. Métabolisation

Le resvératrol subit un métabolisme rapide : il y a 20 fois plus de conjugués circulants et moins de 1% de resvératrol parent retrouvés dans le plasma et les urines. Les sites de métabolisation majeure du resvératrol sont le foie et l'intestin.

Réactions de phase I	Réactions de phase II : Conjugaison
Oxydation (cytochromes P450 (CYP))	**Sulfoconjugaison** (sulfotransférase)
Réduction	**Glucuroconjugaison** (UDP glucuronyltransférase)
Hydrolyse	**Acétylation** (acétyl transférase)
	Conjugaison à un glutahion (glutathion transférase)
	Conjugaison à un méthyl (méthyltransférase)

Tableau 22 : Métabolisation des médicaments en règle générale

La métabolisation est une phase de l'élimination des médicaments, les différentes étapes conduisant à un composé plus hydrosoluble dans le but de l'éliminer plus facilement par les milieux aqueux dont l'urine [99].

Les métabolites majeurs chez les animaux et les humains sont les produits des enzymes de phase II mais aussi des conjugués du dihydroresvératrol. (produit de la réduction de la double liaison au niveau de la microflore intestinale) [100](**Figure 44).**

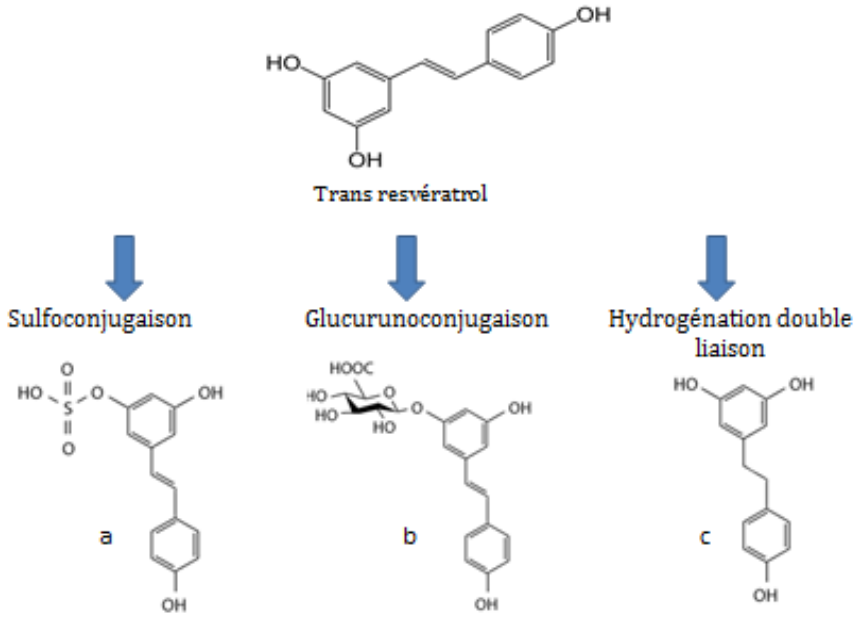


Figure 44 : Voies métaboliques du resvératrol [101]
a. resvératrol-3-O-sulfate, b. resvératrol-3-O-glucuronide, c. dihydroxyresvératrol

La **Figure 44** représente le métabolisme du resvératrol de manière résumée, il y a plusieurs métabolites qui sont formés par les différentes voies et il existe probablement d'autres voies de métabolisation.

a. Métabolisation par les enzymes de phase I (minoritaire)

*(Voie de métabolisation non représentée sur la **Figure 44**)*

Le resvératrol est métabolisé en piceatannol (3,5,3',4' tétrahydroxystlibène) (**Figure 45**) et en un tétrahydroxystilbène non identifié par le CYP1A2 contenu dans des microsomes hépatiques et les CYP1A1 et CYP1B1 recombinants [102].

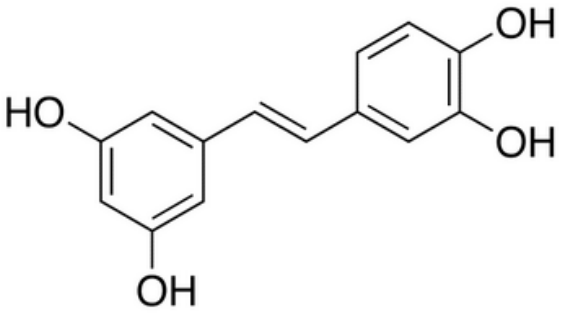


Figure 45 : Le picéatannol (3,5,3',4' tétrahydroxystilbène)

b. Métabolisation par les enzymes de phase II

Une fois absorbé, le resvératrol est rapidement métabolisé par conjugaison principalement à l'acide glucuronique ou à un groupement sulfate, formant respectivement du resvératrol-glucuronide et du resvératrol-sulfate.
La sulfoconjugaison (conjugaison à un groupement sulfate) et la glucuroconjugaison (conjugaison à l'acide glucuronique) sont réalisées par les enzymes de phase II dites de conjugaison (**Tableau 22**).

Les conjugués sulfate sont les formes majoritaires des métabolites du resvératrol retrouvées dans le plasma et l'urine chez les humains [80][60].
On va retrouver principalement les formes monoglucuronides (resvératrol-4'-O-D glucuronide, resvératrol-3-O-D-glucuronide) et monosulfates (resvératrol-3-sulfate) dans le sang (**Figure 46**) [63].
Les réactions de conjugaison n'ont pas montré de saturation même à des doses élevées [100].

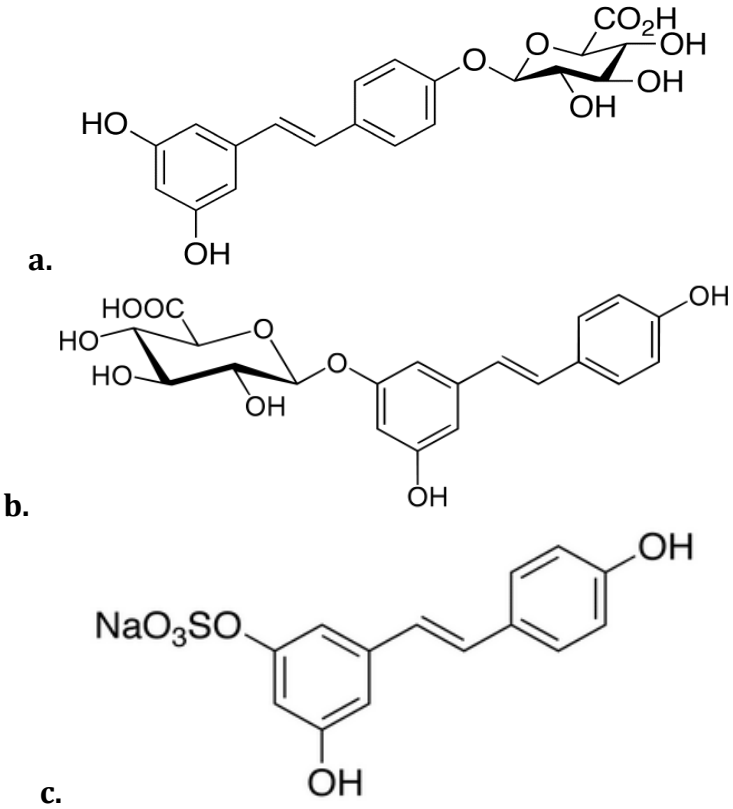


Figure 46 : Métabolites conjugués principaux du resvératrol : a. Resvératrol-4'-O-Dglucuronide, b. Resvératrol-3-O-Dglucuronide, c. Resvératrol-3-O-sulfate

c. Métabolisation par la flore intestinale

La flore intestinale est responsable de l'hydrogénation de la double liaison du resvératrol. Le métabolisme par les bactéries est peut-être plus important que pensé précédemment : les conjugués du dihydroresvératrol (**Figure 44**) pourraient compter pour 50% de la dose de resvératrol orale initiale, après métabolisation [95].

3.2.5. Elimination

Le resvératrol est éliminé des cellules via des pompes moléculaires de la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette), spécialement les protéines de type MDR1 (Multridrug resistant protein) dont la PgP (phosphoglycoprotéine) [97].
L'élimination du resvératrol total se fait majoritairement par le rein. On le retrouve à hauteur de 70 à 98% dans les urines et les fèces de 24h [81].
La demi-vie du resvératrol est approximativement de 9,2 +/- 0,6 heures [84][101].
La clairance semble diminuer avec des doses répétées : ce qui fait preuve d'un métabolisme saturable [81].

3.2.6. Concentration plasmatique du resvératrol

Plusieurs études ont été menées concernant la concentration plasmatique maximale de resvératrol. Les résultats sont exprimés dans le **Tableau 23.**

Modalité de prise	C_{max}	T_{max}	RSV versus RSV métabolisé
Dose orale unique de RSV de 25 mg [95]	<10 ng/mL <0,05 µM	0,5 à 2h	C_{max} de resvératrol total : 400-500 ng/ mL (1,8 µM-2 µM)
Prise orale de 0,5 g de resvératrol [84]	<0,32 µM		
Prises orales de 0,5, 1, 2,5 ou 5 g de transRSV	0,3 à 2,3 µM	0,8 à 1,5h	
Dose simple orale de 5g de transRSV			Concentrations plasmatiques de conjugués 2 à 8 fois supérieures à celles du RSV non métabolisé
Simple dose de 5g de RSV Dose de 5 g de RSV pendant 29j [81]	2,4 µM 4,24 µM		Pics de concentrations plasmatiques significativement plus hauts de transRSV et de resvératrol glucuronide
Doses répétées de transRSV de 1g/jour [80]			C_{max} de resvératrol-3-O-sulfate : 22 µM C_{max} de conjugués monoglucuronides typiques : 8 µM

Tableau 23 : Concentration plasmatique de resvératrol et de ses conjugués en fonction des modalités de prise

NB : Ces doses restent largement inférieures à celles qu'il faudrait pour obtenir des effets chimio protecteurs du resvératrol obtenus dans des expérimentations in vitro.
µM exprime une concentration un µmol/L. La masse moléculaire du resvératrol est de 228,24 g/mol [85].

D'après certaines études, les taux de resvératrol conjugué sont plus élevés que ceux de resvératrol non conjugué. D'autre part, des doses répétées entraineraient une augmentation des concentrations plasmatiques du resvératrol même si des études montrent que l'absorption du resvératrol est saturable.
Une prise répétée augmente le niveau de concentration plasmatique parente, mais attention cette augmentation ne se produit pas à toutes les doses testées.
Une étude montre que l'augmentation des doses (de 25 à 5.000 mg) entraine une augmentation linéaire des concentrations plasmatiques de resvératrol [95].

Selon une autre étude, il y a une extrême variabilité interindividuelle et non dose dépendante des paramètres pharmacocinétiques : pas de modification proportionnelle de Cmax et AUC en augmentant les doses [90].
Des études sur le resvératrol resVida® (défini en **3.5.2**) ont montré une élimination efficace par une rapide métabolisation et excrétion, sans augmentation des niveaux plasmatiques avec la concentration, indiquant qu'il n'y a pas d'accumulation du resvératrol dans le plasma [100].
Selon une autre étude sur la biodisponibilité, des doses répétées chroniques entraineraient une saturation du métabolisme avec augmentation des niveaux plasmatiques et tissulaires de resvératrol [95].
Remarque : Un pic plasmatique a été observé entre 10 et à 30 minutes puis entre 4 et 8h, indiquant une circulation entérohépatique.

Les données ci-dessus ne font pas preuve de consensus, à l'avenir il faudrait disposer d'un « resvératrol standard » afin de pouvoir conduire des études dessus.

3.2.7. Influence de la prise de nourriture sur le comportement du resvératrol dans l'organisme

Peu d'études ont été réalisées concernant l'influence de la nourriture, voici les différents résultats à l'heure actuelle :

- La biodisponibilité du transresvératrol n'est pas affectée si celui-ci est pris avec un repas (qu'il soit faible ou riche en graisses) ou à jeun [84].
- L'absorption du resvératrol est retardée mais non réduite en présence de nourriture dans l'estomac [103].
- On administre une dose unique de 400 mg de resvératrol après un repas standard riche en lipides ou après 8h de jeun.

Au final, il y a une très grande variabilité interindividuelle dans les paramètres pharmacocinétiques du trans-resvératrol : son t_{max} après une administration orale unique de 400 mg était significativement retardé par la présence de nourriture. Cependant, l'absorption, reflétée par l'AUC, n'était pas affectée de manière significative. En conclusion, le resvératrol peut être administré au cours du repas ou non.

	À jeun	Repas
C_{max} (ng/mL)	47,3 (63,5)	42,2 (86,6)
T_{max} (h)	**0,5** (0,25 – 4)	**2** (0,25 – 16)
AUC à l'infini (ng.h/mL)	**128** (51,3)	**131** (46,7)
$t_{1/2}$ (h)	5,9 (42,3)	5,6 (41,4)
Clairance (L/h)	4249 (65,3)	3813 (50,7)

Figure 47 : Paramètres pharmacocinétiques du transresvératrol à jeun ou avec un repas [103]

NB : L'étude a été réalisée sur un petit effectif de 24 personnes. On retrouve entre parenthèses les coefficients de variation (rapports entre l'écart type et la moyenne) pour C_{max}, AUC, $t_{1/2}$ et la clairance, l'étendue de valeurs pour le T_{max}.

- La biodisponibilité est réduite par le taux de graisse dans l'alimentation mais pas par l'administration couplée de quercétine ou d'éthanol.
- Pour une administration de 2 g 2 fois/jour, l'absorption est retardée et diminuée avec un petit déjeuner riche en graisses. L'absorption du resvératrol sous forme de vin rouge n'était pas réduite avec un repas par rapport à une prise à jeun [81].

3.2.8. Conclusion sur la pharmacocinétique du resvératrol

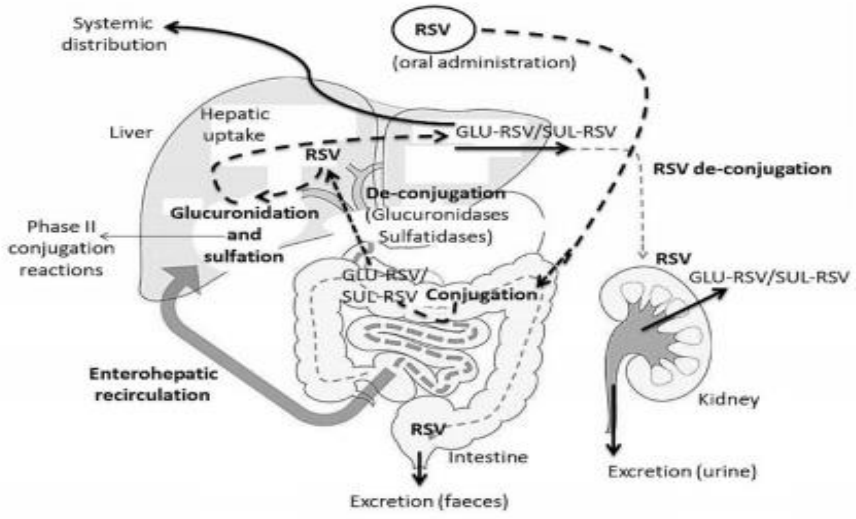


Figure 48 : Métabolisme simplifié du resvératrol [104]

Le resvératrol est relativement bien absorbé (à hauteur de 75%) mais sa biodisponibilité est très faible. En effet, il est vite conjugué au niveau hépatique ou intestinal principalement en ses métabolites : glucuronides, sulfate et dihydroresvératrol (composé hydrogéné par la flore bactérienne intestinale).

Il subit une circulation entérohépatique (transformation dans le foie puis réabsorption dans la muqueuse digestive sous forme d'acide biliaire puis élimination voire réabsorption dans le foie…)

On retrouvera surtout les conjugués glucuronide et sulfate dans la circulation sanguine (**Figure 48**) dont les effets potentiels sont en voie de recherche.

Ceux-ci pourront être dé conjugués au niveau périphérique pour redonner du resvératrol qui pourra aller agir sur ses cibles ou être éliminé par voie urinaire principalement.

L'élimination du resvératrol et de ses métabolites se fait par voie urinaire et fécale.

Concernant les paramètres pharmacocinétiques, les données sont différentes selon les études et les modalités d'administration mais on peut retenir que la C_{max} est de l'ordre de quelques µM et le T_{max} est en moyenne d'une heure.

L'administration de doses plus élevées ou de doses répétées semblerait augmenter la concentration plasmatique, mais on ne peut pas en tirer de conclusion.

Bien que la prise de nourriture simultanée à la prise de resvératrol retarde son absorption, celle-ci se fait quand même et l'AUC est similaire, donc la prise de nourriture n'influence pas la biodisponibilité du resvératrol. Dans certaines études, la prise de graisse serait responsable d'une diminution de la biodisponibilité du resvératrol, mais la co administration d'éthanol (donc par exemple consommation de resvératrol dans le vin rouge) atténuerait cet effet.

L'information concernant la biodisponibilité du resvératrol est très importante car *in vitro* les cellules sont exposées à des concentrations jusqu'à 100 fois supérieures aux pics plasmatiques observés chez les humains et dans des modèles humains.

Les cellules entourant le tractus digestif sont exposées au resvératrol non métabolisé alors que les autres tissus sont exposés aux métabolites du resvératrol et peu de données sont disponibles concernant les métabolites du resvératrol.
Si certains tissus sont capables de reconvertir les métabolites en resvératrol, les conjugués stables pourraient servir de réserve dans le corps à partir de laquelle le resvératrol pourrait être régénéré [80].

Voyons désormais quelles sont les cibles et quels sont les potentiels effets bénéfiques du resvératrol.

3.3. Effets du resvératrol

De nombreuses activités biologiques ont été rapportées pour le resvératrol dans des études *in vivo* et *in vitro*. Celui-ci a montré des propriétés prometteuses dans la prévention et le traitement de nombreuses maladies chroniques incluant les maladies cardiovasculaires, pulmonaires, neuro dégénératives, le diabète, l'obésité, la DMLA, l'arthrose, les cancers et même sur le processus de vieillissement. La structure chimique du resvératrol lui permet d'interagir avec plusieurs récepteurs, kinases et autres enzymes [104]. Le resvératrol est un composé aux effets sur de nombreuses cibles représentées en **Figure 49** : ses activités biologiques peuvent être dépendantes d'activités simultanées sur des cibles moléculaires multiples.

C'est une molécule très étudiée qui aurait divers mécanismes d'action : modulation de la prolifération cellulaire et de l'apoptose, modulation de l'angiogenèse, inhibition des métastases, suppression de l'adipogénèse, stimulation de la lipolyse des adipocytes, stimulation de l'ostéogénèse, modulation de l'activité mitochondriale, suppression de l'inflammation, modulation des dommages à l'ADN, modulation du métabolisme des xénobiotiques, activité estrogène/anti estrogène… [105]

Les effets principaux ainsi que certaines cibles seront décrits par la suite.
Cette partie n'est pas exhaustive que ce soit pour les effets potentiels du resvératrol et ses cibles cellulaires. Par la suite, je ne citerai que celles qui reviennent souvent dans la littérature.

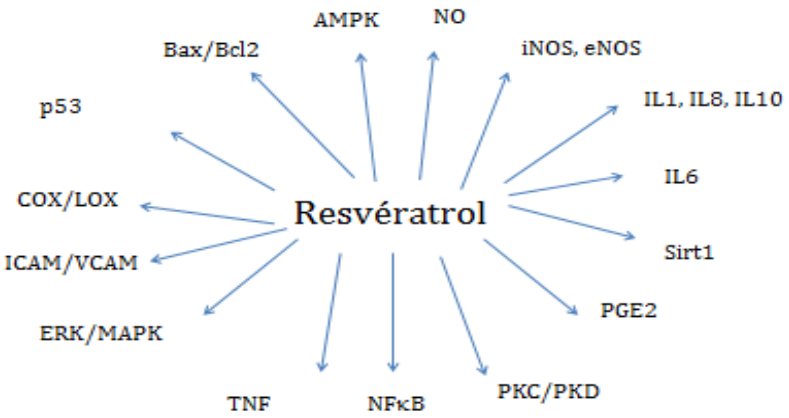


Figure 49 : Les cibles moléculaires du resvératrol [106]

AMPK : *Adénosine Monophosphate activated protein kinase*, **NO** (nitric oxide) : monoxyde d'azote, **iNOS** : *inductible nitric oxide synthase*, **eNOS** : *endothelial nitric oxide synthase*, **IL** : interleukine, **SIRT** : *silent information regulator,* **PGE2** : Prostaglandine E2, **PKC** : Protéine kinase C, **PKD** : Protéine kinase D, **NFκB** : *nuclear factor-kappa B*, **TNF** : *Tumor Necrosis Factor*, **ERK** : *extracellular signal regulated kinase*, **MAPK** : *Mitogen activated protein kinase*, **ICAM** : *intercellular adhesion molecule* , **VCAM** : *vascular cell adhesion molecule*, **COX** : cyclooxygénase, **LOX** : lipoxygénase, **Bax** : *BCL associated X protein* , **Bcl2** : *B cell lymphoma.*

Le **Tableau 24** résume les effets du resvératrol ainsi que les mécanismes d'action correspondants.

Effet	Mécanismes d'action du resvératrol
Antiâge	Active l'expression de SIRT1 « gène de longévité »
Anti cancer	Agent chimio préventif et chimio thérapeutique Déclenche l'apoptose Inhibition de NFκB, COX1, COX2. Diminution de la formation de ROS (*reactive oxygen species*) Diminution des médiateurs pro inflammatoires IL6, TNFα, CRP Entraîne la différentiation cellulaire Action sur la réponse immunitaire Action sur les facteurs de transcription Action sur la transformation de xénobiotiques
Lutte contre les maladies neuro dégénératives	Action sur les fonctions motrices et cognitives Action sur les niveaux de peptide amyloïde bêta
Anti-inflammatoire	Inhibition des COX1 et COX2 Diminution des cytokines pro inflammatoires Action via les miARN
Antioxydant	Capteur potentiel de radicaux libres Inhibition de l'oxydation des lipides
Cardio protecteur	Actions anti oxydante, anti-inflammatoire, vasodilatatrice : Migration et prolifération des cellules musculaires lisses Augmentation du FMD Diminution de l'agrégation plaquettaire Augmentation du NO(nitric oxyde) Diminution de la formation de ROS (reactive oxygen species) Inhibition de TNFα Inhibition de l'oxydation du LDL-cholestérol Régulation des MAPK
Lutte contre le diabète	Homéostasie glucidique Diminution de la résistance à l'insuline Augmentation de la sensibilité à l'insuline
Régulation immunitaire	Modulation des cellules « natural killer » Différentiation des cellules CD4 et CD8 productrices de cytokines

Tableau 24 : Tableau récapitulatif des effets principaux du resvératrol sur la santé [60] [81] [104] [107]

3.3.1. Effets antiâge ou impact sur la longévité

Les sirtuines constituent une classe d'enzymes, la classe III des histones désacétylases. Ce sont des enzymes catalysant la perte du groupement acétyl sur la queue N terminale d'une histone, elles ont un rôle important dans la régulation de l'expression des gènes.
Il y a 7 sirtuines humaines et la sirtuine 1 désactiverait la protéine p53 (impliquée dans l'apoptose) et aurait un rôle dans l'amélioration de la sensibilité à l'insuline.
SIRT1 (*silent information regulator 1*), gène codant pour la sirtuine 1, est appelé « gène de longévité ».

Le resvératrol est le composé naturel le plus puissant capable d'activer le gène *SIRT1* et le mécanisme correspondant montre des propriétés similaires à celui de la restriction calorique.
Le resvératrol augmenterait l'espérance de vie de plus de 60 % en stimulant les sirtuines des organismes suivants : *Saccharomyces cerevisiae*, *Caenorhabditis elegans*, et *Drosophila* [108].

Dans une étude chez les souris, les régimes hyper caloriques (60 % de calories venant de graisses) ont induit une obésité, entrainant une réponse inflammatoire et des comorbidités, telles que le diabète et l'athérosclérose, ce qui a diminué l'espérance de vie chez les souris âgées d'un an.
Mais le traitement de ces souris par du resvératrol (22,4 mg/kg/j) (*NB : beaucoup plus que la « prise journalière recommandée » de 7,5 mg/kg/j*) (voir **3.4.1.b**) a allongé leur espérance de vie en induisant les SIRT1 de manière similaire à la restriction calorique chez l'animal [106].

La mélatonine (impliquée dans la régulation des rythmes circadiens) active aussi la voie des sirtuines. Le fait qu'elle soit présente avec le resvératrol dans différents aliments du régime méditerranéen, met en valeur des possibles effets synergiques et suggère l'utilisation d'aliments contenant les deux pour promouvoir la santé et la longévité [108].

3.3.2. Effets sur le cancer

En raison de ses propriétés anti oxydantes et anti-inflammatoires, le resvératrol a été étudié comme un supplément anticancéreux [109]. Il pourrait prévenir la carcinogénèse chez les souris [104].

L'apoptose est une forme régulée de mort cellulaire, c'est un processus complexe impliquant la participation active des cellules affectées dans une cascade d'autodestruction. L'inhibition de l'apoptose mène à une prolifération cellulaire incontrôlée entrainant des cancers et désordres auto-immuns. L'apoptose est une source de défense importante envers le cancer.

NB : l'apoptose est parfois bénéfique pour éliminer des cellules endommagées par exemple. Mais dans certains cas, une apoptose exagérée n'est pas souhaitée, les cellules ne doivent pas toutes dégénérer. C'est pour cela que le mécanisme doit être régulé et que la voie de p53 *est régulée de manière complexe. Il y a activation ou inhibition de cette voie en fonction de l'environnement. Les* SIRT *inhibent* p53 *donc ont un effet anti apoptotique.*

	Effet	Effet du resvératrol
p53	Protéine régulatrice de fonctions cellulaires : réparation ADN et/ou apoptose des cellules endommagées	Activation de *p53* donc rôle pro apoptotique
Bcl2	Protéine anti-apoptotique	Inhibition de Bcl2 : rôle pro apoptotique
Bax	Protéine pro apoptotique	Activation de Bax : rôle pro apoptotique

Tableau 25 : Molécules impliquées dans l'apoptose et action du resvératrol

La résistance à l'apoptose se fait via une surexpression des protéines anti apoptotiques telles que Bcl2 et une sous expression ou mutation des protéines pro apoptotiques telles que Bax. L'expression de *Bcl2* (*B cell Lymphoma*) et de *Bax* (*BCL associated X protein*) est régulée par le gène suppresseur de tumeur *p53*. Une surexpression de *Bcl2* entraîne aussi une surexpression de *COX2*.

Le resvératrol a montré avoir les effets suivants :

- Induction de l'expression du gène suppresseur de tumeur ***p53,***
- Augmentation de l'expression de ***Bax*** : activité pro apoptotique,
- Inhibition de ***Bcl2*** : diminution de l'activité anti apoptotique.

Ces effets ci-dessus sont cités dans le **Tableau 25.**

- Inhibition de la prolifération cellulaire et induction de l'apoptose : son absorption par le biais de lipides circulants induit le recrutement de récepteurs de mort au niveau des micros domaines membranaires des lipides circulants, ce qui déclenche l'apoptose. Cependant, ces effets de mort cellulaire dépendent du contexte cellulaire [97],
- Limite l'activation des pro carcinogènes : Certains composés ne sont pas carcinogènes jusqu'à ce qu'ils soient métabolisés dans le corps par des enzymes de biotransformation de phase I. Le resvératrol inhibe l'expression et l'activité de certains cytochromes,
- Augmentation de l'activité des enzymes de phase II permettant l'excrétion de toxiques potentiels ou de composés carcinogènes [80],
- Contrôle de l'expression des miARN qui sont au carrefour de l'inflammation, du cancer, de la différentiation cellulaire et de l'homéostasie. (voir **3.3.4**) [97],
- Inhibition des ***COX1*** et ***COX2***.

Le cancer et l'inflammation sont fortement reliés, et parmi les enzymes qui synthétisent des médiateurs pro inflammatoires à partir de l'acide arachidonique on retrouve les cyclo oxygénases et les lipo oxygénases (COX et LOX). Différentes études montrent que

le resvératrol peut inhiber la 5-lipooxygenase et les cyclo oxygénases. La synthèse de molécules pro inflammatoires par COX et LOX est une étape importante pour l'initiation de la tumorigénèse. Ainsi, les effets inhibiteurs du resvératrol sur l'activité catalytique de COX/LOX sont hautement significatifs en prévention des cancers [97].

- Inhibition de l'activation de **NFκB** (facteur de transcription inductible fortement relié aux réponses inflammatoire et immune) induite par TNFα [104].
- Diminution de la formation de ROS [106].
- Inhibition des **tyrosines kinases et des sérine/thréonines kinases** (elles interviennent dans la régulation de la prolifération cellulaire). L'inhibition de la PKC (protéine kinase C, sérine/thréonine kinase) par le resvératrol est reliée à l'inhibition de la croissance et l'induction de l'apoptose dans différents modèles de cancer cellulaire, incluant les cellules du cancer gastrique et de la prostate. L'inhibition du resvératrol des activités des récepteurs tyrosine kinase et des Src kinases peuvent être significatives de son activité anti tumorale.

À une concentration de 100 µM, le resvératrol a montré un effet chimio préventif et cytostatique, en bloquant les étapes de la carcinogénèse : initiation, promotion, progression [104].

Le resvératrol a notamment un effet protecteur des **cancers de la peau** en agissant sur l'inhibition des radicaux libres à l'origine des dommages de l'ADN et du stress oxydatif et en inhibant des voies de signalisation responsables de l'inflammation, la prolifération et la transformation [104].

3.3.3. Effets sur les maladies neuro dégénératives

Depuis qu'on a montré qu'une prise modérée de vin rouge diminuait le risque de maladie d'Alzheimer, un effet neuroprotecteur a été proposé pour le resvératrol. Une étude a été réalisée pour élucider des effets possibles du resvératrol sur la neurotoxicité induite par le peptide β-amyloïde (principal constituant des plaques séniles retrouvées sans les troubles neuro dégénératifs tels que la maladie d'Alzheimer).
Le resvératrol maintient une viabilité cellulaire et exerce une action anti-oxydante en stimulant le glutathion, capteur de radicaux libres [110].

3.3.4. Effets sur l'inflammation

Plusieurs pathologies incluant l'athérosclérose, le diabète, l'obésité, l'arthrose, la DMLA, le cancer, la démyélinisation ont été reliées directement ou indirectement à l'inflammation chronique. Les conséquences d'un AVC ou d'un traumatisme crânien peuvent être empirées par le développement d'un environnement inflammatoire.

Les pathologies citées devenant souvent chroniques, il est hautement désirable de développer de nouveaux composés pharmaceutiques qui auraient des activités anti-inflammatoires comparables à celles des AINS, mais avec les effets indésirables en

moins. Le resvératrol peut être une molécule prometteuse pour laquelle peu d'effets indésirables ont été établis.

Voyons comment le resvératrol exerce son action anti inflammatoire :

- *Par la voie de l'acide arachidonique*

L'acide arachidonique est au cœur de l'inflammation en tant que substrat de différentes enzymes (**Tableau 26**).

Enzyme	Métabolites	Effet
COX1 : Cyclooxygénase 1	TXA2 Prostaglandines	Agrégation plaquettaire Vasoconstriction Cyto protection gastrique Vasodilatation rénale
COX2 : Cyclooxygénase 2	Prostaglandines PGI2 : prostacycline	Anti agrégation Inflammation Vasodilatation rénale
LOX : 5-Lipoxygénase	Leucotriènes	Bronchoconstriction Augmentation de la perméabilité vasculaire

Tableau 26 : Les voies de l'acide arachidonique

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont des inhibiteurs compétitifs réversibles des COX. Ils inhibent la COX2 et éventuellement la COX1. Plus ils sont sélectifs de la COX2, moins il y aura d'effets indésirables gastriques.

Le resvératrol se lie aux sites actifs de la COX1 en empêchant sa liaison à l'acide arachidonique et inhibe sa catalyse. Il se lie à la COX2 également. Le resvératrol peut également inhiber la voie des LOX [97].

- *Par la modulation de l'expression de cytokines* (**Figure 50**)

Le resvératrol diminue les niveaux d'ARNm de IL-1β, IL-6, IL-8, TNF-α (cytokines pro inflammatoires). À l'inverse, il permet l'augmentation de l'expression de l'IL10 anti-inflammatoire [97].

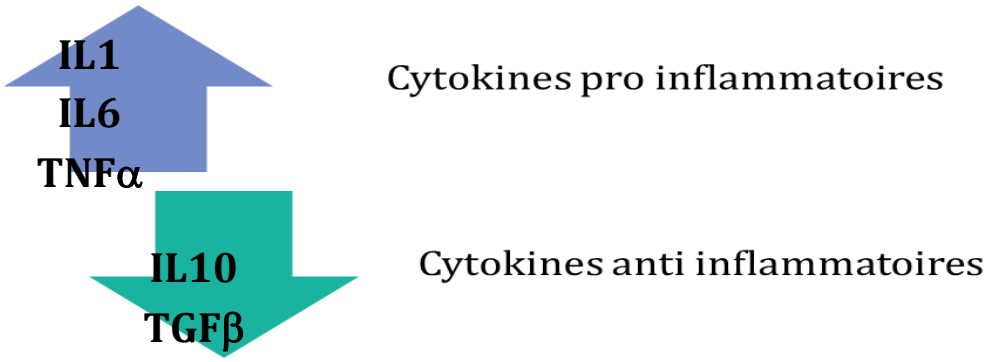


Figure 50 : Principales cytokines impliquées dans l'inflammation

Figure non exhaustive, seules les cytokines citées par la suite sont représentées.

- *Par l'action sur les miARN*

Les miARN sont retrouvés dans de nombreux organismes : plantes, animaux et virus. Plus de 1.500 miARNs ont été retrouvés chez les humains, ils contrôlent surtout la traduction des ARNm et la stabilité. Ces molécules ont un impact sur tous les aspects de l'homéostasie et la dysrégulation cellulaire (développement, différentiation, cancer, immunité) et régulent de nombreuses voies de signalisation. La plupart des miARN peuvent être classés comme suppresseurs de tumeurs ou oncogènes, cela dépend du contexte cellulaire [97].

En 2010, les chercheurs de l'INSERM ont montré que le resvératrol jouait un rôle important au niveau de l'inflammation en modulant l'expression de 2 microARN : le miR-663 et le miR-155. Cette régulation entraîne une série de réactions en chaîne qui aboutit au contrôle de l'expression de gènes inflammatoires impliquées dans la production de prostaglandines ou les réponses inflammatoires aux LPS (lipo polysaccharides bactériens).

D'autre part, il y aurait une implication du resvératrol dans la modulation des microARN codant pour le TGFβ ? Cela ferait de lui un adjuvant de traitement anticancéreux. En 2015, une étude montre que bien qu'aucun lien mécanistique entre un miARN en particulier et le resvératrol n'ait été identifié, les effets du resvératrol dépendent au moins en partie de la modification de l'expression d'une variété de miARN qui peuvent être anti-inflammatoires (miR-663), pro inflammatoires (miR-155), suppresseurs de tumeurs (miR-663) ou oncogènes (miR-21) [88].

L'action du resvératrol sur la DMLA et l'arthrose proviendrait de son action anti-inflammatoire.

- **Impact sur la DMLA**

Le resvératrol pourrait prévenir la pathogénèse de la forme humide de la DMLA en diminuant l'inflammation, la sécrétion d'IL-6 donc en maintenant un bas niveau de chimio attraction des neutrophiles, ce qui prévient la néo vascularisation de la rétine VEGF dépendante [97].
De plus, le resvératrol régule le VEGF (vascular endothelial growth factor) impliqué dans l'angiogenèse (mécanisme de création de nouveaux vaisseaux).

- **Impact sur l'arthrose**

Sur des cultures de chondrocytes (cellules du cartilage) de lapin, un effet inhibiteur du resvératrol sur la sécrétion d'interleukines pro inflammatoires (IL6 et IL8) a été montré [97].

3.3.5. Effets antioxydants

L'oxydation est un mécanisme par lequel des électrons sont retirés d'une molécule. On obtient ainsi des radicaux libres (ROS : reactive oxygene species) qui sont des molécules très réactives. Elles endommagent protéines, lipides et glucides et sont à l'origine du vieillissement cellulaire.
Les enzymes anti oxydantes sont des enzymes qui transforment ces radicaux libres en produits aréactifs (eau, oxygène…) et ainsi évitent les dégâts cellulaires. On retrouve parmi elles la SOD (superoxyde dismutase), les catalases, la glutathion peroxidase…
Le NO est protecteur et vasodilatateur mais peut être dangereux à trop hautes doses (formation de radicaux libres dangereux).

Les études concernant les effets anti oxydants du resvératrol sont très nombreuses donc peu consensuelles.

In vitro, le resvératrol :

- neutralise les radicaux libres et autres oxydants,
- inhibe l'oxydation du LDL-cholestérol,
- induit les enzymes anti oxydantes (SOD (superoxyde dismutase) et autres).

Cependant, *in vivo*, l'évidence pour laquelle le resvératrol est un important antioxydant est faible. De plus, la consommation orale de resvératrol emmène à des taux circulants et intracellulaires beaucoup plus faibles que ceux d'importants antioxydants connus (vitamine C, vitamine E, glutathion…). De plus, l'activité antioxydante des métabolites du resvératrol est peut-être plus faible que celle du resvératrol [80].

Une étude montre qu'il n'y pas d'effet antioxydant *in vitro* mais *in vivo* :

- augmentation de la synthèse de NO (*nitric oxyde*),
- augmentation de la iNOS (*inductible nitric oxydase synthase),*
- augmentation de l'expression de GLUT4 (*glucose transporter type 4*),
- diminution de l'expression de l'endothéline,
- maintien des taux d'enzymes anti oxydantes : glutathion peroxidase, glutathion S transférase et réductase,
- diminution de l'oxydation du LDL-cholestérol [106].

En 2015, après administration orale, le resvératrol a montré avoir les propriétés anti oxydantes suivantes à une concentration de 10 µM :

- capteur de radicaux libres,
- modulation du métabolisme lipidique,
- protection du LDL-cholestérol de l'oxydation,
- inhibition de l'activité plaquettaire et de l'agrégation [104],
- diminution du stress oxydatif et atténuation de l'inflammation.

3.3.6. Effets cardio protecteurs

Le resvératrol aurait un impact majeur sur les maladies cardiovasculaires à travers différents mécanismes en jouant sur certaines étapes de l'athérosclérose (**Figure 51**). L'athérosclérose est à l'origine de la plupart des maladies cardiovasculaires.

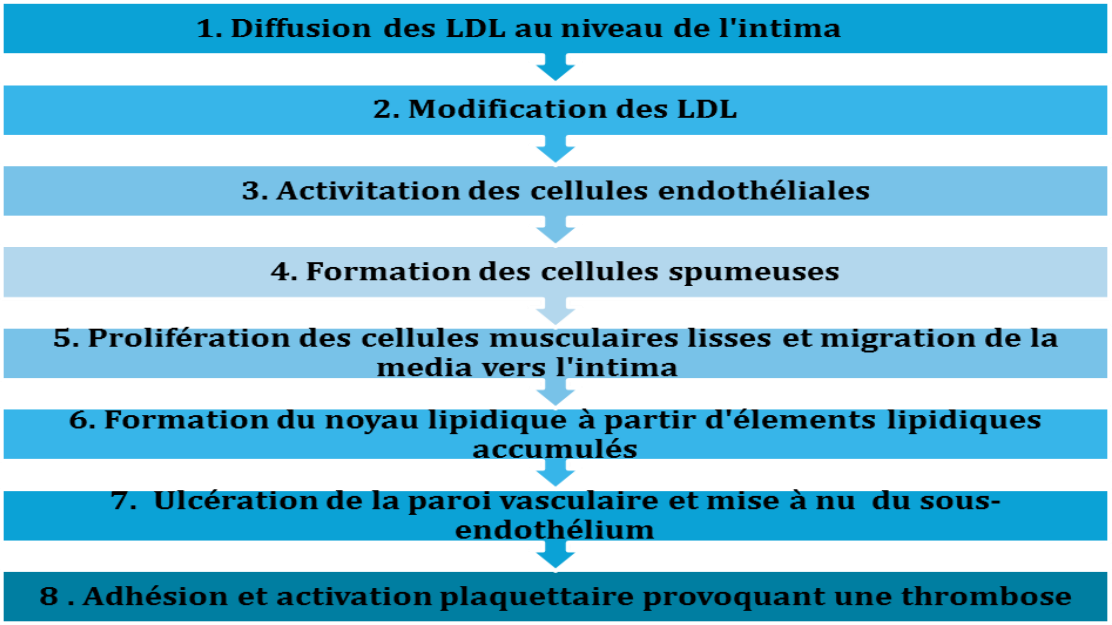


Figure 51 : Les différentes étapes de l'athérosclérose [5]

1. *Diffusion du LDL-cholestérol au niveau de l'intima* :

Cette diffusion du « mauvais cholestérol » dépend de la concentration en LDL cholestérol dans le sang, elle se fait selon un mécanisme de diffusion passive. Elle dépend aussi de la perméabilité endothéliale.

2. *Modification des LDL*

Physiologiquement, les LDL sont dégradés et éliminés par les récepteurs aux LDL.
Quand il y a un excès de cholestérol, le processus de catabolisme est dépassé, il y a initiation du processus d'oxydation, et les LDL sont éliminés par les récepteurs « scavengers ».
Le resvératrol agit en diminuant l'oxydation du LDL-cholestérol.

3. *Activation des cellules endothéliales*

À l'état physiologique, l'endothélium a des propriétés anti-inflammatoires, anti thrombotiques, anti oxydantes.
En réponse à différentes contraintes (LDL cholestérol, nicotine, élévation de la pression artérielle), les cellules endothéliales vont être activées et sécréter des cytokines. Il va y avoir perte de la production de NO.
Les cellules endothéliales vont exprimer des molécules de surface (VCAM-1(*vascular cell adhesion molecule 1*) et ICAM-1(*intracellular adhesion molecule*) qui seront responsables de l'attachement et la migration des leucocytes à travers l'endothélium. Elles vont aussi sécréter des messagers solubles (MCP1 (*monocyte chemotactic protein 1*), M-CSF(*monocyte colony stimulating factor*)) responsables du recrutement et de l'activation

des leucocytes. Donc les monocytes sont recrutés, activés et vont se différencier en macrophages sous l'influence de M-CSF.
Le resvératrol inhibe l'expression de VCAM-1 et ICAM-1, il augmente la production de NO via stimulation de la NO synthase endothéliale (eNOS).

4. *Formation des cellules spumeuses*

L'internalisation des LDL oxydés par les macrophages va entrainer la formation de cellules spumeuses. Celles-ci vont sécréter des molécules solubles : IL1, IL6, TNFα, M-CSF, MCP-1, ce qui va amplifier le recrutement des leucocytes.
Le resvératrol inhibe la sécrétion d'IL1, IL6, TNFα.

5. *Prolifération des cellules musculaires lisses et migration de la media vers l'intima*

La sécrétion de PDGF (platelet derived growth factor) par les cellules spumeuses et les macrophages va entrainer ce phénomène. La sécrétion de MMP (métallo protéinase matricielle, enzyme de dégradation de la matrice extra cellulaire) va avoir une répercussion sur la stabilité de la plaque.

6. *Formation du noyau lipidique à partir d'éléments lipidiques accumulés*

Les LDL oxydés aboutissent à la formation de noyaux lipidiques (ils sont cytotoxiques donc entrainent la mort des cellules spumeuses). Les cellules musculaires lisses (CML) migrent et viennent recouvrir le noyau lipidique : c'est la chape fibreuse autour de la plaque. Ensuite, la plaque est stable ou instable suivant sa composition, ce qui pourra entrainer différentes conséquences.

7. *Ulcération de la paroi vasculaire et mise à nu du sous-endothélium*

Cette étape se fait sous l'influence de cytokines, collagénases, facteurs infectieux, contraintes mécaniques…
Le resvératrol agit sur la sécrétion de diverses cytokines.

8. *Adhésion et activation plaquettaire entrainant une thrombose*

Le resvératrol inhibe la formation de TXA2 (thromboxane A2) et active la PKC (protéine kinase C) donc inhibe l'agrégation plaquettaire [106]**.**

Une autre cible majeure du resvératrol est la famille des MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) incluant les kinases régulées par les signaux extracellulaires (Erk1, Erk2) et les kinases activées par le stress (JNK1/1 (*c-Jun NH2-terminal Kinase*) et p38 MAPK).
Le resvératrol à une concentration de 30-50 µM inhibe l'activité enzymatique de Erk1/2 induite par l'endothéline 1 et la phosphorylation de Erk1/2, JNK et p38 MAPK dans les cellules musculaires lisses des artères coronaires, ce qui suggère un mécanisme bénéfique cardiovasculaire du resvératrol. Il inhiberait la prolifération cellulaire induite par l'angiotensine II (vasoconstriction) et l'expression du gène de l'endothéline 1 (effet vasoconstricteur et stimulant de la prolifération cellulaire), ce qui entrainerait la

perturbation de la voie des ERK (*extracellular signal regulated kinase*) et donc de la prolifération cellulaire des cellules impliquées dans l'athérome [45] [111].

3.3.7. Effets sur le diabète

Le resvératrol est responsable de la phosphorylation de l'AMPK, ce qui va jouer sur plusieurs mécanismes impliqués dans le diabète :

- Amélioration de la sensibilité à l'insuline (l'amélioration de la sensibilité à l'insuline due à un traitement à long terme avec du resvératrol chez les souris a été associée à une phosphorylation de l'AMPK),
- Augmentation de l'expression de GLUT4 (glucose transporter type 4) responsable du transport du glucose au muscle et tissu adipeux) [106] (le resvératrol stimulerait le transport du glucose dans les myotubes via l'activation de l'AMPK).

Des essais cliniques humains ont été réalisés avec les résultats suivants [104] :

- Amélioration du contrôle glycémique chez les diabétiques de type 2 avec 250 mg chez 72 volontaires,
- Diminution de la résistance à l'insuline, du métabolisme glucidique et lipidique.

3.3.8. Effets sur les œstrogènes ?

La structure chimique du resvératrol est similaire à celle du diéthystilbestrol (agoniste synthétique des œstrogènes) (**Figure 52**). On retrouve en commun deux cycles aromatiques séparés via deux carbones reliés par une double liaison.

Cette structure semblable suggère que le resvératrol puisse agir comme un agoniste aux œstrogènes. *In vitro*, sur cultures cellulaires, le resvératrol agissait à la fois comme agoniste et antagoniste aux œstrogènes. Cela dépendait de nombreux facteurs : type cellulaire, isoforme du récepteur et la présence d'estrogène endogène.

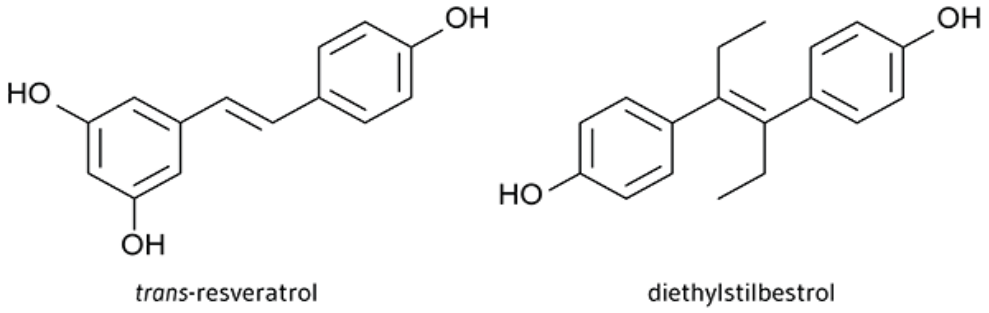


Figure 52 : Structures du trans-resvératrol et du diéthylstilbestrol

3.4. Points critiques

3.4.1. Effets indésirables

a. Décrits dans les études :

	Type d'étude/population	Modalité d'administration du resvératrol	Effets indésirables
Modèles animaux	Chez les rats	Administration orale quotidienne de doses jusqu'à 700 mg/kg de poids corporel pendant 90 jours	Pas d'effets indésirables apparents
	Etudes de toxicité chez des modèles animaux	Le niveau pour lequel pas d'effets indésirables n'ont été détectés : - 200 mg/kg/jour chez le rat - 600 mg/kg/jour chez le chien	
Modèles humains	Essai	Trans resvératrol oral à une dose simple de 5.000 mg administrée chez 10 personnes	Pas d'effets indésirables sérieux
	Etude de suivi	Plus de 1.000 mg de resvératrol/jour 29 jours consécutifs	Légers à modérés effets indésirables gastro-intestinaux : douleur abdominale, nausée, flatulence, diarrhée
	Etude non en aveugle non contrôlée	2.000 mg 2 fois/jour sur 2 périodes de 8 jours 8 personnes	Diarrhée légère chez 6 des 8 individus

Tableau 27 : Effets indésirables du resvératrol rapportés dans les études [60] [80]

b. « NOAEL » et prise journalière acceptable

En 2011, Le « NOAEL » (niveau maximal pour lequel on n'observe aucun effet indésirable) est de 300 mg/kg 2 fois/jour dans des études de toxicité reproductive chez le rat, de 750 mg/kg 2 fois/jour pour la toxicité maternelle et le développement embryo-fœtal. Pas de données valides concernant la toxicité d'une prise chronique de resvératrol sont disponibles chez les sujets humains.

Des études sur le resVida® (défini en **3.5.2**) ont montré que le trans resvératrol était une substance de faible toxicité orale. Basé sur le « NOAEL » de 750 mg/kg/jour, une prise journalière acceptable dans l'alimentation a été définie à 450 mg/jour (soit 7,5 mg/kg/jour pour une personne de 60 kg) , ce qui laisse une marge assez élevée…[105][112].

L'autorité de sécurité alimentaire d'Irlande (FSAI) autorise une prise de resvératrol resVida ® commercialisé dans des compléments alimentaires de 450 mg/jour [113].

c. Effets indésirables post-commercialisation : rapport de la nutrivigilance

« Nous avons 111 déclarations d'effets indésirables concernant la consommation de **produits contenant du resvératrol.**
Seulement 5 sont suffisamment documentées pour conclure quant à l'imputabilité :
- 2 pancréatites aiguës (imputabilités possible et douteuse)
- 1 cytolyse hépatique (imputabilité possible)
- 1 néphropathie interstitielle aiguë (imputabilité vraisemblable)
- 1 érythrodermie exfoliatrice sévère (imputabilité possible)».

Nutrivigilance au 9 mars 2016 (pas de nouvelles déclarations au 17 octobre 2016)

d. Opinion du groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies en 2016

Une opinion sur la sécurité du trans-resvératrol synthétique comme aliment avec une pureté ≥ 99% a été demandée au groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies suite à une demande de la commission européenne. Les candidats ont l'intention de commercialiser sous forme de complément alimentaire en comprimé ou gélule à des doses journalières allant jusqu'à 150 mg/jour. Le groupe considère que le resvératrol n'a pas de rôle significativement nutritionnel dans l'alimentation humaine et que la consommation de ce complément n'est pas nutritionnellement désavantageuse.
En accord avec l'opinion des scientifiques de l'EFSA sur les stratégies de test de génotoxicité, les essais de génotoxicité négatifs *in vivo* sont suffisants pour exclure les données basées sur les tests positifs d'anomalies chromosomiques *in vitro.*
Une avancée sur la réduction du poids corporel est observée régulièrement dans des études animales. Le groupe conclut qu'un niveau de prise intentionnel de 150 mg/jour pour les adultes n'est pas signe d'inquiétude.
Des diarrhées et autres symptômes gastro-intestinaux sont reportés dans des études interventionnelles non contrôlées à des doses de 1 g de resvératrol/jour ou plus.
Le transresvératrol sulfate peut inhiber les cytochromes chez les humains et peut interagir avec les médicaments qui sont principalement métabolisés par les cytochromes CYP2C9.
En conclusion, le trans-resvératrol synthétique est sécuritaire en respectant les conditions d'utilisation proposées [114].

3.4.2. Interactions médicamenteuses

On a vu que le resvératrol était métabolisé par les enzymes de phase I et de phase II de détoxification, il agit aussi sur ces mêmes enzymes en les inhibant et/ou les induisant. Ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses si des médicaments sont pris de manière concomitante.
Le resvératrol peut interagir avec divers cytochromes, surtout si pris à hautes doses.
Des interactions intestinales en plus des interactions systémiques via les cytochromes doivent être prises en compte. Il peut y avoir potentiellement une réduction du premier passage hépatique entraînant une exposition systémique supérieure de certains substrats des cytochromes co administrés.

Ainsi, les patients qui prennent des fortes doses de ce complément alimentaire avec d'autres médicaments peuvent subir des interactions médicamenteuses cliniquement significatives [85].

a. Interactions pharmacocinétiques : impact sur les médicaments métabolisés par les cytochromes p450

De manière plus spécifique, voyons l'impact du resvératrol sur la grande famille des cytochromes P450 (enzymes de biotransformation de phase I impliquées dans le métabolisme d'un large panel d'agents thérapeutiques).

In vitro et chez des volontaires sains, le resvératrol inhiberait le CYP3A4 (l'isoforme le plus abondant de cette grande famille). Il inhibe aussi le CYP2D6 et le CYP2C9. Donc attention aux interactions qui entrainent une augmentation de la biodisponibilité et donc un risque d'augmentation de la toxicité des médicaments métabolisés par ces cytochromes.

Le resvératrol serait un faible inducteur du CYP1A2, donc pourrait interférer avec le médicament en augmentant sa clairance, entrainant une diminution de la concentration de médicament circulant en dessous de son niveau thérapeutique.

Le resvératrol inhiberait les cytochromes CYP1A1 et CYP3A/2, mais ce sont des enzymes hépatiques activatrices de carcinogènes, d'où une réduction de l'exposition des cellules aux carcinogènes (mécanisme cité dans le **3.3.2**) Ce sont des CYP peu impliqués dans le métabolisme des médicaments donc peu de risque d'interactions.

Il induit aussi les enzymes hépatiques de conjugaison de phase II : NADPH quinine oxydoreductase, UDP-glucuronosyl-transférase et la glutathion S transférase (GST) *in vivo et in vitro* donc l'élimination et la détoxification des carcinogènes [60].

Cytochrome concerné	Mécanisme	Principaux médicaments substrats de ces cytochromes
CYP3A4	Inhibition	Statines (atorvastatine, simvastatine Inhibiteurs calciques (nifédipine, diltiazem, vérapamil) Agents arythmiques (amiodarone) Immunosuppresseurs (ciclosporine et tacrolimus) Benzodiazépines (midazolam, triazolam) Sildénafil
CYP2D6	Inhibition possible	Antidépresseurs : duloxétine, fluoxétine, imipramine, miansérine, mirtazapine, venlafaxine Tamoxifène Codéine, Dextrométhorphane
CYP2C9	Inhibition possible	Anticoagulants : Acénocoumarol, Warfarine Antiinflammatoires : diclofénac, naproxène, prioxicam Sartans : irbésartan, losartan Sulfamides hypoglycémiants
CYP1A2	Induction	Paracétamol Clomipramine, imipramine, clozapine, ondansétron, zolmitriptan

Tableau 28 : Interactions pharmacocinétiques du resvératrol avec les cytochromes P450 [80][85][115]

Liste non exhaustive, je ne cite que les médicaments les plus souvent retrouvés dans le milieu officinal.

b. Interactions pharmacodynamiques :

In vitro, le resvératrol inhibe l'agrégation plaquettaire chez les humains.
Théoriquement, de hautes doses de resvératrol (en supplémentation) pourraient augmenter le risque de saignement si pris avec des médicaments anticoagulants, antiagrégant plaquettaires ou anti inflammatoires non stéroïdiens (warfarine, héparines, fluindione, clopidogrel, aspirine, ibuprofène *…)* [80].

Si on compare les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques, bien qu'elles ne soient pas encore tout à fait documentées et peut être uniquement valables pour des doses très élevées, on retrouve des médicaments concernés par les deux types d'interactions :
Exemple de la warfarine :
Elle est métabolisée par le cytochrome P450 2C9 (interaction pharmacocinétique) responsable de son inactivation. Le resvératrol inhibe le 2C9 donc augmente le taux de warfarine d'où augmentation du risque d'effets indésirables.
De plus le resvératrol inhibant l'agrégation plaquettaire augmente le risque de saignement.
En combinant ces deux mécanismes, si le resvératrol est consommé avec de la warfarine, le risque d'hémorragie peut être augmenté.

L'interaction avec des médicaments peut avoir des implications positives par des effets anti-carcinogènes, mais aussi empêcher le métabolisme de certains, ce qui peut être souhaité dans certaines thérapies [113].

3.4.3. Précautions d'emploi

a. Grossesse et allaitement

La sécurité des suppléments à base de resvératrol n'a pas été établie mais en aucun cas les femmes enceintes ou allaitant ne doivent consommer du vin comme source de resvératrol étant donné sa teneur en alcool [80].

b. Sensibilité aux estrogènes

L'action sur les récepteurs aux estrogènes du resvératrol n'étant pas encore tout à fait établie, les femmes à antécédents de cancers hormono dépendants liés aux œstrogènes devraient éviter les supplémentations en resvératrol [80].

c. Cancer

Du fait de son activité anti oxydante, la consommation de resvératrol chez des patients sous chimiothérapies est déconseillée (risque d'antagonisme des effets) ;

En conclusion, le resvératrol semble assez sécuritaire mais mieux vaut rester attentif au risque d'interactions potentielles s'il est pris de manière concomitante avec d'autres médicaments.

3.4.4. Controverses du resvératrol

Si le resvératrol apparait comme être la « panacée » dans toute une série d'études, il est controversé dans une étude qui met plus en valeur les autres polyphénols retrouvés dans le vin rouge.

Le pourcentage de contribution du resvératrol dans l'activité antioxydante du vin rouge est inférieur à celui des autres polyphénols testés, ce qui suggère que ses seuls bénéfices sur la santé peuvent être négligeables […] Il est évident que ce n'est pas un seul composé qui définit la capacité totale antioxydante du vin rouge mais peut être une synergie d'action des différents nutriments antioxydants [83].

Une étude de cohorte prospective menée de 1998 à 2009 dans 2 villages du Chianti en Italie sur 783 hommes et femmes de 75 ans et plus a révélé que les concentrations urinaires en métabolites de resvératrol ne corrélaient pas avec les marqueurs de l'inflammation (CRP, IL1, IL6, TNF), de maladies cardiovasculaires et cancers [116][117].

En plus de ses controverses, rappelons qu'il faut être vigilant sur l'extrapolation d'effets observés *in vitro* aux effets sur les humains. De nombreuses activités biologiques sont observées sur des cellules cultivées en présence de resvératrol à hautes concentrations.

Les hommes consommant du resvératrol par voie orale consomment des doses bien inférieures à cela [60].
La plupart des études ont été conduites *in vitro*, sur des cultures de cellules ou tissus. En extrapolant ces études à des modèles animaux *in vivo*, il est difficile de montrer de tels effets. Une raison majeure de discordance *in vivo/in vitro* peut être liée à la faible biodisponibilité du resvératrol *in vivo* et particulièrement après administration orale. Les concentrations de resvératrol au niveau des sites d'actions sont parfois insuffisantes pour démontrer une efficacité chez les humains [95].

Une récente publication montre l'accumulation tissulaire du resvératrol et sa bio activité malgré des concentrations plasmatiques indétectables, ce qui suggère que l'efficacité ne dépend pas nécessairement de la concentration circulante en resvératrol non métabolisé. In fine, c'est le temps d'action qui semble être le plus important [81].

L'utilisation de suppléments à base de resvératrol pour promouvoir la santé est devenue de plus en plus populaire. Néanmoins, des controverses sont nées de résultats d'essais cliniques. Dans certains cas, les données de ces études divergent des résultats expérimentaux. Seules des études épidémiologiques de long terme et des méta-analyses peuvent clarifier l'usage du resvératrol comme thérapie pour réduire le déclin physiologique et les maladies reliées à l'âge [108].

3.5. Sources de commercialisation du resvératrol

« Le fait que le trans resvératrol soit un agent bio médicalement actif dans le vin rouge a entrainé la production d'extraits de vin rouge et de gélules de synthèse » [86].
La plupart des compléments alimentaires à base de resvératrol aux Etats-Unis contiennent des extraits de racine de *Polygonum cuspidatum,* on retrouve aussi des extraits de vin rouge et de raisin *(Vitis vinifera)* contenant du resvératrol et d'autres polyphénols.

Les compléments alimentaires contiennent de moins de 1 mg à 500 mg de resvératrol par comprimé ou gélule, mais la dose efficace et sécuritaire pour la prévention des maladies chroniques chez l'humain n'est pas connue [80].
L'autorité de sécurité alimentaire d'Irlande (FSAI) autorise une prise de resvératrol resVida ® de 450 mg/jour (**3.4.1**).
Un avis sur une dose journalière de 150 mg de resvératrol a été donné par « le groupe scientifique sur les produits diététiques, la nutrition et les allergies » suite à une demande de la commission européenne : la dose semble sécuritaire (**3.4.1**).

On peut retrouver le resvératrol en combinaison avec d'autres composés : des flavonoïdes, des stilbénoïdes (autres polyphénols), des vitamines (B6, B12, C, coenzyme Q10), de la pipérine (augmentant la biodisponibilité du resvératrol), de la L-carnithine.

3.5.1. Définitions et règlementation

- *Médicament*

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique, métabolique» [118].
Un médicament est mis sur le marché après une demande d'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) auprès de l'ANSM.
La procédure de mise sur le marché d'un médicament (**Annexe X**) est relativement longue et passe par toute une série de phases incluant le développement pré clinique et les essais cliniques. Les critères d'octroi sont : efficacité, qualité, sécurité et une balance bénéfice/risques favorable.

- *Complément alimentaire*

On entend par complément alimentaire selon le Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité »
Afin d'être commercialisé, un complément alimentaire doit être déclaré à la DGCCRF via télé-procédure de déclaration des compléments alimentaires [119][120].

- *Produits cosmétiques*

« Un produit cosmétique est défini comme toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, systèmes pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue, exclusivement ou principalement, de les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.
Les produits cosmétiques mis sur le marché doivent être sûrs pour la santé humaine. Ils ne font pas l'objet d'une autorisation préalable à leur mise sur le marché. Aussi il appartient à la personne responsable associée à chaque produit cosmétique de garantir que ses produits satisfont aux exigences du règlement cosmétique ainsi qu'aux exigences législatives et réglementaires et de garantir qu'ils ne présentent aucun risque pour la santé [121].

- *« Nutraceutical » ou alicament*

On constate de plus en plus l'utilisation des termes « alicaments » et « nutraceutiques ». Les alicaments (contraction des termes aliment et médicament) et les nutraceutiques (contraction entre nutriment et pharmaceutique) **n'ont pas de définition juridique** comme en ont les compléments alimentaires. Ce sont plutôt des termes « marketing » [122].

- *Allégation*

Une allégation est un message figurant sur certains emballages alimentaires ou accompagnant le produit qui fait état des propriétés sanitaires et/ou nutritionnelles des aliments ou de leurs composants. Pour plus de précisions, voir **Annexe XI**.

L'EFSA (Autorité européenne de sécurité des aliments) est chargée d'évaluer les allégations de santé avant la mise sur le marché et c'est la *Commission européenne* qui établit le registre d'allégations autorisées.
En 2012, une liste de 222 allégations de santé a été adoptée par la Commission européennes en application du règlement communautaire relatif aux allégations nutritionnelles et de santé [123]. Un des objectifs clés de ce règlement est de garantir que toute allégation figurant sur l'étiquette d'un aliment vendu au sein de l'UE soit claire et justifiée par des preuves scientifiques.
Cette liste énumère les mentions, et leurs conditions d'emploi, pouvant être utilisées sur les étiquetages et publicités des denrées alimentaires pour en vanter les bénéfices pour la santé.

Actuellement le resvératrol n'est pas commercialisé sous forme de médicament mais sous forme de complément alimentaire ou autre. Le resvératrol ne figure pas sur la liste des allégations de santé et aucun AJR n'a été défini pour le moment.

Les demandes d'allégations du resvératrol à l'heure actuelle sont présentées en **annexe XI**.

3.5.2. Le resvératrol synthétisé

Sous cette forme, il existe sous 2 formes commerciales :

Commercialisation par resVida ®

resVida ® est la « forme la plus pure de trans-resvératrol », c'est un ingrédient qui provient des entreprises DSM : DSM Food Specialties B.V. (entreprise néerlandaise) and DSM Nutritional Products AG (entreprise suisse).

Commercialisation par Evolva ®

Evolva ® trans-Resveratrol (> 98%) est un ingrédient nutraceutique, qui consiste en du trans-resvératrol produit par fermentation. Les produit est une poudre blanche sans odeur ni goût, pour utilisation dans des cosmétiques, compléments alimentaire et industries pharmaceutiques. Pas d'excipients ne sont ajoutés. Evolva ® est une compagnie suisse.

3.5.3. Commercialisation du resvératrol sous différentes formes

Début 2015, 219 sources commerciales étaient disponibles et 679 réactions pour obtenir le resvératrol avaient été publiées. De nombreux **compléments alimentaires** contenant du resvératrol seul ou en combinaison avec d'autres ingrédients sont sur le marché. Les doses unitaires de resvératrol vont de 0,2 à 1.000 mg (ou de moins de 1 mg à 500 mg selon certaines sources (introduction du **3.5**) [116].

Le resvératrol est commercialisé sous forme de :

- *Compléments alimentaires*

Ils sont commercialisés par les laboratoires PILEJE (RSV 200 ®, GENERACTIVE RESVERATROL PLUS ®), Arkopharma, Dietinatura et laboratoire des Granions (RESVERATROL ®).

- *« Suppléments nutritionnels »*

Le terme supplément nutritionnel n'est pas un terme officiel mais plutôt « marketing ».

La société Supersmart commercialise RESVERATROL ®, TRANS RESVERATROL ®, RESVERATROL SYNERGY ®.

Sur ces produits, on retrouve des descriptions ne semblant pas tout à fait légitimes :

« L'Organisation Mondiale de la Santé indique que le resvératrol réduit à lui seul de 40% le risque cardio-vasculaire ! Le resvératrol est plus efficace que la vitamine E ».

« Le resvératrol, en particulier, s'est avéré être un puissant antioxydant (environ 20-50 fois plus efficace que la vitamine C seule) ».

Il faut être très attentif à ce genre de produits en pharmacie.

Pour les formes ci-dessus, voir **Annexe XII :** Sources de resvératrol (voie orale)

- *Produits cosmétiques*

On retrouve le resvératrol entre autre chez Caudalie ® en association avec l'acide hyaluronique dans le sérum fermeté Resvératrol [Lift] ®, le fluide lifting redensifiant SPF20, Resveratrol [Lift] ®, le baume liftant de regard ® et la crème tisane de nuit ®.

3.6. Quel avenir pour le resvératrol ?

On a vu que le resvératrol était déjà commercialisé sous de nombreuses formes dont les compléments alimentaires. La recherche de la « dose optimale » est encore d'actualité. Les resvératrol a de multiples cibles d'action et effets bénéfiques qui sont cependant controversés dans certaines études.

Sur des cultures cellulaires, pour chaque cible d'action la concentration efficace est différente. La plupart des études à l'heure actuelle ont été réalisées sur des cultures cellulaires ou des modèles animaux mais très peu à l'échelle humaine.

La biodisponibilité très faible du resvératrol pris par voie orale est un des facteurs majeurs limitant mais de nombreuses recherches sont en cours.

Mais il faut surtout à l'avenir des essais cliniques et des méta analyses pour obtenir des données plus précises et consensuelles sur le resvératrol.

Des données sur le long terme, sur la bonne dose et la toxicité doivent être obtenues. L'obtention d'un médicament et l'aboutissement à son AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) par l'ANSM est très longue.

En 2011, les publications ne pouvaient pas justifier une recommandation d'administration de resvératrol chez les humains au-delà des doses qui peuvent être obtenues à partir de sources alimentaires. Il n'y avait pas d'évidence suffisante pour un effet thérapeutique du resvératrol chez les humains, il ne pouvait pas être recommandé [105]. D'un autre côté, les données animales sont prometteuses dans la prévention de nombreux types cancers, maladies coronariennes et diabète, ce qui indique la nécessité d'essais cliniques humains.

3.6.1. Obtenir un vin riche en resvératrol

Un intérêt particulier est porté sur le vin contenant beaucoup de resvératrol. Comme on connait les facteurs influençant la teneur en resvératrol du vin (**3.1.5**, **3.1.7** et **3.1.8**) on pourrait les moduler. Cependant, les doses sont éloignées de celles testées dans les études (de 0,015 à 2,15 mg de resvératrol dans un verre de vin rouge de 15 cL) (**Tableau 17**).

3.6.2. Des études à réaliser

a. Facteurs génétiques

La réponse physiologique au resvératrol est différente entre les individus, d'où l'intérêt de faire des études sur les facteurs génétiques s'ils ont un rôle dans les différences en terme de biodisponibilité chez différents individus ?

b. Rôle du microbiote intestinal

Le métabolisme du resvératrol par le microbiote intestinal semble jouer un rôle clé et on ne connaît pas encore tous les métabolites qui peuvent être obtenus [95].
Les dérivés de la dégradation bactérienne in vivo peuvent contribuer aux effets chimio préventifs du resvératrol.

c. « Un standard »

Etant donné le fait qu'on puisse retrouver le resvératrol sous des formes différentes, il faudrait préparer un produit de référence du resvératrol (standard international) à des buts analytiques et pour des études cliniques [105].

d. Voies d'administration

La voie orale est la principale étudiée et la plus fréquente mais d'autres voies d'administration du resvératrol existent :

- *Voie orale* : La biodisponibilité est restreinte parce que le resvératrol est rapidement métabolisé, entre autre, en conjugués glucuronate et sulfate. Mais l'accumulation le long du tractus aérodigestif du resvératrol et de ses métabolites potentiellement actifs auraient des effets préventifs contre le cancer ?

- *Application buccale* : Le resvératrol est directement absorbé à travers la membrane de la muqueuse buccale mais la solubilité est faible.

- *Voie cutanée* : Le taux de resvératrol circulant pourrait être administré par *administration en intraveineux ou en hydrogels dermiques* (le métabolisme étant relativement faible au niveau de la peau). Mais étant donné la vitesse de métabolisation hépatique, des prises fréquentes seraient nécessaires pour maintenir un taux circulant suffisant pour indure des effets biologiques [63].

*NB : le resvératrol est déjà commercialisé sous forme de produits cosmétiques (***3.5.3***)*.

e. Études supplémentaires de pharmacocinétique et toxicité du resvératrol

- quels sont les effets à long terme de doses supérieures à des sources alimentaires ?
- quelles sont les conséquences de l'accumulation tissulaire ?
- quelles sont les conséquences de concentrations circulantes élevées en métabolites qui semblent bioactifs ?

- quelle différence de pharmacocinétique entre les individus ? Ceci rejoint les points évoqués dans le **3.6.2,**
- si la cinétique et la clairance sont saturables à des doses répétées, y aurait-il des implications toxiques ?

f. Une augmentation de la stabilité ?

Le resvératrol est absorbé à hauteur de 70% mais sa biodisponibilité est très faible car il est vite métabolisé en différents composés.
Il faut des stratégies pour obtenir de nouvelles formulations pour protéger et stabiliser le resvératrol, plusieurs aspects doivent être pris en considération concernant ces formulations éventuelles :

- la capacité à envelopper le médicament,
- cibler les tissus,
- faire attention aux toxicités aigües et chroniques des composés utilisés,
- réfléchir à l'échelle de production,
- stabilité physicochimique de cette formulation,
- coûts.

Différents systèmes galéniques ont été proposés dans des études : liposomes, solutions micellaires, cyclodextrines, nano émulsions/microémulsions. Ces systèmes sont détaillés (**Annexe XIII**
Le niveau plasmatique du resvératrol peut être optimisé par des procédés tels que la micronisation [116].
Dans certains produits, le resvératrol est encapsulé dans des liposomes, micronisé ou inclus dans une capsule liquide, tout ceci dans le but d'augmenter son absorption [116].

g. Trouver la bonne dose ?

Un menu du quotidien accompagné d'une consommation de vin modérée peut apporter 6 à 8 mg de transresvératrol. Une gélule peut apporter 20 à 500 mg de transresvératrol soit 3 à 83 fois plus qu'un repas. On obtient des disparités remarquables. Si on convertit les doses étudiées sur l'obésité et la dysrégulation liées à l'âge chez les animaux de 20 à 400 mg/jour de poids corporel, on obtient des doses de 243 à 4.875 mg pour un adulte de 75 kg [81].

La concentration testée doit refléter l'usage clinique et doit être estimée en fonction de la voie ciblée. A l'heure actuelle, les concentrations présentes dans les sources naturelles sont très éloignées des concentrations testées pour obtenir des bienfaits sur la santé.
La dose significative varie en fonction de l'effet attendu, elle va de centaines de milligrammes à des grammes par jour dans des études animales, mais plus d'études humaines sont nécessaires.

L'extrapolation de données *in vitro* et *in vivo* à des données chez les humains dépendent largement de la biodisponibilité du resvératrol parent dans le plasma et on a vu que des études supplémentaires étaient nécessaires car manque de consensus actuel.
L'efficacité à des concentrations de resvératrol parent > 5 µM est difficile à répliquer en considérant que 5.000 mg journaliers résultent en des concentrations plasmatiques de 4,24 µM. Des modèles animaux expérimentaux ont montré une efficacité du resvératrol à de très faibles concentrations et des activités opposées dépendant des doses [105].

De plus, y aurait-t-il une différence entre dose préventive et thérapeutique ?

h. Association avec d'autres composants

De récentes données cliniques montrent une bio activité du resvératrol même à des doses en µg quand il est pris en synergie avec d'autres substances de l'alimentation.
Il faut rechercher une synergie ou un antagonisme éventuel de nutriments pris en même temps que le resvératrol [81].
Des améliorations de la biodisponibilité du resvératrol peuvent être réalisées grâce à la combinaison avec d'autres composés, par exemple la pipérine (augmentation des concentrations maximales sériques de resvératrol chez la souris) [116].
Une étude montre que la pipérine améliore significativement la biodisponibilité *in vivo* du resvératrol [124]. Elle inhiberait la glucuronidation *in vivo* [104].
*NB : Le laboratoire PILEJE ® commercialise son RSV200 ® associé à de la pipérine (**3.5.3**).*

i. « Pool » de conjugués disponibles

Les conjugués sulfate et glucuronide peuvent servir de « réserve » : le resvératrol actif peut être relâché localement par les βglucuronidases tissulaires et sulfatases qui reconvertissent les conjugués en resvératrol [95].

j. Recherche sur les conjugués ?

- *Sur les métabolites naturels : Sulfate et Glucuronide*

Le resvératrol est vite métabolisé, pourquoi ne pas s'intéresser à ses métabolites s'ils sont biologiquement actifs ? Quelles sont leurs actions et bénéfices potentiels ?
Les conjugués sulfate modulent les voies de l'inflammation *in vitro* avec une efficacité similaire aux composés parents dans certains cas alors que les conjugués glucuronide sont inactifs *in vitro* à des concentrations allant jusqu'à 300 µM [81].

Cependant pour les conjugués sulfate du resvératrol, la cytotoxicité envers les cellules cancéreuses semble réduite par rapport à celle du resvératrol lui-même [95].
Encore une fois, les études sont contradictoires, il faudrait plus de recherches.

- *Administration de resvératrol-piceid*

Pourquoi ne pas administrer la forme principale du resvératrol retrouvé dans les raisins : le resvératrol piceid : le sucre pourrait être hydrolysé dans le côlon où formation de transresvératrol aglycone [104].

k. Créer des analogues avec une puissance et une efficacité supérieures ?

Les effets du resvératrol sont statistiquement significatifs mais relativement faibles. On pourrait créer des analogues avec une puissance et une efficacité supérieures mais avec des dépenses de développement supérieures, des risques supérieurs et d'autres effets indésirables potentiels à rechercher [116].

- en augmentant le nombre de groupements OH sur les anneaux phénols, on inhibe la croissance des cellules tumorales humaines. Par exemple, des tetrahydroxytranstilbene ont montré une activité anti radicalaire 7000 fois plus haute comparée au resvératrol,
- en ajoutant des groupes méthyl (CH_3), on améliore la biodisponibilité du resvératrol.

Les analogues du resvératrol, tels que les dérivés méthylés, ont une meilleure biodisponibilité et peuvent être importants dans la recherche future [95].

3.6.3. Conclusion sur l'avenir du resvératrol

Le resvératrol est un candidat prometteur de stratégies chimio préventives et chimio thérapeutiques. La sécurité déjà démontrée, le coût et le potentiel thérapeutique font du resvératrol une biomolécule idéale pour la prévention et la thérapie de maladies chroniques, seule ou en combinaison avec d'autres médicaments [104].

Mais actuellement, il y a un manque de consensus sur le dosage adéquat et même la source la plus adéquate de resvératrol : alimentation, complément alimentaire ou médicament [105] ?

On peut se demander si l'existence de ces composés bioactifs dans la nature qui ont un rôle naturel de prévention des maladies naturel est suffisante pour justifier une mise sur le marché ?

Dans tous les cas, il est trop tôt pour déterminer la dose et la source les mieux adaptées ainsi que les effets et la sécurité d'une prise chronique.

Le resvératrol est un composé intéressant ayant une action potentielle sur une multitude de cibles mais il reste de nombreuses questions sans réponse.

Pour optimiser pleinement le potentiel du resvératrol, des études épidémiologiques à long terme et des essais cliniques contrôlés avec un resvératrol « standard » sont nécessaires pour le développement du resvératrol comme un agent chimique.

Conclusion

THÈSE SOUTENUE PAR : Marina VAUCHE

TITRE : LES BIENFAITS DU VIN ROUGE SUR LA SANTÉ ET L'AVENIR DU RESVERATROL EN TANT QUE MÉDICAMENT.

CONCLUSION

Le vin rouge a démontré ses effets bénéfiques sur la santé s'il est consommé avec modération et de manière intégrée à un mode de vie sain : repas équilibrés, exercice physique, pas de tabac. L'idéal est d'en consommer un à deux verres/jour avec un repas, avec pour mot d'ordre la convivialité, et en s'en abstenant un jour par semaine. On a surtout parlé de ce type de consommation avec l'émergence du « French Paradox » : les Français ont une mortalité cardiovasculaire moins élevée que celle d'autres pays pour une consommation de graisses identique. Au final, après avoir été controversée, cette hypothèse peut s'expliquer par une consommation modérée de vin rouge et/ou par la diète méditerranéenne. Pour autant, n'oublions pas les dangers potentiels de l'alcool. De ce fait, il est important de distinguer une consommation conviviale et modérée, du « binge drinking », habitude de consommation d'actualité notamment chez les adolescents et jeunes adultes.

On doit retenir que l'alcool, malgré des études faisant part de ses effets bénéfiques, est dangereux pour la santé : il entraine des dangers immédiats, à long terme et des risques de dépendance physique et psychique.

Le vin rouge s'est avéré bénéfique sur la santé grâce à l'éthanol qu'il contient mais surtout par les polyphénols entrant dans sa composition. Si l'alcool est dangereux pour la santé, pourquoi ne pas consommer des polyphénols uniquement, sans alcool associé ?

Le resvératrol est un polyphénol de la famille des stilbènes dont les effets bénéfiques sur la santé ont été démontrés par de nombreuses études.

Mais avant d'imaginer le resvératrol comme la « panacée », il reste un long chemin à parcourir : de nombreuses questions doivent trouver réponse et des essais cliniques à l'échelle humaine doivent être réalisés, les données actuelles se basant principalement

sur des études *in vitro* et chez l'animal. Si le resvératrol n'est pas prêt d'être un médicament, il est déjà commercialisé à l'heure actuelle sous forme de différentes formes (compléments alimentaires, produits cosmétiques…)

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 07/11/2016

LE DOYEN

PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Bibliographie

[1] «Le binge-drinking ou “biture express” c’est quoi ? », *Alcool Info Service*. [En ligne]. Disponible sur: http://jeunes.alcool-info-service.fr/alcool/binge-drinking. [Consulté le: 11-oct-2016].

[2] Heude V., « Alcoolodépendance : rôle du pharmacien d’officine », 2016.

[3] Prescrire, Éd., *Petit Manuel des Troubles d’origine médicamenteuse*, 2014, 223p.

[4] A. Fontanet, « Biais de confusion Diagnostic - MOOC Concepts et méthodes en épidémiologie ». [En ligne]. Disponible sur : https://www.fun-mooc.fr/c4x/CNAM/01001/asset/Mooc43_biais_de_confusion_diagnostic.pdf. [Consulté le : 14-oct-2016].

[5] Arnaud C. « Facteurs de risque cardiovasculaires et athérosclérose », Septembre 2016, Université Grenoble Alpes - UFR de Pharmacie.

[6] OMS, « Maladies cardiovasculaires. », *Organisation mondiale de la santé*, janv-2015. [En ligne]. Disponible sur: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/. [Consulté le: 16-oct-2016].

[7] « Statistiques : Consommation mondiale de vin en nombre de bouteilles », *Consoglobe - Statistiques mondiales en temps réel*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.planetoscope.com/Le-Vin/1330-consommation-mondiale-de-vin-en-nombre-de-bouteilles.html. [Consulté le: 13-juill-2016].

[8] « Chiffres clefs de la filière vin », *Vin et Société*, 13-mai-2016. [En ligne]. Disponible sur: http://www.vinetsociete.fr/se-mobiliser-pour-le-vin/chiffres-clefs-de-la-filiere-vin. [Consulté le: 13-juill-2016].

[9] Girard L., « La France n’est plus le premier producteur mondial de vin », *Le Monde.fr*, 28 octobre 2015.

[10] WHO, *Global status report on alcohol and health 2014*, 2014, 376p.

[11] Poussier O., Les débuts du vin, *Le grand Larousse du Vin*. 2014, 528p.

[12] Toussaint, Benoît. Evolution de la relation médecine et vin de l’antiquité à nos jours, du vin médicament au vin santé, 2012, Th : Pharmacie, Université de Paris-Sud.

[13] Pitte J.-R. *Aux sources du vin et de l’ivresse, Les cahiers science et vie*, oct-2013, n° 140, 106p.

[14] « La définition légale du vin », *Oenologie.fr*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.oenologie.fr/droit/legislation/definition-vin.php. [Consulté le: 13-juill-2016].

[15] « Définition: Vin rouge », *La Revue du vin de France*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.larvf.com/,vin-rouge-definition-dictionnaire-du-vin-vocabulaire-lexique,10355,4025342.asp. [Consulté le: 25-juill-2016].

[16] Huet M., *Le vin pour tous : le comprendre, le choisir, l’apprécier*, 2012, 238p.

[17] « Les appellations d’origine française », in *Le guide du vin*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.guideduvin.com/aoc [Consulté le: 28-juill-2016].

[18] « Appellation d'origine contrôlée (AOC) (définition) », *Droit-Finances*. [En ligne]. Disponible sur: http://droit-finances.commentcamarche.net/faq/23579-appellation-d-origine-controlee-aoc-definition. [Consulté le: 14-juill-2016].

[19] Ouchikh S., *Aux sources du vin et de l'ivresse, Les cahiers science et vie*, oct-2013, n° 140, 106p.

[20] « Indication géographique protégée (IGP) | Alim'agri ». [En ligne]. Disponible sur: http://agriculture.gouv.fr/indication-geographique-protegee-igp. [Consulté le: 14-juill-2016].

[21] « Les signes de qualité du vin bio », *Observatoire des aliments*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.observatoire-des-aliments.fr/qualite/bio/vin-bio-et-signes-de-qualite. [Consulté le: 02-oct-2016].

[22] « La vinification biologique ou le vin "bio" ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.vignevin-sudouest.com/publications/fiches-pratiques/vinification-biologique.php. [Consulté le: 01-sept-2016].

[23] « Vin bio - définition, histoire, labels, sélection de vins bio ». [En ligne]. Disponible sur: https://www.vin-bio-ardoneo.com/index.php?action=vin.bio. [Consulté le: 02-oct-2016].

[24] « Méthode des quotas », *Définitions marketing*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.definitions-marketing.com/definition/methode-des-quotas/. [Consulté le: 28-juill-2016].

[25] Janvier P., « Enquête quinquennale sur la consommation du vin en France », 2010, FranceAgriMer.

[26] Janvier P., « Enquête sur la consommation du vin en France 2015 », 2015, FranceAgriMer.

[27] « Chiffres clefs de la filière vin », *Vin et Société*, 13-mai-2016. [En ligne]. Disponible sur: http://www.vinetsociete.fr/se-mobiliser-pour-le-vin/chiffres-clefs-de-la-filiere-vin. [Consulté le: 14-juill-2016].

[28] OIV Organisation Internationale de la vigne et du vin, « Eléments de conjoncture mondiale », Avril 2016.

[29] OIV Organisation Internationale de la vigne et du vin, « Eléments de conjoncture vitivinicole mondiale en 2016 « Octobre 2016.

[30] HAS et ANSM, « Recommandations bon usage agents antiplaquettaires », 2012.

[31] HAS, « Note de cadrage: Hypercholestérolémie pure et hyperlipidémie mixte : prise en charge », Juin 2015.

[32] HAS, « Note de cadrage: Evaluation des médicaments antihypertenseurs et place dans la stratégie thérapeutique », 2010.

[33] « Diabète de type 2 ou diabète non insulinodépendant (DNID) ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.inserm.fr/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/diabete-de-type-2-dnid. [Consulté le: 12-oct-2016].

[34] « Prévalence et incidence du diabète / Données épidémiologiques / Diabète / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil ». [En ligne].

Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/%20fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Donnees-epidemiologiques/Prevalence-et-incidence-du-diabete. [Consulté le: 12-oct-2016].

[35] « Le processus de fermentation ». [En ligne]. Disponible sur: http://apprendre.vitiplace.com/vin/fermentation.php. [Consulté le: 01-août-2016].

[36] Gond A-L., Cognet M., Le Goas M.. « Chimie et biochimie du vin (composition, fermentation, vinification, etc.) », 2011.

[37] Le Gallic P., Randoin L., et Bernardin, A. *Table de composition des aliments*, éd J.Lanore. 2007.

[38] Cordova A.C. et Sumpio B. E., Polyphenols are medicine: Is it time to prescribe red wine for our patients?(2009) *Int. J. Angiol. Off. Publ. Int. Coll. Angiol. Inc*, **18**, nº 3, p. 111-117.

[39] « Which is Healthier: Red Wine or White Wine? », *Prevention*, 21-déc-2012. [En ligne]. Disponible sur: http://www.prevention.com/content/which-healthier-red-wine-or-white-wine. [Consulté le: 05-juill-2016].

[40] Robinson J., *The 24 hour wine expert*. 2016, 112p.

[41] INPES, *Guide pratique pour faire le point sur votre consommation d'alcool,* 2015, 20p.

[42] Di Castelnuovo A., Costanzo S., Bagnardi V., Donati M. B., Iacoviello L., et de Gaetano G., Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies (2006), *Arch. Intern. Med.*, vol. **166**, p. 2437-45.

[43] « Site du French Paradox ». [En ligne]. Disponible sur: http://controverses.ensmp.fr/public/promo10/promo10_G12/mcv/effetsmcv.html. [Consulté le: 28-sept-2015].

[44] Gordon T. et Kannel W. B., Drinking and Mortality: The Framingham Study (1984), *Am. J. Epidemiol.*, **120**, p. 97-107.

[45] Opie L. H. et Lecour S., The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules (2007), *Eur. Heart J.*, **28** 1683-93.

[46] Tunstall-Pedoe H., *MONICA, Monograph and Multimedia Sourcebook: World's Largest Study of Heart Disease, Stroke, Risk Factors, and Population Trends 1979-2002 (2003),* World Health Organization.

[47] Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study (2004), *The Lancet*, **364**, 937-52.

[48] Rifler J.-P., « Historique du concept vin et santé », présenté à Journées méditerranéennes « Vin et Nutrition », Hyères les Palmiers, 2016.

Journées méditerranéennes « Vin et Nutrition », Hyères les Palmiers, 2016 :

[49] Hugol-Gential C et Boutaud J.-J., « Le vin à l'hôpital : un bar à vin en centre anti-cancer. Un dispositif innovant d'atelier thérapeutique »

[50] Howard A. A., Arnsten J. H., et Gourevitch M. N., Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review (2004), *Ann. Intern. Med.*, **140**, 211-9.

[51] Koppes L. L. J, Dekker J. M., Hendriks H. F. J., Bouter L. M., et Heine R. J., Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies (2005), *Diabetes Care*, **28**, 719-25.

[52] Mukamal K. J., Robbins J. A., Cauley J. A., Kern L. M., et Siscovick D. S., Alcohol consumption, bone density, and hip fracture among older adults: the cardiovascular health study (2007), *Osteoporos. Int.*, **18**, 593-602.

[53] Berg K.M., *et al.*, Association Between Alcohol Consumption and Both Osteoporotic Fracture and Bone Density (2008), *Am. J. Med.*, vol. **121**, 406-18.

[54] Truelsen T., Grønbaek M., Schnohr P., et Boysen G., Intake of Beer, Wine, and Spirits and Risk of Stroke The Copenhagen City Heart Study (1998), *Stroke*, **29**, 2467-72.

[55] Peters R., Peters J., Warner J., Beckett N., et Bulpitt C., Alcohol, dementia and cognitive decline in the elderly: a systematic review (2008), *Age Ageing*, **37**, , 505-12.

[56] Luchsinger J. A., Tang M.-X., Siddiqui M., Shea S., et Mayeux R., Alcohol Intake and Risk of Dementia (2004), *J. Am. Geriatr. Soc.*, **52**, 540-6.

[57] Mehlig K. *et al.*, Alcoholic beverages and incidence of dementia: 34-year follow-up of the prospective population study of women in Goteborg (2008), *Am. J. Epidemiol.*, **167**, 684-91.

[58] Truelsen T., Thudium D., Grønbaek M., et Copenhagen City Heart Study, Amount and type of alcohol and risk of dementia: the Copenhagen City Heart Study (2002), *Neurology*, **59**, 1313-9.

[59] Meroni E., « Vin et Alimentation Mediterranéenne, de la qualité nutritionnelle à l'enrichissement des vins en composés phénoliques »

[60] Catalgol B., Batirel S., Taga Y., et Ozer N. K., Resveratrol: French Paradox Revisited, *Front. Pharmacol (2012).*, **3**, art. 141, 1-18.

[61] Grønbaek M. *et al.*, Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer (2000), *Ann. Intern. Med.*, **133**, 411-9.

[62] Ellison R. C., The French Paradox: 20 Years Later (2011), *J. Wine Res.*, **22**, 105-8.

[63] Mazué, Frédéric. Effet des polyphénols de vin rouge sur la prolifération cellulaire et sur le métabolisme du resvératrol. – 187p., 2011, Th : Biochimie, biologie cellulaire et moléculaire : Université de Bourgogne.

[64] Renaud S. et de Lorgeril M., Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease (1992), *The Lancet*, **339**, 1523-6.

[65] Lanzmann-Petithory D., « Le French Paradox 25 ans après »

[66] « French Paradox : une spécificité française », *Vin et société*. [En ligne]. Disponible sur: http://www.vinetsociete.fr/magazine/article/french-paradox-une-specificite-francaise. [Consulté le: 28-sept-2015].

[67] Lippi G., Franchini M., Favaloro E., et Targher G., Moderate Red Wine Consumption and Cardiovascular Disease Risk: Beyond the "French Paradox" (2010), *Semin. Thromb. Hemost.*, **36**, 059-070.

[68] Evans A. *et al.*, Patterns of Alcohol Consumption and Cardiovascular Risk in Northern Ireland and France (2007), *Ann. Epidemiol.*, **17**, S75-S80.

[69] Nestle M., Wine and coronary heart disease (1992), *The Lancet*, **340**, 314-5.

[70] Criqui M. H. et Ringel B. L., Does diet or alcohol explain the French paradox? (1994), *Lancet Lond. Engl.*, **344**, p. 1719-23.

[71] Parodi P. W., The French paradox unmasked: the role of folate (1997), *Med. Hypotheses*, **49**, 313-8.

[72] Ducimetiere P., Richard J. L., Cambien F., Rakotovao R., et Claude J. R., Coronary heart disease in middle-aged Frenchmen. Comparisons between Paris Prospective Study, Seven Countries Study, and Pooling Project (1980), *Lancet Lond. Engl.*, **1**, 1346-50.

[73] Vin et Société, « Le French Paradox a 20 ans ! », novembre 2011.

[74] Department of Mental Health and Substance Dependence Noncommunicable Diseases and Mental Health Cluster World Health Organization, *International guide for monitoring alcohol consumption and related harm*, 2000, 209p.

[75] Belgherbi S, Mutatay C., et Palle C., « Les repères de consommation d'alcool : les standards mis en question », OFDT : Observatoire Français des Drogues et Toxicomanies, Sept.embre 2015.

[76] SFA : Société Française d'Addictologie, « Mésusage de l'alcool, dépistage, diagnostic et traitement », 2015.

[77] Dematteis M., Perney P. Complications somatiques de l'alcool, Alcoologie et addictologie (2014), **36,** 189-205.

[78] *Drogues et conduites addictives*, INPES Editions. 2015, 228p.

[79] Kwaśniewska M., Kostka T., et Drygas W.,Red wine in medicine: panacea, fashion or ... risk factor? (2000), *Przegląd Lek.*, **57**, 300-4.

[80] Oregon state university, « Resvératrol », Micronutrient Information Center, juin 2015. [En ligne]. Disponible sur : http://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/resveratrol [Consulté le: 15-oct-2016].

[81] Chachay V. S., Kirkpatrick C. M. J, Hickman I. J., Ferguson M., Prins J. B., et Martin J. H., Resveratrol – pills to replace a healthy diet? (2011), *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **72**, 27-38.

[82] Michel, Julien. Classification et influences des polyphénols du bois de chêne sur la qualité sensorielle des vins. – 256p., 2012, Th : Sciences, Technologies, Santé, option œnologie, Université Bordeaux Segalen : Bordeaux.

[83] Xiang L., Xiao L., Wang Y., Li H., Huang Z., et He X., Health benefits of wine: don't expect resveratrol too much (2014), *Food Chem.*, **156**, 258-63.

[84] Artero A.(1), Artero A.(2), Tarín J. J., et Cano A., The impact of moderate wine consumption on health (2015), *Maturitas*, **80**, 3-13.

[85] Detampel P., Beck M., Krähenbühl S., et Huwyler J., Drug interaction potential of resveratrol (2012), *Drug Metab. Rev.*, **44**, 253-65.

[86] Burns J., Yokota T., Ashihara H., Lean M. E. J., et Crozier A., Plant Foods and Herbal Sources of Resveratrol (2002), *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 3337-40.

[87] Bavaresco L., Lucini L., Busconi M., Flamini R., et De Rosso M., Wine Resveratrol: From the Ground Up (2016), *Nutrients*, **8**, n° 4.

[88] Institut national de la santé et de la recherche médicale (Norbert Latruffe), « Le resvératrol : un polyphénol aux propriétés bénéfiques », Septembre 2010.

[89] Stervbo U., Vang O., et Bonnesen C., A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine (2007), *Food Chem.*, **101**, 449-57.

[90] Pawlus A. D., Waffo-Teguo P., Shaver J., et Mérillon J.-M., Stilbenoid Chemistry from Wine and the Genus Vitis, a Review (2012), 57-111.

[91] Goldberg D. M. *et al.*, A Global Survey of Trans-Resveratrol Concentrations in Commercial Wines (1995), *Am. J. Enol. Vitic.*, **46**, 159-65.

[92] Gu X., Creasy L., Kester A., et Zeece M., Capillary electrophoretic determination of resveratrol in wines (1999), *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 3223-7.

[93] Bavaresco L., Morreale G., et Flamini R., Genetic and physiological bases of healthy attributes of grapes and wine (2015), *Food and Agriculture Organization of the United Nations.*

[94] Roustit M., « La pharmacocinétique », 2010-2011, CIC : Centre d'investigation clinique/Université Grenoble Alpes - UFR de Pharmacie.

[95] Walle T., Bioavailability of resveratrol (2011), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1215**, 9-15.

[96] Vitaglione P. *et al.*, Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans (2005), *Mol. Nutr. Food Res.*, **49**, 495-504.

[97] Latruffe N. *et al.*, Exploring new ways of regulation by resveratrol involving miRNAs, with emphasis on inflammation (2015), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1348**, 97-106.

[98] Jannin B., Menzel M., Berlot J.-P., Delmas D., Lançon A., et Latruffe N., Transport of resveratrol, a cancer chemopreventive agent, to cellular targets: plasmatic protein binding and cell uptake (2004), *Biochem. Pharmacol.*, **68**, 1113-8.

[99] Loichot C. et Grima M., « Métabolisme des médicaments », 2004, Faculté de Médecine Strasbourg.

[100]Deutsche for schungsgemeinschaft et Eisenbrand G., *Risk assessment of phytochemicals in food : novel approaches* ,2011, 476p.

[101]Walle T., Hsieh F., DeLegge M. H, Oatis J. E., et Walle U. K., High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans (2004), *Drug Metab. Dispos. Biol. Fate Chem.*, **32**, 1377-82.

[102] Piver,Bertrand. Métabolisme du resvératrol par les cytochrome p450 et étude de leur inhibition par le resvératrol et les polyphénols de boissons alcoolisées.- 478p., 2004, Th : Doctorat en biologie et santé : Brest.

[103]Vaz-da-Silva M. *et al.*, Effect of food on the pharmacokinetic profile of trans-resveratrol (2008), *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **46**, 564-70.

[104] Ruivo J. *et al.*, The main potentialities of resveratrol for drug delivery systems (2015), *Braz. J. Pharm. Sci.*, **51**, 499-513.

[105] Vang O. *et al.*, What Is New for an Old Molecule? Systematic Review and Recommendations on the Use of Resveratrol (2011), *PLoS ONE*, **6**, n° 6.

[106] Mukherjee S., Dudley J. I., et Das D. K., Dose-dependency of resveratrol in providing health benefits (2010), *Dose-Response Publ. Int. Hormesis Soc.*, **8**, 478-500.

[107] Bhullar K. S. et Hubbard B. P., Lifespan and healthspan extension by resveratrol (2015), *Biochim. Biophys. Acta*, **1852**, 1209-18.

[108] Ramis M. R., Esteban S., Miralles A., Tan D.-X., et Reiter R. J., Caloric restriction, resveratrol and melatonin: Role of SIRT1 and implications for aging and related-diseases (2015), *Mech. Ageing Dev.*, **146-8**, 28-41.

[109] Science, Nutrition, Prévention, Santé, « Le resvératrol : un phytonutriment extrait du raisin aux multiples propriétés », [En ligne]. Disponible sur: http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=279 [Consulté le: 22-octobre-2016].

[110] Savaskan E., Olivieri G., Meier F., Seifritz E., Wirz-Justice A., et Müller-Spahn F., Red wine ingredient resveratrol protects from beta-amyloid neurotoxicity (2003), *Gerontology*, **49**, 380-3.

[111] Chao H.-H. *et al.*, Resveratrol inhibits angiotensin II-induced endothelin-1 gene expression and subsequent proliferation in rat aortic smooth muscle cells (2005), *Eur. J. Pharmacol.*, **515**, 1-9.

[112] Edwards J. A, Beck M., Riegger C., et Bausch J., Safety of resveratrol with examples for high purity, trans-resveratrol, resVida® (2011), *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1215**, 131-7.

[113] Food Safety Authority of Ireland, « Safety Assessment of Resveratrol (resVida) », Décembre 2012.

[114]Panel on Dietetic Products, nutrition and allergies, Safety of synthetic trans-resveratrol as a novel food pursuant to Regulation, *EFSA Journal*, 2016, p. 4368.

[115] Service de pharmacologie et toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Genève, « Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) », Octobre 214.

[116] Park e E.-J. et Pezzuto J. M., The pharmacology of resveratrol in animals and humans (2015), *Biochim. Biophys. Acta*, **1852**, p. 1071-1113.

[117] Semba R.D., Ferrucci L., Bartali B., Urpi-Sarda M., Zamora-Ros R., Sun K., Cherubini A., Bandinelli S. & Andres-Lacueva C. (2014),Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults. *JAMA Intern. Med.* **174**,1077-84.

[118] Article L5111-1 du Code de la santé publique modifié par la loi n°2007-248 du 26 février 2007 - art. 3 JORF 27 février 2007, chapitre 1er : définitions du titre 1er : dispositions générales relatives aux médicaments.

[119] Décret n° 2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires (JORF n°72 du 25 mars 2006 page 4543).

[120] « Compléments alimentaires - DGCCRF », 21-juin-2016. [En ligne]. Disponible sur: http://www.economie.gouv.fr/dgccrf/s%C3%A9curit%C3%A9/produits-alimentaires/complements-alimentaires. [Consulté le: 18-oct-2016].

[121] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, « Produits cosmétiques ». [En ligne]. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Produits-cosmetiques. [Consulté le: 31-oct-2016].

[122] Genevey, Laurène et Schutz, Claire. Législation du complément alimentaire et étude des compositions de deux types de compléments alimentaires. -182p., 2009, Th : Pharmacie : Université Joseph Fourier, Grenoble.

[123] Barroso J. M., « Règlement n°432/12 de la commission établissant un liste d'allégations de santé autorisées portant sur les denrées alimentaires », Commission Européenne, Mai 2012.

[124] Johnson J. J. *et al.*, Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine (2011), *Mol. Nutr. Food Res.*, **55**, 1169-76.

[125] « Liste des régions viticoles Françaises - Vin-Vigne.com ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.vin-vigne.com/region/. [Consulté le: 22-août-2016].

[126]Dematteis M., « Complications du trouble de l'usage d'alcool », 2015-2016, présenté à DIU de Pratiques addictives, Clermont-Lyon-St Etienne-Grenoble, Rhône Alpes.

[127] La Revue Pharma, *Addictions ,* nº 129, cahier n°2, Février-2016.

[128] Durand Vital D. et Le Jeunne C., *Dorosz Guide pratique des médicaments*, 36ème. 2017, 1965p.

[129] Autorité européenne de sécurité des aliments, « Valeurs nutritionnelles de référence et recommandations nutritionnelles ».

[130] Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, « Les allégations », Octobre 2012.

[131] « Différence entre bio, biodynamie et naturel». [En ligne]. Disponible sur : http://www.carnetdevins.fr/guide-vin-naturel/difference-bio-biodynamie-naturel/ [Consulté le: 13-décembre-2016].

[132] « Vin bio, vin biodynamique, vin nature : quelles différences ? ». [En ligne]. Disponible sur: http://www.larvf.com/,vins-biodynamique-vin-biologique-vin-bio-vin-nature-naturel-differences-demeter-bodyvin,4429196.asp [Consulté le: 13-décembre-2016].

[133] Communiqué de presse du 17 février 2009, « Nutrition et prévention des cancers : l'INCa publie un état des lieux des connaissances », Institut national du cancer.

[134] Rifler J.P. et Latruffe N., Influence d'une consommation modérée de vin rouge en prévention secondaire des maladies coronariennes : résultats d'une étude *in vivo* (2013), *Revue Française d'œnologie*, **258,** p.31-35.

Annexes

Annexe Ia : Présentation du protocole d'étude dans le service de réadaptation cardiaque

VAUCHE Marina - Etudiante en 6A Pharmacie – Thèse : Les bienfaits du vin rouge sur la santé et l'avenir du resvératrol en tant que médicament.

PROTOCOLE : Recueil de données concernant la consommation de vin rouge quantitative et qualitative chez les patients coronariens – Services de SSR (Soins de Suite et de Réadaptation) cardiaque Icare et Neptune – CHU de Grenoble.

Résumé : Dans le cadre d'un projet de thèse sur « Les bienfaits du vin rouge sur la santé & l'avenir du resvératrol en tant que médicament », je vais réaliser un questionnaire à fin d'investigation visant à déterminer quelles boissons alcoolisées boivent les patients coronariens (s'ils en boivent) : vin ou autre, type de vin le cas échéant et quantités bues, afin de voir si la consommation modérée d'un verre de vin rouge/jour est effectivement un facteur protecteur d'évènements cardiovasculaires ou non (« French Paradox »).

Type d'étude :

Questionnaire à fin d'investigation : Recueil d'informations en demandant aux patients les informations suivantes en plus des informations déjà recueillies par les 5AHU pharmacie lors des entretiens patient.

Alcool / Consommation de boissons alcoolisées : Oui / Non
Si oui, Vin rouge : Oui / Non
Si oui : nombre de verres/jour ou semaine : /Type(s) de vin (cépage, région) :
Autres boissons alcoolisées bues : Oui / Non Si oui préciser quoi et la fréquence :

Déroulement pratique : En intégrant ces questions dans le questionnaire réalisé actuellement par les externes pharmacie lors des entretiens patient

Aspect statistique/règlementaire/éthique :

Les patients seront évidemment anonymisés et le secret professionnel sera respecté.
Ils représenteraient un échantillon de la population coronarienne ayant subi un évènement de santé.
L'objectif est d'avoir au moins un échantillon de 50 patients. En terme de durée, il faudra environ trois quatre mois.
Après recueil des informations spécifiquement collectées en plus des informations de base (sexe, âge, pathologie, autres FdR) collectées par les 5AHU, je classerai les informations afin de voir si effectivement le vin rouge et si un certain type de cépage en particulier apparaissent comme protecteurs des évènements cardiovasculaires conformément aux données bibliographiques.

Limites du questionnaire :

- cohorte (exposés/non exposés) et non pas étude cas/témoin d'évènements coronariens après exposition à une consommation modérée de vin rouge (mais difficilement réalisable en pratique),
- courte durée,
- échantillon étudié faible,
- subjectivité de la codification des données,
- indépendance des autres facteurs de risque (sexe, âge, tabac, sédentarité, IMC ?)

Annexe Ib : Le « gulper »

Motif d'hospitalisation :
NOM :
Prénom : Age :
Sexe : Poids : Taille :
HbA1c : %
Marié/seul :
Enfants :
Habitat :

FDR :
IMC :
Tabac :
Cholestérol :
HTA :
Diabète :
Stress :
SAS:
Hérédité :

Pamplemousse :

Autonome :
Aide (IDE, ménage, repas, kiné..) :
Activité physique régulière :
Alimentation :

ATCD :

Médicaux	Chirurgicaux

Facteurs sanitaires (douleur, vue, nutrition) :

Anamnèse/ Complications opératoire :

Observance :
Cl (ml/min) : CG (Cockroft & Gault) :
FEVG : (Fraction d'éjection du ventricule gauche)

Alcool/Consommation de boissons alcoolisées* : Oui/Non
Si oui, vin rouge*: Oui/non
Si oui, nb de verres/j ou sem* : /Types de vin* : (cépage/région)
Autres boissons alcoolisées*: Oui / Non
Si oui préciser quoi et la fréquence *:
*Commentaires possibles au verso

Allergie :	Vaccins :
ATB :	
Traitement habituel (avant hospitalisation) :	
Pharmacie Habituelle :	
Autres médications (homéo, phyto...) :	

Annexe II : Régions viticoles françaises et leurs cépages [40][125]

Région	Climat	Appellations	Proportion rouge/blanc/rosé	Principaux cépages
Alsace	Tempéré continental Microclimat propre à la région (pluviométrie basse et ensoleillement optimal)	3 AOC	70% blancs secs et doux 10% rouges 20% vins mousseux	**R** : Pinot Noir **B** : Riesling Pinot Gris Sylvaner Muscat Gewurztraminer
Beaujolais	Climat type tempéré-océanique	12 AOC 2 IGP	5% blancs secs 95% rouges et rosés	**R** : Gamay **B** : Chardonnay
Bordeaux	Océanique	40 AOC 2 IGP	11% blancs 89% rouges et rosés	**R** : Cabernet Sauvignon Cabernet Franc Merlot Malbec **B** : Sauvignon Muscadelle Sémillon Ugni blanc
Bourgogne	Tempéré océanique Semi continental	83 AOC 5 IGP	61% blancs secs 31% rouges et rosés	**R** : Pinot Noir Gamay **B** : Chardonnay Aligoté
Champagne	Type tempéré-océanique à influence continentale	3 AOC 2 IGP	90% mousseux 5% rouges 5% rosés	**R** : Pinot Noir Pinot Meunier **B** : Chardonnay
Jura	Type tempéré montagnard avec influences océaniques et continentales	6 AOC 1 IGP	61% blancs secs et doux 31% rouges et rosés	**R** : Trousseau Pinot Noir Gamay Poulsard **B** : Chardonnay Savagnin
Languedoc-Roussillon	Méditerranéen, tempéré	28 AOC 25 IGP	15% blancs secs et doux 85% vins rouges et doux naturels	**R** : Grenache Syrah Cinsault Mourvèdre Carignan **B** : Bourboulenc Grenache blanc Marsanne Roussanne

Région	Climat	Appellations	Proportion rouge/blanc/rosé	Principaux cépages
Provence-Corse	Méditerranéen, tempéré	13 AOC 10 IGP	5% blancs secs 40% rouges 55% rosés	**R** : Grenache Syrah Cinsault Mourvèdre Carignan Niellucio Sciacarello **B** : Ugni blanc Clairette Vermentinon Sémillon
Savoie	Tempéré-montagnard, influences océaniques et continentales	5 AOC 5 IGP	61% blancs secs 31% rouges et rosés	**R :** Poulsard Mondeuse Pinot Noir Gamay **B** : Chardonnay Jacquère Roussanne Altesse Chasselas
Sud-Ouest	Tempéré océanique, semi-continental	30 AOC 13 IGP	20% blancs secs 80% rouges et rosés	**R** : Tannat Merlot Cabernet Franc Cabernet Sauvignon **B** : Petit manseng Gros manseng Sauvignon
Vallée du Rhône	Tempéré méditerranéen, influence montagnarde et continentale	28 AOC 13 IGP	60,5% blancs secs 31% rouges 8,5% rosés	**R** : Grenache Syrah Cinsault Mourvèdre Carignan **B** : Chardonnay Viognier Roussanne Marsanne Grenache blanc

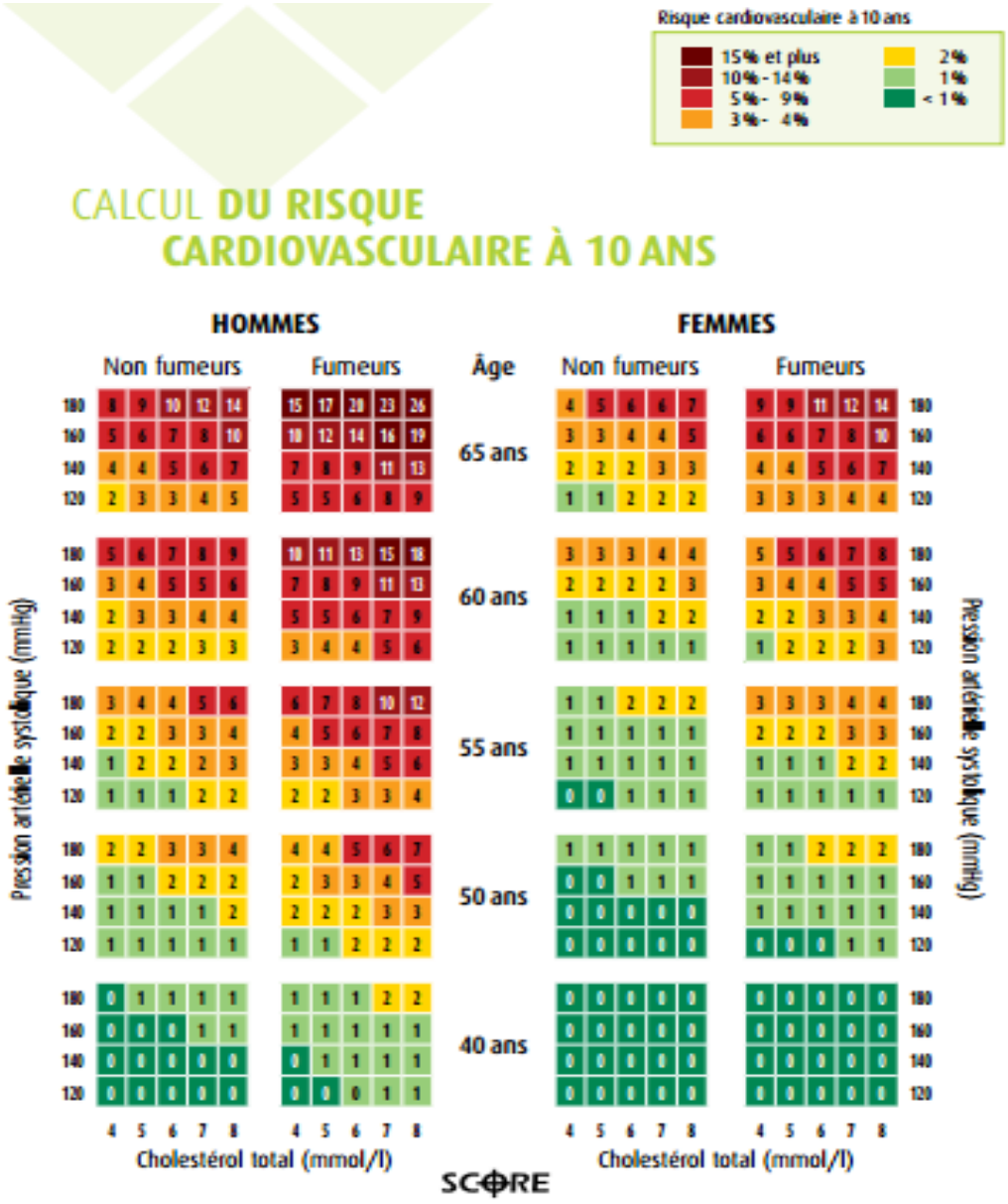
Tableau non exhaustif

Annexe III : Différents cépages français [40]

	Cépage	Lieu(x) où on le retrouve	Caractéristiques	Exemples
VINS BLANCS	**Chardonnay**	Le plus répandu au monde Vient de Bourgogne	Plus sucré dans l'hémisphère Sud qu'un Chablis (Bourgogne) par exemple	*Chablis* (Bourgogne)
	Sauvignon Blanc	Loire Nouvelle Zélande		*Sancerre (*Loire) *Pouilly* Fumé (Loire) *Marlborough* (Nouvelle Zélande)
	Riesling	Allemagne Alsace Autriche Australie	Varie beaucoup en fonction d'où il est planté Apprécié des professionnels mais moins des consommateurs	
	Pinot Gris (Grauburgunder)	Alsace Nord-Est Italie	Mutation du Pinot Noir Raisin rose	
VINS ROUGES	**Cabernet Sauvignon**	Bordeaux Chili	« Le gold standard des raisins destinés à avoir de l'âge » Petit, peau épaisse, raisins foncés Riches en tanins quand ils sont jeunes	Médoc (Bordeaux) *Château Lafitte* (Bordeaux) *Château Latour* (Bordeaux)
	Merlot	Sud-Ouest de la France	Plus doux et fruité que Cabernet Sauvignon et Cabernet Franc (Dans les vins bordelais on retrouve Cabernet Sauvignon et Merlot en différentes proportions)	Bordeaux Médoc
	Pinot Noir	Bourgogne, Champagne, Alsace, Allemagne, Nouvelle Zélande, Oregon	*« The current darling of the wine world »* Grappes petites et compactes. Son nom a été inspiré de la forme resserrée de la grappe (pomme de pin) Fragile, léger, variable Peau fine	
	Syrah	Australie Nord de la vallée du Rhône Afrique du Sud	Riche, noir, dense, chocolaté	*Hermitages* (Vallée du Rhône) *Côtes roties* (Vallée du Rhône)

Tableau non exhaustif

Annexe IV : Table SCORE



L'outil SCORE (*systematic coronary risk estimation*) estime le risque d'événement cardiovasculaire fatal à 10 ans, en fonction du sexe, de l'âge, de la pression artérielle systolique, du cholestérol total, du statut tabagique et de la concentration en HDL-cholestérol.

Quatre niveaux de risque de mortalité cardiovasculaire à 10 ans sont définis :

- risque **faible** : risque inférieur à 1%,
- risque **modéré** : risque compris entre 1 et 5%,
- risque **élevé** : risque compris entre 5 et 10%,
- risque **très élevé** : outre une maladie cardiovasculaire documentée (prévention secondaire), diabète de type 2 ou diabète de type 1 avec retentissement sur les organes-cibles, insuffisance rénale chronique modérée à sévère, risque supérieur ou égal à 10 %.

Annexe V : Complications de l'usage excessif d'alcool [77][126]

Type de complications	Maladies en cause
Cancers	▪ Voie aérodigestives : l'aldéhyde produit localement malnutrition, immunodépression, mauvaise hygiène buccale ▪ Œsophage : absence de seuil sans risque ▪ Côlon ▪ Sein ▪ Poumon : potentialisé par le tabac ▪ Foie, pancréas
Complications cardiovasculaires « French Paradox » et courbe en J : Effet protecteur maximal à 20 g/j puis diminue et s'inverse à 72-89 g/j	▪ AVC ischémiques : courbe en J l'alcool protecteur puis au-delà de 4-6 verres augmente le risque d'AVC ▪ « Binge drinking »* : 20% AVC ischémiques des sujets < 40 ans ▪ AVC hémorragiques : risque augmente à 12 g/j ▪ Arythmies ▪ HTA : relation dose-effet linéaire : au-delà de 20 g/j(femme) ou 30 g/j(homme), l'alcool élève la pression artérielle systolique et diastolique ▪ Myocardiopathie après consommation chronique élevée (> 90g/j, > 5ans)
Complications métaboliques	▪ Diabète de type 2 : Relation en U : risque diminué avec faibles doses, augmenté avec doses > 50 g/j (femmes) ou 60 g/j (hommes) ▪ Dose modérée : augmentation HDL-c et sensibilité à l'insuline/ Plus forte dose : résistance à l'insuline ▪ Accumulation de graisse abdominale, stéatose hépatique, hypertriglycéridémie : ▪ **1 g d'alcool = 7 kcal** ▪ Hyper uricémie : surtout avec la bière, même sans alcool
Complications hépatiques	▪ MAF : Maladie alcoolique du foie : stéatose => stéato-hépatite => cirrhose => cancer ▪ Hypertension portale ▪ Insuffisance hépatocellulaire ▪ Encéphalopathie hépatique
Complications pancréatiques	▪ Première cause de pancréatite : l'alcool
Complications neurologiques	▪ AVC ++ (voir complications cardiovasculaires) ▪ Encéphalopathies : carences vitamine, démyélinisations ▪ Epilepsies ▪ Neuropathies périphériques ▪ Troubles du sommeil : la consommation aigue favorise l'endormissement mais tolérance à l'action sédative, la consommation chronique : insomnie précède la prise d'alcool, cercle vicieux : alcool comme somnifère ▪ Démences : faible dose : effet protecteur VS déclin cognitif consommation élevée chronique
Complications hématologiques et immunitaires Toxicité directe, carence vitamines…	▪ Anémies ▪ Infections ▪ Hypersplénisme avec cytopénies par séquestration

Type de complications	Maladies en cause
Conséquences ostéo-squelettiques	▪ Risque de fracture augmenté ▪ Consommation chronique cause d'ostéoporoses masculines
Reproduction et embryofœtopathies	▪ Troubles de la reproduction (même si l'alcool aide certains patients dans l'acte sexuel à court terme) : moindre libido, impuissance, éjaculation précoce, hypofertilités ▪ Syndrome d'alcoolisation fœtale
Conséquences dermatologiques Carences, vasodilatations	▪ Vieillissement cutané accéléré ▪ Pâleur, ictère, coloration brune ▪ Dermatite séborrhéique, rosacée
Conséquences buccales, odontologiques	L'alcool est la principale cause de déchaussement dentaire par destruction des tissus de soutien

Annexe VI : Questionnaire AUDIT-C

Tableau 1.III. Test AUDIT –C.

1) Combien de fois vous arrive-t-il de consommer de l'alcool (par mois , par semaine) ? Jamais, une fois/m, 2 à 3 fois/m, 2 à 3 fois/sem , 4 fois ou +/sem 2) Combien de verres standard buvez-vous au cours d'une journée ordinaire où vous buvez de l'alcool ? 1 ou 2 ; 3 ou 4 ; 5 ou 6 ; 7 à 9 ; 10 ou plus 3) Combien de fois vous arrive-t-il de boire 6 verres standard ou davantage au cours d'une même occasion ? Jamais, moins d'une fois/m, une fois/m, une fois/sem, chaque jour ou presque
Cotation : 0 à 4 Risque de consommation excessive d'alcool > 4 chez l'homme, > 3 chez la femme

Annexe VII : Médicaments impliqués dans le sevrage alcoolique [2][127][128]

Médicaments	Indications	Modalités de prise
Benzodiazépines (Diazépam VALIUM®)	Prévention du syndrome de sevrage (crises convulsives, anxiété…)	Le diazépam est recommandé en première intention compte-tenu de sa rapidité d'action et de sa longue demi-vie (32 à 47 h) *Posologie* : **20 à 60 mg** de diazépam/jour pendant 2 à 3 j puis **baisse progressive** des posologies, arrêt après 5 à 10 j de traitement Attention si insuffisance hépatique, double dépendance alcool-benzodiazépines
Vitamine B1 (Thiamine) (BENERVA®)	Carence La malnutrition et la malabsorption intestinale liées à la prise chronique d'alcool entrainent un déficit en thiamine	Vitamine B1 300 mg/jour 5 à 15 jours en prophylaxie
Vitamines B6 (pyridoxine), PP (nicotinamide), vitamine C	Patients dénutris	La vitamine B6 ne doit **pas être prise plus d'un mois** (effets neurotoxiques de type neuropathies à long terme)
Acamprosate (AOTAL®)	Maintien de l'abstinence : à commencer dès que possible après le sevrage	Agoniste GABA, antagoniste du glutamate. A prendre avant les repas en 3 prises (4 à 6 cp/jour en fonction du poids) **Durée minimale d'un an qui peut être poursuivie si besoin** CI si insuffisance rénale sévère EI : troubles digestifs, risque dépression, baisse libido, urticaires, prurit Associer vitamines et anxiolytiques
Naltrexone (REVIA®)	Maintien de l'abstinence : à commencer dès que possible après le sevrage	Antagoniste des récepteurs opiacés, la naltrexone réduit l'envie de consommer : on réduit l'activation du circuit de la récompense. 50 mg/jour pendant 3 mois **Prescrite après le sevrage et conseillée pour un traitement de trois mois** (effet bénéfique disparaissant au bout de quelques mois) CI : insuffisance hépatique, insuffisance rénale sévère, patient dépendant aux opiacés

Médicaments	Indications	Modalités de prise
Disulfirame (ESPERAL®)	Deuxième intention Indiqué que chez le patient motivé recherchant l'abstinence	Bloque la dégradation de l'acétaldéhyde par inhibition de l'aldéhyde déhydrogénase, d'où l'effet antabuse* provoqué chez le patient Le but est de le dissuader de la reprise de consommation. 250 à 500 mg/jour en une prise puis arrêt progressif 24 h minimum après la dernière prise d'alcool **Ne pas boire d'alcool !!**
Baclofène (LIORESAL®)	RTU depuis le 14/03/2014 Déclaration à l'ANSM obligatoire Maintien de l'abstinence avec diminution du « craving » Réduction de la consommation Après échec des autresthérapies	Agoniste des récepteurs GABA : diminution de la libération de dopamine. 15 mg/jour pendant deux à trois jours puis **augmentation progressive** jusqu'à obtention d'une réponse clinique > 120 mg/j : deuxième avis nécessaire > 180 mg/j : avis collégial Dose maximale 300 mg/jour **Arrêt progressif préconisé** CI : grossesse, épilepsie, conduite pendant l'instauration du traitement, état psychiatrique préexistant EI : vertiges, idées suicidaires, troubles digestifs
Nalméfène (SELINCRO®)	Réduction de la consommation d'alcool chez les adultes ayant une dépendance avec risque important de consommation d'alcool, mais en l'absence de symptômes physiques de sevrage ou de nécessité médicale d'un sevrage immédiat.	Antagoniste des récepteurs opiacés mu et delta. Traitement à prendre à la demande du patient chaque jour où il souhaite anticiper un risque de consommation (1 à 2 h avant une soirée par exemple) Maximum un comprimé/jour EI : insomnie, vertiges, céphalées, nausées

Annexe VIII : Contenu en trans resvératrol et trans resvératrol piceid dans des boissons ou autres en 1999 [86]

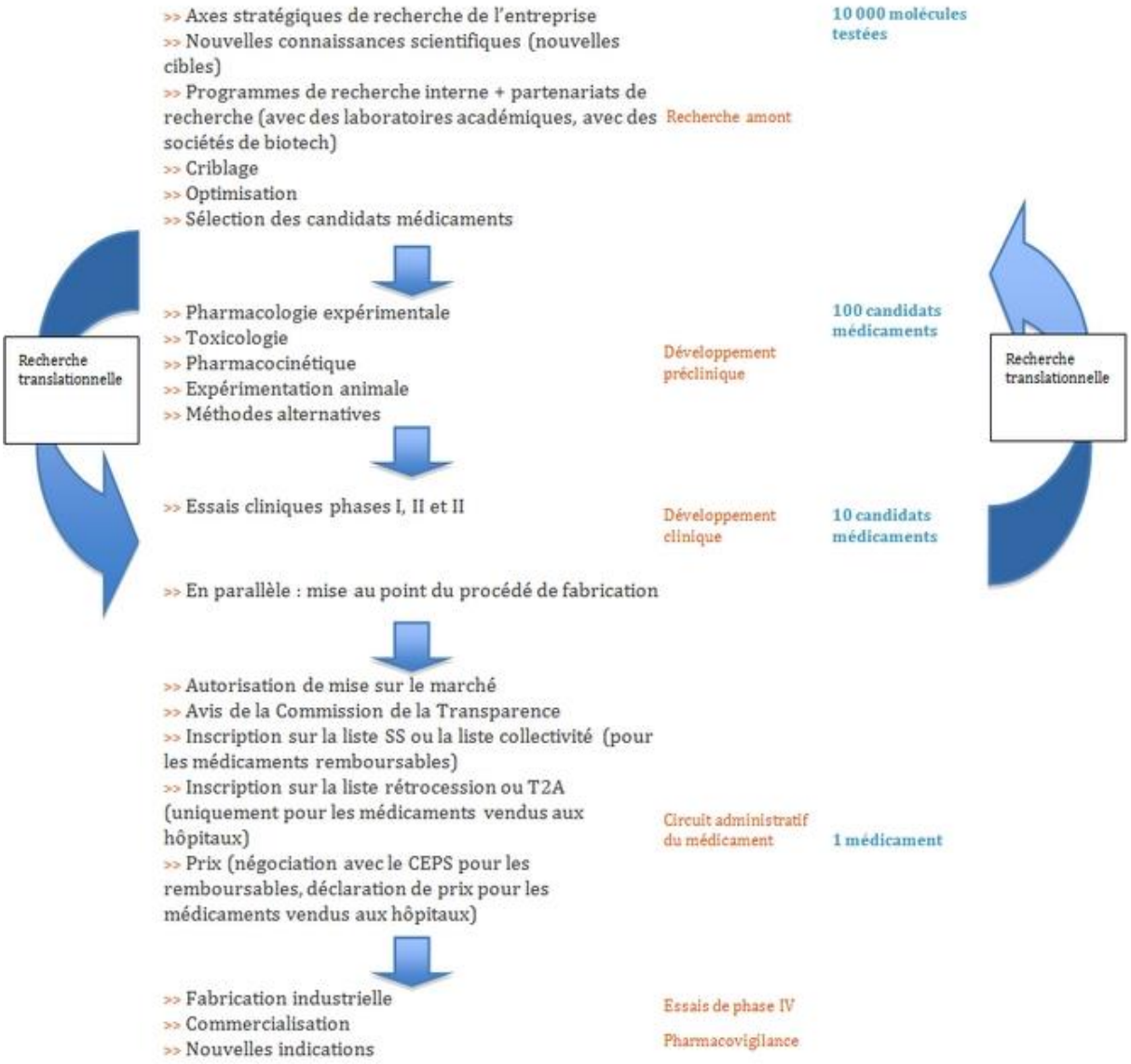
	Sources	TransRSV (g/g de tissu ou g/100mL)	TransRSVglucodise (trans-piceid) (g/g de tissu ou g/100mL)	Total (g/g de tissu ou g/100mL)
Raisins noirs	Merlot	0,5 +/- 0,0	7,3 +/- 0,4	7,8 +/- 0,4
	Cabernet Sauvignon	0,5 +/- 0,0	2,2 +/- 0,4	2,7 +/- 0,4
Racine Itadori	Racine commerciale	523 +/- 1	1653 +/- 2	**2170 +/- 9**
	Feuille jeune	Non détecté	867 +/- 17	867 +/- 17
	Racine jeune	Non détecté	497 +/- 4	497 +/- 4
Cacahuètes	Bouillies	5,1 +/- 2,8		5,1 +/- 2,8
	Beurre de cacahuète	0,3 +/- 0,1		0,3 +/- 0,1
Vins rouges	Pinot Noir de Californie (1994)	1057 +/- 60	Non détecté	**1803 +/- 71**
	Cabernet Sauvignon de Bulgarie (1996)	672 +/- 10	189 +/- 5	1380 +/- 25
	Merlot du Chili (1994)	48 +/- 1	Non détecté	200 +/- 3
	Cabernet Sauvignon de Californie (1995)	53+/- 1	Non détecté	98 +/- 3
Thé Itadori		68+/- 1	906 +/-3	974+/- 2

NB : si le total ne correspond pas à la somme de transresvératrol + transresvératrol piceid c'est parce qu'il y a du cis-resveratrol aussi (dans les vins rouges)

Annexe IX : Niveaux de trans-resvératrol dans des vins mono- variétaux [89]

Cépage	Teneur en resvératrol mg/L	Teneur en resvératrol µM
Pinot Noir	**3,6 +/- 2,9**	**15,9 +/- 12,5**
St Laurent	3,2 +/- 1,8	14 +/- 8,1
Marzemino	3,0 +/- 2,1	13,1 +/- 9,2
Merlot	2,8 +/- 2,6	12,5 +/- 11,5
Blaufränkisch	2,6 +/- 1,3	11,3 +/- 5,5

Annexe X : Procédure de mise sur le marché d'un médicament (LEEM)



Annexe XI : Précisions sur les allégations

Une allégation est dite **nutritionnell**e quand elle fait référence à la teneur d'un nutriment dans un aliment. Il faut qu'il y ait 15% des AJR en nutriment contenus dans l'aliment pour recevoir l'allégation. Il faut qu'il y ait 30% des AJR en nutriment contenus dans l'aliment pour recevoir l'allégation « riche ». Elle indique par exemple "riche en calcium" ou "représente 30 % des apports journaliers recommandés en vitamine C [130].

« Une allégation est dite de santé quand elle met en exergue un lien entre un nutriment ou un aliment et l'état de santé. Une allégation santé peut revendiquer la diminution d'un facteur de risque (ex: "les oméga 3 réduisent les risques cardio-vasculaires") ou celle d'un risque de maladie, mais elle ne peut pas comporter de mention thérapeutique indiquant que tel nutriment prévient une pathologie ou la guérit (ex : "le calcium prévient l'ostéoporose") » [130].

« Une allégation portant sur la protection de l'ADN, des protéines et des lipides contre les dommages oxydatifs a été déposée au titre de l'article 13.1 du règlement. Celle-ci a été refusée par la Commission européenne (entry ID1957)».

« Il convient de préciser que certaines allégations portant sur les substances botaniques sont en attente d'évaluation et bénéficient de la période transitoire visée aux articles 28.5 et 28.6 du règlement (CE) n°1924/2006 (cf. considérant 11 du règlement n°432/2012).

Pour l'instant, elles peuvent continuer à être utilisées.

Pour le resvératrol et la renouée du Japon (*Polygonum cuspidatum*), les allégations en attente portent sur :

- Le confort de la ménopause, conditions d'utilisation associées : « 10-60 mg extract standardized at 50% trans-resveratrol » (entry ID dans la base AESA 4463),
- Antioxydant, protection contre les radicaux libres, conditions d'utilisations associées : « 5-60 mg extract standardized at 50% trans-resveratrol/day » (entry ID dans la base AESA 4464),
- La santé cardiaque, conditions d'utilisations associées : "compléments alimentaires avec 10 mg de resveratrol par dose journalière" (entry ID dans la base AESA 1849)».

Direction départementale de la protection des populations, service qualité et sécurité des aliments, le 10 novembre 2016.

Annexe XII : Sources de resvératrol (voie orale)

Nom Laboratoire	Forme Statut	Composition	Dose journalière	Description
RSV 200 ® PILEJE	Comprimé Voie orale CA	Extrait de renouée du japon (*Polygonum cuspidatum*) 223 mg dont **resvératrol 200 mg** Extrait de poivre noir 2,11 mg dont pipérine 2 mg	1	
GENERACTIVE RESVERATROL PLUS ® PILEJE	Comprimé Voie orale CA	Thiamine (Vit B1)1,1 mg Riboflavine (Vit B2) 1,4 mg, Niacine (B3)16 mg Acide pantothénique 6 mg Vitamine B6 1,4 mg Biotine (B8) 50 µg Acide folique (folates) 200 µg Vitamine B12 2,5 µg Zinc 2,5 mg Manganèse 0,5 mg **Resvératrol 25 mg** * Nacetylcystéine 100 mg* Curcumine 50 mg * Quercétine 15 mg*	1	« Le zinc et le manganèse contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif, la niacine contribue au métabolisme énergétique normal. »
RESVERATROL® Arkopharma laboratoires	Gélule Voie orale CA	Extraits secs de raisin (*Vitis vinifera* L.) Extrait sec de racine de polygonum (*Fallopia japonica*) Oxyde de zinc Sélénite de sodium	1	« Prévention du vieillissement cellulaire » « Le polygonum riche en resvératrol et la vigne rouge présentent des propriétés anti oxydantes. Ces plantes aident à préserver du vieillissement cellulaire. Le sélénium contribue à protéger les cellules de la peau du stress oxydatif. Le zinc contribue au maintien d'une peau équilibrée. »
RESVERATROL® Dietinatura	Gélule Voie orale CA	Extrait de racine de renouée de japon (*Polygonum cuspidatum*) titré à 50% de resvératrol 50 mg Extrait de raisin titré à 40% (*Vitis vinifera)* 10 mg **Resvératrol 25 mg** (pour 1 gélule)	4 soit 100mg	« Polyphénol puissant » « protection des cellules », retrouvé en grande quantité dans la peau du raisin rouge, « le resvératrol est un polyphénol présentant des vertus anti-oxydantes exceptionnelles, il contribue à protéger les cellules du stress oxydatif, pouvant induire un vieillissement prématuré. »

Nom Laboratoire	Forme Statut	Composition	Dose journalière	Description
RESVERATROL® Laboratoire des Granions	Gélule Voie orale CA	Extrait de *Polygonum Cupsidatum* 222 mg dont **resvératrol 200 mg** (pour une gélule) (*Polygonum cuspidatum* titré à 90% de resvératrol)	1	« Recommandé pour des personnes souhaitant lutter contre les dommages causés par le vieillissement cellulaire lié au stress oxydatif »
RESVERATROL® Supersmart®	Gélule Voie orale SN	**Resvératrol 40 mg** (400 mg d'un composé comprenant 80% d'extrait de Vitis vinifera et 20% d'extrait de Polygonum cuspidatum standardisé pour apporter 10% de resvératrol) Pour 2 gélules	2	« Le phytonutriment le plus efficace et le plus étudié pour maintenir et protéger sa santé » **« L'Organisation Mondiale de la Santé indique que le resvératrol réduit à lui seul de 40% le risque cardio-vasculaire! Le resveratrol est plus efficace que la vitamine E »**
TRANS-RESVERATROL® Supersmart®	Gélule Voie orale	**Trans-resvératrol** Extrait de 500 mg de *Polygonum cuspidatum* standardisé 20% trans-resvératrol 200 mg Pour 2 gélules	2	**
RESVERATROL SYNERGY ® Supersmart®	Gélule Voie orale	**Trans-resvératrol** Extrait de 500 mg de *Polygonum cuspidatum* standardisé 20% trans-resvératrol) 100 mg + Quercétine, vitamine C, proanthocyanidines et autres Pour 2 gélules	2	« Améliore les bio-marqueurs du vieillissement et favorise l'expression des gènes de longévité » **
RESVERATROL ET EXTRAIT DE VIN ROUGE ® Biovea®	Capsule molle Voie orale CA	Resvératrol (*Polygonum cuspidatum*) (racine) 250 mg Extrait de vin rouge (*Vitis vinifera)* (peau de raisin) 10 mg « 260 mg de resvératrol »	1	**« Le resvératrol, en particulier, s'est avéré être un puissant antioxydant (environ 20-50 fois plus efficace que la vitamine C seule »**

Les produits sont cités tels que retrouvés en pharmacie ou sur Internet.
** On remarquera qu'il n'y a pas de VNR (Valeur nutritionnelle de référence) pour le resvératrol.*
***« Ne pas dépasser la dose quotidienne recommandée. Ce produit est un supplément nutritionnel (ou complément alimentaire) qui ne doit pas se substituer à une alimentation variée et équilibrée. Ne pas laisser à la portée des jeunes enfants. Conserver à l'abri de la lumière, de la chaleur et de l'humidité. Comme avec tout supplément nutritionnel, consultez un professionnel de santé avant de le consommer si vous êtes enceinte, allaitez ou si vous avez un problème de santé ».*
Les descriptions et compositions ne sont pas exhaustives, les descriptions ne me semblant pas tout à fait légitimes sont en rouge.

Annexe XIII : Systèmes galéniques proposés pour augmenter la stabilité, solubilité et biodisponibilité du resvératrol [104]

Système de libération	Définition	Effets sur le resvératrol Solubilité	Stabilité	Biodisponibilité
Solutions micellaires	Molécules amphiphiles	Augmentation de la solubilité	ND	ND
Cyclo dextrines	Sucres cycliques « Molécules cages » permettant d'encapsuler diverses molécules	Augmentation de la solubilité	Stabilisation à un pH de 5,5-8,5	Libération contrôlée
Liposomes	Vésicules concentriques avec un cœur aqueux entouré d'une bicouche membranaire amphiphile similaire aux membranes biologiques	Une formulation optimisée améliore la solubilité	Protection de la lumière et d'autres processus de dégradation	Ralentit la libération
Nano émulsions/ Microémulsions	Dispersion thermodynamiquement stable de deux liquides immiscibles, stabilisée par un (ou plusieurs) tensioactif(s)	Microémulsion optimisée améliore la solubilité du resvératrol	Stabilité physique améliorée	Biodisponibilité orale améliorée

ND : donnée non disponible

Annexe XIV : La « diète méditerranéenne »

Les principes de base de la diète méditerranéenne, inscrite au patrimoine mondial culturel immatériel de l'UNESCO, reposent sur une consommation d'aliments riches en fibres, en recommandant :

- une consommation abondante en fruits et légumes (antioxydants et fibres), en produits céréaliers complets,
- une consommation quotidienne de légumineuses (lentilles, haricots secs, pois chiches..), de noix et de graines qui sont des sources importantes de fibres, de yaourt, de fromage, de vin rouge mais modérément,
- une consommation importante d'ail, d'oignon, d'épices et d'aromates,
- l'utilisation de l'huile d'olive comme corps gras,
- une consommation plusieurs fois par semaine de poisson,
- une consommation seulement quelques fois par semaine de poulet, d'œufs et d'aliments sucrés,
- limiter à une à deux fois par mois la consommation de viande rouge.

Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.

Serment de Galien

« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

VAUCHE Marina

LES BIENFAITS DU VIN ROUGE SUR LA SANTE ET L'AVENIR DU RESVERATROL EN TANT QUE MEDICAMENT

RESUME :

Le vin est la boisson alcoolisée la plus consommée en France malgré une nette diminution du taux de consommateurs réguliers car c'est le mode occasionnel (1 à 2 fois/semaine ou plus rarement) qui prévaut.

Notre enquête réalisée sur 76 patients (45-88 ans) en service de soins cardiaques au CHU de Grenoble indique 34,2% de consommateurs réguliers de vin rouge qui sont plus âgés que ceux consommant d'autres alcools ; les femmes consomment moins de boissons alcoolisées que les hommes ; les patients consommateurs réguliers d'autres alcools prennent des statines à dose plus élevée que les consommateurs réguliers de vin rouge.

Les polyphénols du vin rouge auraient de multiples propriétés bénéfiques : cette association est à l'origine du « French Paradox » : la mortalité cardiovasculaire des Français est moins élevée que celle d'autres pays à consommation identique de graisses. Ce phénomène s'expliquerait par la diète méditerranéenne et/ou la consommation de vin rouge en quantité modérée, grâce à sa teneur en resvératrol (polyphénol étudié).

La plupart des études illustrant toutes ses propriétés, ont été conduites in vitro ou chez l'animal, d'où la difficulté d'extrapoler à l'échelle humaine. Des essais cliniques et des méta-analyses doivent être conduits avant de considérer cette molécule comme un médicament.

Actuellement, le resvératrol est présent sur le marché sous forme de compléments alimentaires même s'il n'a pas d'allégation en vigueur.

LES MOTS CLES : Vin rouge, French Paradox, Resvératrol, Médicament

ADRESSE : [Données à caractère personnel]

FILIERE : Pharmacie

Président du jury :

Dr Serge KRIVOBOK, Docteur en Pharmacie, Maître de Conférences en Biologie Végétale et Botanique - Université Grenoble Alpes

Membres du jury:

Dr Catherine GILLY, Maître de Conférences en Chimie Thérapeutique - Université Grenoble Alpes (directrice de thèse)

Dr Isabelle HININGER-FAVIER, Maître de Conférences en Biochimie - Université Grenoble Alpes

Professeur émérite Norbert LATRUFFE, PhD, Université de Bourgogne