



**HAL**  
open science

# Les polyphénols contenus dans le vin rouge : leurs propriétés pharmacologiques

Mylène Ferrier

► **To cite this version:**

Mylène Ferrier. Les polyphénols contenus dans le vin rouge : leurs propriétés pharmacologiques. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01901618

**HAL Id: dumas-01901618**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01901618v1>**

Submitted on 23 Oct 2018

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

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

## AVERTISSEMENT

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

Il 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](mailto: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  
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2018

LES POLYPHÉNOLS CONTENUS DANS LE VIN ROUGE : LEURS PROPRIÉTÉS  
PHARMACOLOGIQUES

THÈSE  
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE  
DIPLOME D'ÉTAT

Mylène FERRIER

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 15/10/2018

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Dr. Marie Joyeux – Faure

Membres :

Dr. Catherine Gilly (directrice de thèse)

Dr. Isabelle Hininger

Dr. Basile Peres

*L'UFR 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 de la faculté de Pharmacie



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

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

**Année 2017-2018**

## ENSEIGNANTS - CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	LAPM-UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	BENOIT	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	-
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	THEMAS TIMC-IMAG – UMR CNRS 5525
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2 – INSERM U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM
DCE	BOULADE	MARINE	SyMMES
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
DCE	BOUVET	RAPHAEL	HP2
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	IAB – CRI INSERM U823
MCF	CAVAILLES	PIERRE	LAPM – UMR 5163 CNRS
AHU	CHANOINE	SEBASTIEN	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
DCE	COUCHET	MORGANE	LBFA
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG INSERM U1055
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI
PU	DROUET	EMMANUEL	UVHCI UMI 3265 EMBL CNRS
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
AHU	GARNAUD	CECILE	THEREX TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBP-IBS UMI 3265 EMBL-CNRS
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	Renée	-
MCF	GROSSET	CATHERINE	DPM UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCF	KRIVOBOC	SERGE	LCBM IRTSV CEA
DCE	LE	CONG ANH KHANH	CERMA V
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	THEREX TIMC-IMAG
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	BFA INSERM U1055
DCE	MONTEMAGNO	CHRISTOPHE R	LRB
DCE	MOULIN	SOPHIE	HP2
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR CNRS 5553
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-
PU-PH	SEVE	MICHEL	IAB-CR INSERM – U823 IAB
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
DCE	TAHER	RALEB	IBS

Mise à jour le 09/01/2018

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	UVHCI – UMR 3265 EMBL CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
DCE	VERNET	CELINE	CRI-IAB
DCE	VRAGNIAU	CHARLES	UVHCI
PU	WOUESSIDDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

-----

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire  
 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  
 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  
 MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel  
 MCF : 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  
 SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé  
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation  
 UMR: Unité Mixte de Recherche  
 UVHCI: Unit of Virus Host Cell Interactions

Mise à jour le 09/01/2018

## Remerciements

Je tiens à exprimer toute ma reconnaissance à ma directrice de thèse, le docteur Catherine Gilly, pour sa confiance, sa gentillesse et ses nombreux conseils afin que je mène à bien la rédaction de ce manuscrit.

J'adresse mes remerciements à ma présidente de thèse, le docteur Marie Joyeux-Faure pour sa disponibilité, son aide et ses enseignements lors de mes études.

Je remercie également le docteur Isabelle Hininger et le docteur Basile Peres pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse et pour leur bienveillance à mon égard.

Je tiens également à remercier à ma famille, mon conjoint et mes amis pour leur soutien tout au long de ces années. À ma mère, Isabelle Maréchal pour ses sacrifices, son amour et ses enseignements. À mon beau-père, Christian Maréchal pour son affection, ses encouragements et sa lucidité. À ma sœur, Lola Maréchal pour sa gentillesse, sa bonne humeur et son espièglerie. À mon conjoint, Fabian Mey pour ses conseils, ses attentions et son amour. À mes amies, Anne-Bérangère et Solène sans qui, les études de pharmacie n'auraient pas eu la même saveur.

## Liste des abréviations

3-O-GT : 3-glucosyl-O-transférase

4CL : 4 – coumarate – CoA ligase

A $\beta$  : Monomères amyloïdes -  $\beta$

ACC : Acétyl CoA

ACE : « Angiotensin - Converting Enzyme »

ADN : Acide désoxyribonucléique

AMPK : Adenosine monophosphate kinase

AKT : Protein Kinase B

AP-1 : “Activator Protein – 1”

ATP : Adenosine Triphosphate

C3G : Cyanidine – 3 – Glucoside

C4H : Cinnamate 4 – hydroxylase

CAM : “Intracellular adhesion molecule”

CD : “Cluster of Differentiation”

CDK : “Cyclin - dependent kinases”

CEP : Champs électriques pulsés

CHS : Chalcone synthase

COMT : Catéchol - O - Méthyltransférase

COX : Cyclooxygénase

EGFR : “Epidermal growth Factor Receptor”

ERK : “Extracellular signal–Regulated Kinases”

ECG : Epicatéchine gallate

EGC : Epicatéchine gallate



EGCG : Epigallocatechine gallate

EGF : facteur de croissance épidermique

FAK : “Focal Adhesion Kinase”

FCR : Réactif de Folin - Ciocalteu

GAE : Acide gallique

GSK - 3b : “Glycogen Synthase Kinase - 3b”

GST : Glutathion S - Transférase

HAT : Histones acétyltransférases

HDL : “High Density Lipoproteins”

IKK : Kinase I $\kappa$ B

IL - 1 $\beta$  : Interleukine – 1 $\beta$

INCA : Institut National Du Cancer

iNOS : oxyde nitrique synthase induite

JNK : “c – Jun NH(2) – terminal Kinase”

LDL : “Low Density Lipoproteins”

MMP : “Matrix Metalloproteinase”

MnSOD : “Superoxide dismutase mitochondrial 2”

MRP2 : “Multidrug resistance - associated protein 2”

MRP3 : “Multidrug resistance - associated protein 3”

NF -  $\kappa$ B : “Nuclear Factor Kappa Beta”

NO : Oxyde nitrique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OMT : O – méthyl - transférase

PAL : Phénylalanine ammonia - lyase

PI3K : Phosphatidylinositol 3 – Kinase

PKC : “Protein Kinase C”

pRB : “Phosphorylated retinoblastoma”

ROS : “Reactive Oxygen Species”

SGLT1 : “Sodium / glucose cotransporter 1”

STS : Stylobène Synthétase

SULT : Sulfotransférases

TAL : Tyrosine ammonia - lyase

TNF -  $\alpha$  : “Tumor necrosis factor Alpha”

TRAIL : “Tumor - Related Apoptosis Including Ligand”

UGTs : Uridine – 5’ – diphosphateglucuronosyltransférases

UVB : Ultraviolet B

VEGFR : “Vascular Endothelial Growth Factor Receptor”

VLA : “Very Late Antigen”

VLDL : “Very Low Density Lipoproteins”

## Glossaire

**Cellules Caco – 2 :** Elles constituent une lignée cellulaire tumorale humaine d'origine intestinale isolée d'un adénocarcinome colique. L'essai sur cellules Caco-2 permet d'évaluer la perméabilité intestinale d'un composé chimique, c'est à dire sa capacité à traverser la paroi intestinale pour rejoindre la circulation sanguine et se distribuer dans l'organisme.

**Dalton :** C'est l'unité de masse atomique unifiée est une unité de mesure standard, utilisée pour exprimer la masse des atomes et des molécules.

**Effet Warburg :** En oncologie, c'est le fait que la plupart des cellules cancéreuses produisent de l'énergie grâce à un fort taux de glycolyse suivie d'une fermentation d'acide lactique dans le cytosol, plutôt que grâce à un taux comparativement bas de glycolyse suivie d'une oxydation du pyruvate dans les mitochondries comme cela se passe dans la majorité des cellules normales. Ce dernier processus est aérobie.

**Eliciteur :** c'est une molécule produite par un agent phytopathogène qui induit chez une plante la production de molécules qui déclenchent les mécanismes de défense des plantes avec production de substances défensives.

**Flash-détente :** il s'agit d'une technique extractive qui consiste soumettre une vendange chauffée à 90°C, à une mise sous vide instantanée (50 - 60 hPa). La brusque vaporisation de l'eau contenue dans la baie et en particulier dans la pellicule provoque une déstructuration tissulaire qui va favoriser les phénomènes d'extraction des composés pelliculaires. Cette vaporisation est la conséquence de la mise sous vide instantanée de qui par équilibrage de la température au vide donné refroidit toute la vendange à environ 30°C.

**Phloème :** C'est un tissu conducteur de la sève élaborée qui est riche en glucides.

**Thermovinification :** cette technique consiste à chauffer la vendange fraîche à 70-75°C pendant 30 à 40 minutes. Elle donne des vins moins riches en polyphénols (tannins, anthocyanes) qu'une vinification classique, avec une couleur en général peu stable.

**Thermo-détente :** cette technique consiste à appliquer une surpression (de 1 à 5 bars) à une vendange chauffée au préalable à 65 - 80°C.

**Ubiquiste :** Une espèce est qualifiée d'ubiquiste lorsqu'elle se maintient dans plusieurs biotopes tout en occupant des niches écologiques très variées.

**Xylème :** C'est un tissu conducteur de la sève brute qui est riche en eau et en minéraux.

## Liste des figures

Figure 1 : Voie phénylpropanoïde responsable de la synthèse in vivo des polyphénols flavonoïdes et non-flavonoïdes (14) .....	21
Figure 2 : « Schematic structure of a ripe grape berry and pattern phenolics biosynthesis distribution between several organs and tissues (indicated by arrows) » (20) .....	22
Figure 3 : La réaction de la fermentation alcoolique.....	26
Figure 4 : Structures communes des flavonoïdes (noyau flavylum) et celles de ses dérivés .....	34
Figure 5 : Structure de l'acide hydroxyphényl propionique.....	36
Figure 6 : Structure du dihydroxyphényl- $\gamma$ -valerolactone.....	36
Figure 7 : Structure de l'acide hydroxyphénylacétique.....	36
Figure 8 : « Schematic depiction of metabolic fate of dietary polyphenols in the human–microbial superorganism » (32).....	37
Figure 9 : « Overview of flavonoid absorption and postabsorptive metabolism. » (35).....	39
Figure 10 : Structure commune des flavonols .....	42
Figure 11 : Structures des principaux flavonols .....	43
Figure 12 : Structure de la quercétine – 3 – O – glucoside .....	43
Figure 13 : Structure de la quercétine – 3 – O – glucuronide.....	44
Figure 14 : « Quercetin prominent therapeutic applications » (46).....	47
Figure 15 : Cibles moléculaires des flavonoïdes dans la prévention du cancer (46).....	49
Figure 16 : « Effects of the ten flavonoids on in vitro bovine brain PKC activity. (“P < 0.05; **P < 0.01) » (48).....	50
Figure 17 : Les différentes phases du cycle cellulaire (51) .....	51
Figure 18 : Squelette de base des flavanols : 2–phényl–3,4–dihydro–2H–chromen–3–ol .	52
Figure 19 : Structure de la (+) – catéchine .....	52
Figure 20 : Structure de la (–) – épicatechine.....	52
Figure 21 : Structures des gallocatéchine (52).....	53
Figure 22 : Absorption et métabolisation des flavanols (51).....	55
Figure 23 : « Anthocyanins' and proanthocyanidins' anti-inflammatory effect results in improved immune cell functions » (39) .....	57
Figure 24 : Représentation de la possible interaction de l'épicatechine avec les cellules cancéreuses (51) .....	59
Figure 25 : Le squelette de base des anthocyanidines (cation flavylum).....	61

Figure 26 : Structure de la pelargonidine .....	62
Figure 27 : Structure de la cyanidine.....	62
Figure 28 : Structure de la delphinidine .....	62
Figure 29 : Structure de la péonidine .....	62
Figure 30 : Structure de la malvidine .....	62
Figure 31 : « Anthocyanins' and proanthocyanidins' anti-inflammatory effect results in improved immune cell functions » (39) .....	66
Figure 32 : Structure des stilbènes.....	67
Figure 33 : Structure du trans - resvératrol.....	67
Figure 34 : Structure de la picéide.....	67
Figure 35 : Structure du picéatannol.....	67
Figure 36 : Structure du pinosylvin .....	67
Figure 37 : Structure du ptérostilbène .....	67
Figure 38 : Synthétisation des stilbènes in-vivo : voie des shikimates (62).....	69
Figure 39 : Les organes de la plante (56) .....	70
Figure 40 : La circulation de du xylème et du phloème dans la plante (57) .....	70
Figure 41: Structure de la baie du raisin (58) .....	70
Figure 42 : Formation de métabolites de resvératrol par diverses UGT et SULT chez l'homme (64) .....	72
Figure 43 : Mécanisme d'action du resvératrol dans l'organisme (61).....	73
Figure 44 : Les effets cardiovasculaires et les cibles du resvératrol [67].....	76

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Teneur moyenne en composés phénoliques des différentes parties du raisin (en mg / kg) (11).....	22
Tableau 2 : Les concentrations moyennes mesurées par familles de polyphénols dans le vin rouge (11) .....	29
Tableau 3 : Synthèse des résultats des études menées sur les vins biologiques et leurs teneurs en polyphénols.....	31
Tableau 4 : Les principales métabolisations des flavonols.....	46
Tableau 5 : Cyclines et CDK selon la phase du cycle cellulaire (38) .....	51
Tableau 6 : Activité inhibitrice de certains des flavonols via les CDK - 1 et CDK - 2 (38).....	51
Tableau 7 : Les mécanismes d'actions des proanthocyanidines (30).....	56
Tableau 8 : Concentration excrétée et temps d'élimination mesurés chez 8 hommes adultes, sains, après consommation de 500 mg de C3G (52) .....	64
Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques des métabolites chez 8 hommes adultes en bonne santé après consommation de 500 mg de C3G, mesure effectuée sur le plasma 48h après la prise (52) .....	64
Tableau 10 : Les mécanismes d'actions des anthocyanidines (30) .....	65
Tableau 11 : Quantité de stilbènes dans le vin rouge .....	71
Tableau 12 : Effets neuroprotecteurs de quelques stilbènes monomères et oligomères (66) .....	78
Tableau 13 : Effets inhibiteurs des stilbènes sur l'agrégation du peptide $\beta$ - amyloïde (66) .....	78
Tableau 14 : Les allégations santé en attente d'évaluation par l'ESFA pour les produits issus ou dérivés de la vigne ( <i>Vitis vinifera</i> ) (79).....	84
Tableau 15 : Structures des molécules citées .....	98
Tableau 16 : Comparaison des teneurs des principaux polyphénols dans la bière, le cidre et les différents vins (12).....	108
Tableau 17 : Quantité de polyphénols dans le vin rouge, résultats obtenus par chromatographie .....	109
Tableau 18 : Extraction des avis de l'EFSA sur les allégations santé des polyphénols selon l'article 13 - 1 .....	113

## Table des matières

Liste des enseignants de la faculté de Pharmacie .....	2
Remerciements .....	5
Liste des abréviations .....	6
Glossaire .....	9
Liste des figures.....	10
Liste des tableaux .....	12
Introduction .....	18
1. Le rôle des polyphénols in - vivo pour la vigne et sa baie .....	20
2. Le vin rouge.....	24
2.1. Pourquoi le vin rouge est - il plus concentré en polyphénols que le jus de raisin ou les autres vins ?.....	24
2.1.1. La vinification du vin rouge .....	24
2.1.2. La différence entre vins rouge, blanc et rosé.....	27
2.2. Les quantités de polyphénols présentes dans le vin rouge.....	28
2.2.1. Concentration moyenne mesurée dans le vin rouge .....	28
2.2.2. Les facteurs influant sur les teneurs en polyphénols .....	29
3. Les polyphénols.....	33
3.1. Définition.....	33
3.2. Classification en fonction de la structure.....	33
3.2.1. La biodisponibilité des polyphénols.....	35
3.2.1.1. L'absorption des formes aglycones .....	35
3.2.1.2. Le rôle de la flore microbienne.....	35
3.2.1.3. Les facteurs influençant la biodisponibilité.....	38
3.2.1.4. La métabolisation des polyphénols dans le cycle entéro - hépatique .....	38
3.2.1.5. Le transport plasmatique.....	39
3.2.1.6. La distribution tissulaire .....	39
3.2.1.7. L'excrétion.....	40

3.2.2.	Les propriétés pharmacologiques des polyphénols.....	40
4.	Les flavonols .....	42
4.1.	Définition et structures.....	42
4.1.1.	Les flavonols du raisin.....	43
4.1.2.	Les flavonols du vin .....	44
4.1.3.	La biodisponibilité.....	45
4.1.4.	Les propriétés pharmacologiques.....	46
4.1.4.1.	Les propriétés antioxydantes .....	47
4.1.4.2.	Les propriétés cardioprotectives .....	47
4.1.4.3.	Les propriétés anticancéreuses.....	48
5.	Les flavanols.....	52
5.1.	Définition et structures.....	52
5.1.1.	Les flavanols du raisin.....	53
5.1.2.	Les flavanols du vin.....	54
5.2.	La biodisponibilité .....	54
5.3.	Les propriétés pharmacologiques .....	56
5.3.1.	Les propriétés antioxydantes .....	56
5.3.2.	Les propriétés anti - inflammatoires.....	57
5.3.3.	Les propriétés cardiovasculaires.....	58
5.3.4.	Les propriétés anti - cancéreuses .....	59
5.3.5.	Les propriétés neuroprotectrices.....	60
6.	Les anthocyanidines .....	61
6.1.	Définition et structures.....	61
6.1.1.	Les anthocyanidines du raisin .....	61
6.1.2.	Les anthocyanidines du vin .....	62
6.2.	La biodisponibilité .....	63
6.3.	Les propriétés pharmacologiques .....	64



6.3.1.	Les propriétés antioxydantes .....	65
6.3.2.	Les propriétés anti - cancéreuses .....	66
6.3.3.	Les propriétés antidiabétiques .....	66
7.	Les stilbènes .....	67
7.1.	Définition et structures.....	67
7.1.1.	Les stilbènes dans le raisin .....	68
7.1.2.	Les stilbènes dans le vin rouge.....	71
7.2.	La biodisponibilité .....	71
7.3.	Les propriétés pharmacologiques .....	73
7.3.1.	Les propriétés antioxydantes .....	74
7.3.2.	Les propriétés anti - inflammatoires.....	74
7.3.3.	Les propriétés cardiovasculaires.....	74
7.3.4.	Les propriétés métaboliques .....	76
7.3.5.	Les propriétés anti - cancéreuses .....	77
7.3.6.	Les propriétés de neuroprotection .....	77
8.	Augmentation des apports en polyphénols.....	79
8.1.	Augmentation des quantités de polyphénols dans le vin rouge .....	79
8.1.1.	Stimulation hormonale par l'acide jasmonique .....	79
8.1.2.	Plante génétiquement modifiée .....	80
8.1.3.	Utilisation des nouvelles technologies lors de la vinification .....	80
8.2.	Supplémentation en polyphénols .....	81
8.2.1.	Extraction .....	81
8.2.2.	La synthèse .....	82
8.2.3.	Les compléments alimentaires .....	82
	Conclusion.....	88
	Bibliographie .....	90
	Annexes .....	97

Serment de Galien ..... 124

## **Introduction**

## Introduction

Cette thèse a pour objectif principal de présenter les différents modes d'actions et les effets bénéfiques potentiels des polyphénols dans le vin.

L'engouement autour des polyphénols a débuté avec la découverte du resvératrol, molécule appartenant à la famille des stilbènes, dans de nombreuses plantes et baies et dans le vin (1). Ils sont actuellement l'une des pistes les plus solides pour expliquer le phénomène du « French Paradox ».

Le « French Paradox » est une hypothèse selon laquelle les Français, à consommation égale d'acide gras, souffriraient moins de problèmes cardiovasculaires que les américains. Ce phénomène a été mis en évidence lors du « Projet MONICA » (« Multinational MONItoring of trends and determinants in Cardiovascular disease »), une étude internationale planifiée et coordonnée par l'OMS ayant pour objectif de mesurer les tendances et les déterminants de la mortalité et de la morbidité des maladies cardio - vasculaires et d'étudier les facteurs de risque de ces mêmes maladies (2). Suite à la publication, le régime alimentaire méditerranéen s'est rapidement imposé comme étant une explication possible de cette différence de mortalité. Puisqu'en France et dans le sud de l'Europe, la consommation de produits riches en polyphénols (vin rouge, huile d'olive, légumes et fruits frais) était plus importante qu'aux Etats - Unis.

Les multiples effets bénéfiques du vin rouge sont attribués aux polyphénols grâce à leur propriété antioxydante (3). Ils ont été mis en évidence dans de nombreuses études in - vitro, in - vivo chez l'animal et parfois chez l'homme. Les propriétés possibles de ces composés phénoliques sont : anti - cancérigènes, antiathérogènes, antiulcéreuses, antithrombotiques, anti - inflammatoires, anti allergéniques, immunomodulatrices, antimicrobiennes et vasodilatatrices. Par conséquent, ils ont un probable effet dans la prévention et le traitement des cancers, des maladies inflammatoires, des maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

Les polyphénols sont un groupe important de composés hétérogènes caractérisés par des groupements phényles hydroxylés. Ils sont présents dans un très grand nombre de végétaux et de fruits de même que dans les boissons qui en dérivent comme le thé, le café et le vin.

Le jus de raisin qui semble être une alternative parfaite au vin puisque dépourvu d'alcool et donc dénué des risques liés à sa consommation (cancer du foie, diabète, maladie cardio -

vasculaire, etc.), n'est malheureusement constitué que d'une très faible quantité de polyphénols par rapport au vin rouge. L'objet de la première partie de cette thèse est d'exposer les raisons de cette différence en décrivant les différents modes de production des vins et de présenter les molécules actives qui composent le vin rouge.

Par la suite, nous détaillerons quelles sont les propriétés des polyphénols : leurs structures, leurs biodisponibilités et leurs propriétés pharmacologiques. Les familles suivantes seront étudiées plus spécifiquement : les flavonols, les flavanols, les anthocyanidines et les stilbènes. Il est important de noter que l'ensemble des résultats et des bénéfices exposés dans ce document ne sont valables que lorsque la consommation de vin est faible à modérée.

Cette thèse se clôturera par une discussion sur les différents moyens actuellement existants pour potentialiser les apports en actifs soit en augmentant leurs quantités dans le vin soit en ayant recours à la supplémentation.

## 1. Le rôle des polyphénols in - vivo pour la vigne et sa baie

Les polyphénols sont des métabolites secondaires de faibles poids moléculaires, produits par la plante en réponse à un stress biotique ou abiotique et qui possèdent généralement des propriétés antifongiques et antimicrobiennes (4).

Ils sont à la fois synthétisés et accumulés par la plante après l'exposition à des micro - organismes ou à des stress extérieurs (rayons UV, les métaux lourds, l'ozone) au niveau des racines, des sarments, des feuilles et des baies de la vigne (dans les pépins et au niveau de la pellicule principalement) (1, 5).

La synthèse des polyphénols est réalisée grâce à la voie phénylpropanoïde, produisant les flavonoïdes et non flavonoïdes (stilbènes). Comme illustré dans la figure 1 ci - dessous, un dérivé de phénylalanine est condensé avec trois molécules de malonyl - coenzyme A (CoA) par la chalcone synthase (CHS) pour former la chalcone, qui est elle-même convertie en naringénine (précurseur des flavonoïdes) par la chalcone isomérase (CHI). L'enzyme stilbène synthase (STS) quant à elle, produit des stilbènes à partir des mêmes précurseurs. Les composés de la famille des stilbènes possèdent un squelette basé sur la structure du *trans* - resvératrol (6).

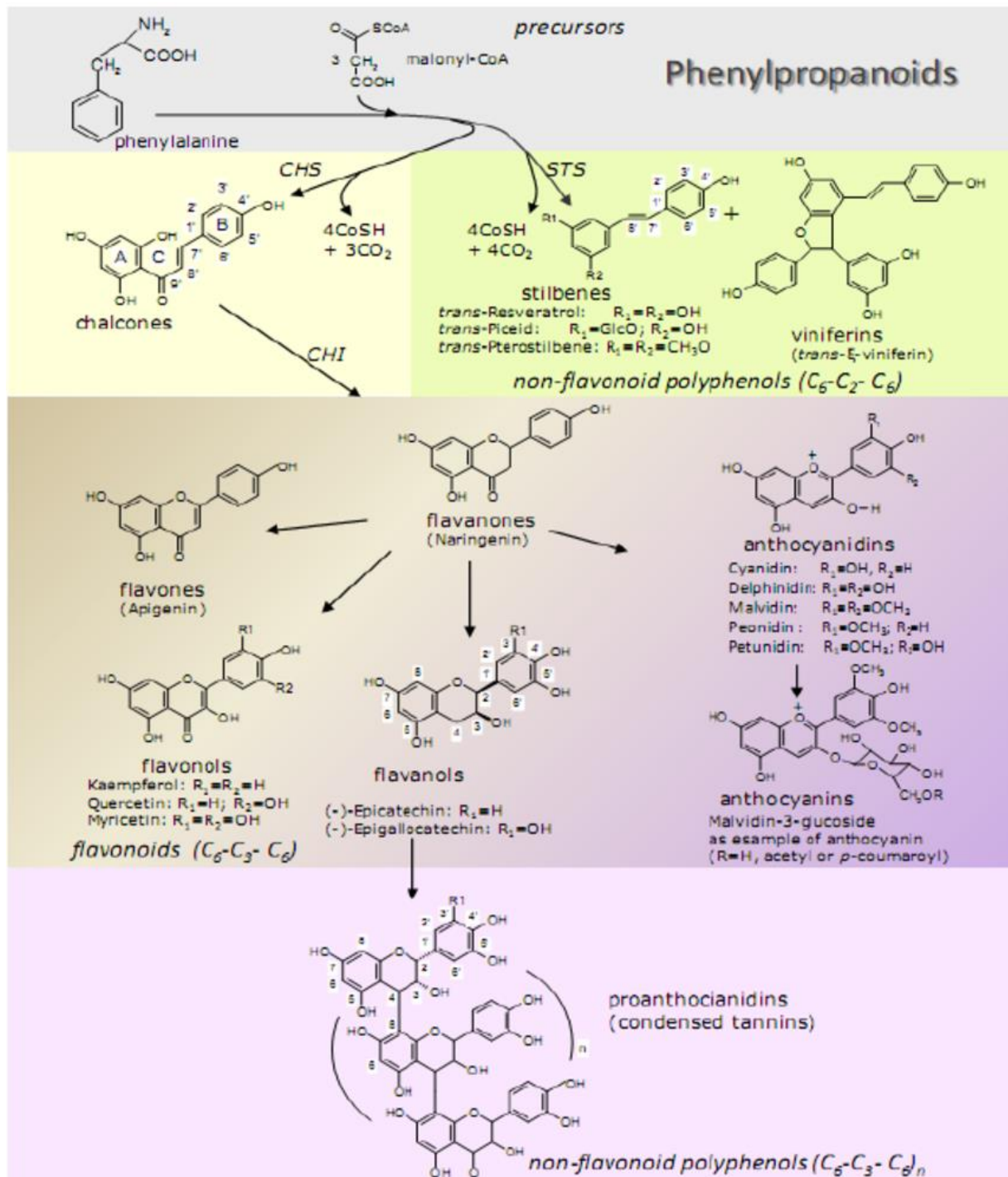


Figure 1 : Voie phénylpropanoïde responsable de la synthèse in vivo des polyphénols flavonoïdes et non-flavonoïdes (14)

La capacité d'une espèce à produire ces molécules est corrélée à sa résistance face aux agressions (7, 8). En effet, lorsque la vigne est infectée par un pseudo - champignon tel que le mildiou, plus de trente gènes fonctionnels codant pour la STS sont activés. Cette molécule catalyse la réaction produisant les stilbènes : le resvératrol, le ptérostilbène, la picéidine et la viniférine en vue de protéger la vigne contre le pathogène (9).

Le resvératrol, qui est l'un des polyphénols le plus plébiscité par les chercheurs, aurait la plus faible efficacité antifongique de la famille des stilbènes. Les plus puissants seraient le ptérostilbène et la  $\epsilon$  - viniférine, qui semblent inhiber la croissance du champignon (10).

La répartition des différents polyphénols dans la baie de raisin noir est synthétisée dans le tableau 1, ci - dessous. Les flavanols par exemple sont localisés à 89 % dans les pépins.

Tableau 1 : Teneur moyenne en composés phénoliques des différentes parties du raisin (en mg / kg) (11)

Polyphénols	Pulpe	Pellicules	Pépins
Flavanols	Traces	100 - 500	1.000 - 6.000
Anthocyanes	-	500 - 300	-
Acides phénols	20 - 170	50 - 200	-

La figure 2 suivante, schématise la distribution des principaux polyphénols dans les différents organes et tissus de la baie de raisin.

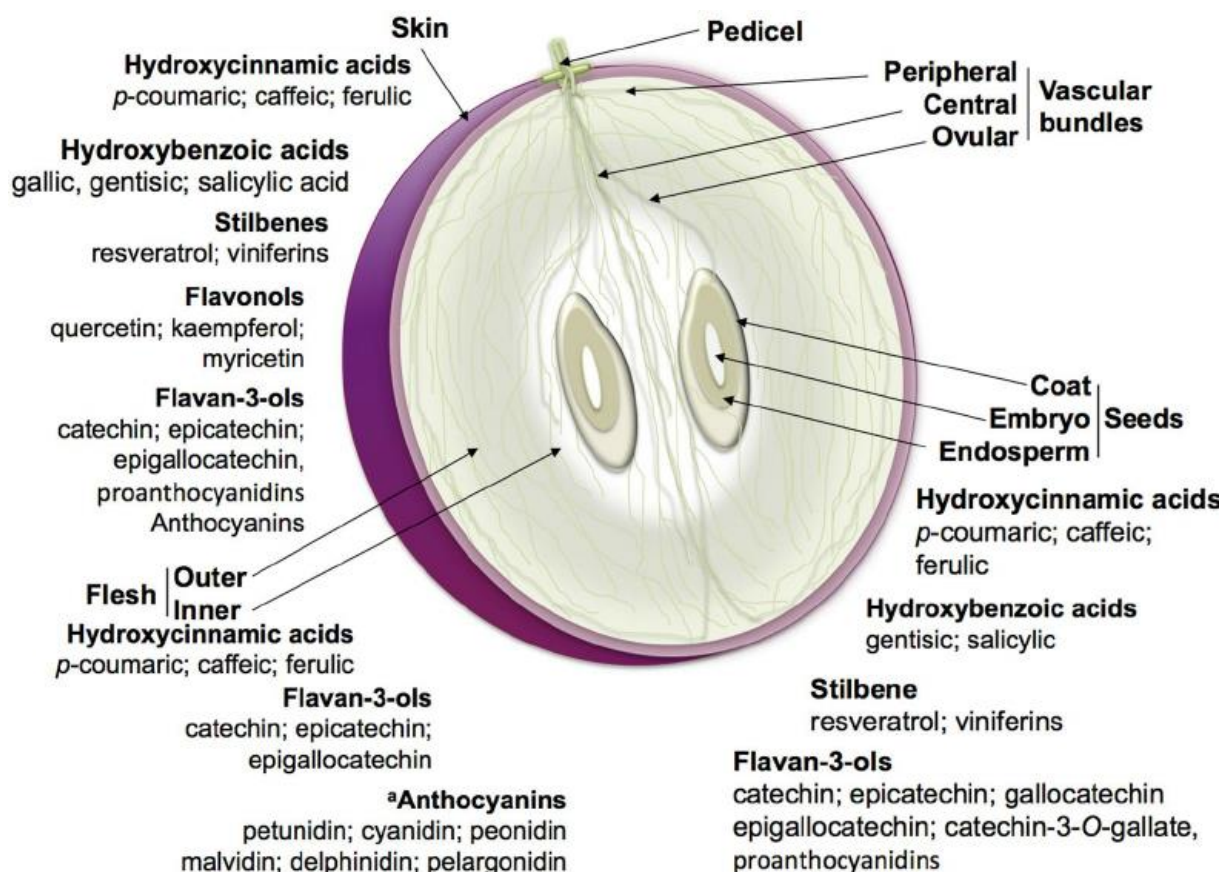


Figure 2 : « Schematic structure of a ripe grape berry and pattern phenolics biosynthesis distribution between several organs and tissues (indicated by arrows) » (20)

On observe que dans la peau et dans le pépin du raisin il y a une grande diversité de polyphénols (stilbènes, flavonols, flavanols, anthocyanidines, et les acides



hydroxycinnamiques) contrairement à la pulpe du raisin qui ne contient que certaines familles de polyphénols (anthocyanidines, flavanols et acides hydroxycinnamiques) et en plus faibles concentrations.

## 2. Le vin rouge

Avant de discuter des effets et des modes d'actions des diverses molécules contenues dans le vin, nous allons détailler son mode de production et sa composition. Il est produit à partir de la plante *Vitis vignifera*, et ce, depuis l'antiquité, ce qui en fait l'une des plus anciennes boissons de l'histoire de l'humanité (12).

Le vin rouge est composé des éléments suivants :

- Eau majoritairement : plus de 80 %
- Ethanol : 12 % en moyenne
- Glycérol
- Acides organiques (acide tartrique, acide malique)
- Composés phénoliques teneurs jusqu'à 5 g / L dans certains vins
- Sucres
- Polysaccharides
- Composés azotés
- Minéraux
- Composés volatils : arôme, aspect sensoriel
- Vitamines : B principalement mais en très faible concentration

### 2.1. Pourquoi le vin rouge est - il plus concentré en polyphénols que le jus de raisin ou les autres vins ?

Les taux de polyphénols dans le vin rouge sont à minima trois fois plus importants que dans le jus de raisin, ceci est la conséquence de l'affinité de ses molécules avec l'alcool qui fait également office de conservateur. La vinification (production du vin) joue un rôle majeur sur la teneur en polyphénols qui sera retrouvée dans le verre de vin. Nous allons détailler ci - dessous, pourquoi le vin rouge, spécifiquement, contient davantage de composés phénoliques que les autres produits dérivés du raisin (11).

#### 2.1.1. La vinification du vin rouge

Appelée également cuverie, la production du vin n'a pas cessé d'évoluer et de se moderniser ses dernières décennies grâce à l'industrialisation. Les différentes étapes sont présentées ci - dessous.

#### **2.1.1.1. L'égrappage**

L'égrappage permet de séparer par un procédé mécanique, la partie herbacée (ou rafles) des baies.

#### **2.1.1.2. Le foulage**

Grâce à l'application d'une pression de faible intensité sur les raisins, leurs peaux sont déchirées, permettant ainsi de dégager la pulpe.

#### **2.1.1.3. Le sulfitage**

C'est une étape facultative, dont le but est de stopper la multiplication des levures commensales du raisin et les autres bactéries indésirables, tout en favorisant le développement de certaines levures, ce qui améliore la qualité de la fermentation et du vin produit. Pour ce faire, il est ajouté au jus de raisin de l'anhydride sulfureux (composé oxygéné dérivé du soufre, SO<sub>2</sub>).

#### **2.1.1.4. La fermentation alcoolique**

Cette étape est l'une des plus critiques : le jus, la peau, les pépins et les composés soufrés sont incorporés dans une cuve. La peau et les pépins qui restent en surface forment ce qui s'appelle le marc, qui comme nous le verrons plus bas est particulièrement riche en polyphénols, puisqu'ils sont majoritairement dans la peau et les pépins du raisin.

Le moût quant à lui, est formé de la chair et du jus de raisin, cette partie est particulièrement riche en sucre. Ce sucre est en partie converti en alcool et en gaz carbonique sous l'action des levures.

Ces levures, également nommées purines, sont responsables de la vinification, elles sont naturellement présentes sur le raisin et elles déclencheront la fermentation alcoolique sous certaines conditions. Cette réaction est dite exothermique (dégage de la chaleur). Toutes les conditions doivent être réunies pour que le processus biochimique se produise :

- Tout d'abord, il faut un milieu liquide, ici le jus de raisin
- Pauvre en oxygène : le but est d'empêcher l'oxydation des arômes, et de l'alcool en acide acétique par des bactéries, d'où la production en cuve
- Riche en glucides (principalement le glucose provenant du fruit)
- Une température idéalement entre 28 et 30 °C :
  - o À 10 °C ou moins, le processus est très ralenti voire incomplet
  - o Au - dessus de 32 °C, le risque d'arrêt de la fermentation est très élevé

- De l'azote assimilable : il provient des raisins ou du moût, il est nécessaire pour assurer la production de protéines, et la multiplication des levures
- Enfin, la teneur en alcool ne doit pas dépasser 14 à 16 %, car c'est nocif pour les levures de part son action antiseptique. À noter que dès cette étape, l'éthanol protège le vin contre les pathogènes opportunistes.

Il résulte de cette réaction, l'obtention d'une molécule d'éthanol, une de dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et de deux molécules d'ATP. La figure 3 suivante présente la réaction de fermentation alcoolique.

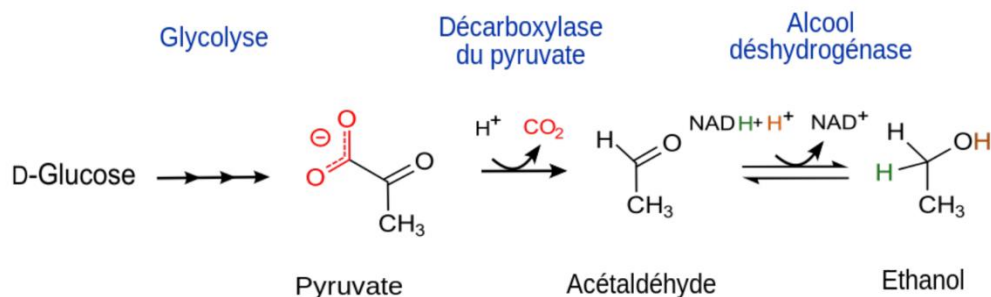


Figure 3 : La réaction de la fermentation alcoolique

Pendant le cuvage, le piégeage est réalisé pendant 8 à 20 jours pour le vin rouge, cela consiste à enfoncer le chapeau de marc en surface dans la partie liquide du moût. Cette opération favorise la macération. Le moût initialement incolore va prendre une couleur rouge rubis caractéristique, c'est durant ce procédé que polyphénols (tanins, resvératrol, quercétine, etc.) sont transférés du marc au moût.

Pour le vin rosé la macération dure moins de 12 heures et elle est totalement absente pour les vins blancs.

#### 2.1.1.5. La fin de la macération

Le décuvage intervient à la fin de la fermentation : c'est la séparation de la partie liquide, du marc formé des parties solides. On obtient alors le vin de goutte, qui constitue en moyenne 85 % du liquide total.

Le marc est ensuite pressé pour en récupérer le jus contenu qui est très riche en polyphénols.

#### 2.1.1.6. La fermentation malolactique

Cette seconde fermentation intervient soit en cuve soit en fût, elle est aussi appelée l'élevage. Elle ne modifiera pas le taux d'alcool, mais principalement le goût du vin. La durée de cette étape dépend du domaine, elle peut être de 6 mois jusqu'à 2 ans pour certains vins de garde.

La fermentation malolactique est une fermentation produite à partir de bactéries. Elle peut se provoquer par ensemencement de bactéries lactiques dans le moût après la fermentation alcoolique, ou peut se faire naturellement à l'aide des bactéries lactiques déjà présentes naturellement dans le vin.

L'acide malique est dégradé en acide lactique, le vin est moins acide et plus souple en bouche. Durant cette phase un dépôt peut se former au fond de la cuve, c'est ce que l'on nomme la lie. De ce fait, le vin s'éclaircit légèrement, un dégagement de CO<sub>2</sub> est aussi obtenu.

Lors de cette étape, le fût peut être changé entre deux et trois fois. Une opération de clarification est réalisée à l'aide d'une substance coagulante (comme l'albumine), entraînant par floculation les plus grosses particules au fond des cuves par gravité. Cette étape se nomme le collage.

#### **2.1.1.7. La mise en bouteille**

Lorsque le vin est arrivé à maturation, le vin est mis en bouteille après une dernière clarification et parfois une filtration stérilisante (13).

#### **2.1.2. La différence entre vins rouge, blanc et rosé**

La fabrication du vin blanc ne comporte pas de phase de macération (mettant en contact le marc qui est riche en polyphénols, avec le moût), seules les parties pauvres en polyphénols sont utilisées lors de la production de ce vin. Il en est de même pour le champagne et pour le rosé où l'étape de macération est bien plus courte : quelques heures seulement.

Les polyphénols sont essentiellement retrouvés dans le marc de raisin puisque ces molécules s'accumulent majoritairement au niveau de la peau et des pépins du raisin, comme expliqué plus haut.

Il est à noter que les quantités varient en fonction du cépage et du type de raisin, par exemple les cépages rouges se distinguent par rapport aux cépages blancs, car ils possèdent des flavonols trisubstitués : la myricétine, la laricitrine et la syringétine glucosylé. Contrairement aux raisins blancs qui ne possèdent pas de flavonoïde hydroxylase nécessaire à la formation de ces molécules.

En ce qui concerne le jus de raisin, l'étape de macération n'est pas systématique pratiquée et il est généralement pasteurisé, or cette étape est extrêmement délétère pour les polyphénols puisqu'ils sont thermosensibles.

## 2.2. Les quantités de polyphénols présentes dans le vin rouge

### 2.2.1. Concentration moyenne mesurée dans le vin rouge

Il existe différentes méthodes pour définir la concentration de polyphénols dans un liquide.

L'une des plus anciennes, est la quantification grâce au réactif de Folin - Ciocalteu (FCR) ou méthode d'équivalence à l'acide gallique (GAE) qui permet le dosage colorimétrique in vitro des composés phénoliques et polyphénoliques (14). Cependant, ce réactif réagit avec toute les substances réductrices (thiols, vitamines, acides aminés, ions organiques, etc.), il n'est donc pas spécifique aux polyphénols (15).

La concentration moyenne de polyphénols retrouvée dans le vin rouge est de 215,48 mg / 100 mL, avec des taux pouvant aller de 73,59 mg / 100 mL à 417,70 mg / 100 mL. Pour comparaison, les concentrations dans le vin blanc sont de l'ordre de 32,10 mg / 100 mL en moyenne et de 82,21 mg / 100 mL pour le rosé (11).

La méthode de prédilection est la quantification par chromatographie. Le tableau 2 ci - dessous détaille les concentrations moyennes par familles de polyphénols dans le vin rouge.

Le tableau 16 en annexe compare les teneurs des principaux polyphénols entre la bière, le cidre le vin rosé, le vin blanc et le vin rouge (11). Le vin rouge contient 100 fois plus de polyphénols que la bière standard, 28 fois plus que le vin rosé et 19 fois plus que le vin blanc.

Le tableau 17 en annexe répertorie quant à lui, les concentrations moyennes de tous les polyphénols identifiés dans le vin rouge et identifiable par chromatographie (par HPLC notamment) (11).

Tableau 2 : Les concentrations moyennes mesurées par familles de polyphénols dans le vin rouge (11)

<b>Groupes de polyphénols</b>	<b>Sous - familles</b>	<b>Quantité moyenne mg / 100 ml dans le vin rouge</b>	<b>Minimum (mg / 100 ml)</b>	<b>Maximum (mg / 100 ml)</b>
Flavonoïdes	<b>Anthocyanidines</b>	<b>22,34</b>	<b>2,31911</b>	<b>76,51</b>
	Dihydroflavonols	5,44	4,58	5,98
	<b>Flavanols</b>	<b>42,47</b>	<b>11,35</b>	<b>113,11</b>
	Flavanones	0,85	0,78	0,94
	<b>Flavonols</b>	<b>6,86</b>	<b>1,97</b>	<b>15,40</b>
Acides phénoliques	Acides hydroxybenzoïque	6,69	1,37	22,05
	Acides hydroxycinnamiques	1,41	1,60	37,97
Stilbènes	<b>Stilbènes</b>	<b>4,35</b>	<b>0,64</b>	<b>21,75</b>
<b>Total</b>		<b>90,41</b>	<b>24,61</b>	<b>293,71</b>

La différence entre ces deux méthodes de quantification des polyphénols est conséquente puisque la concentration moyenne est diminuée de moitié.

### 2.2.2. Les facteurs influant sur les teneurs en polyphénols

Une étude comparative a été réalisée sur deux types de vins provenant de différents domaines afin d'évaluer l'impact du climat sur les quantités de polyphénols (zone humide versus zone sèche). Les conclusions sont que les vins de la Touraine (Cabernet franc dans le Saumurois - Touraine), ont des quantités de polyphénols supérieures aux vins du sud de l'Italie (Sangiovese di Romagna). Le terroir affecterait le métabolisme des polyphénols et notamment des stilbènes : l'effet du millésime (climat) serait plus important que l'effet du sol et du sous - sol. Des études complémentaires devraient cependant être réalisées au vu du nombre très faible d'échantillons testé et à la limitation à seulement 2 climats différents (16).

Les éléments suivants augmenteraient la quantité de stilbènes dans les vins :

- L'altitude
- La teneur en calcaire actif du sol
- La teneur en argile du sol (17)

Les quantités de polyphénols peuvent dépendre également du cépage, certains sont reconnus comme produisant des vins avec de plus forte concentration en polyphénols, on peut citer par exemple le merlot, le pinot noir et le Saint - Laurent (18).

Une hypothèse a été émise, selon laquelle, les vins issus de l'agriculture biologique ou dynamique seraient plus riches en polyphénols puisque les vignes subissent moins de traitement antifongique et que par conséquent la plante doit se protéger par ses propres moyens contre les infections. Cependant, aucune étude n'a clairement validé cette hypothèse. Effectivement, même si la quantité de polyphénols contenue dans les vins biologiques est plus importante que dans les vins dits conventionnels, la différence n'est pas significative.

Le



tableau 3 suivant répertorie trois études comparant les quantités de polyphénols contenus dans les vins biologiques versus les vins conventionnels ainsi que leurs activités antioxydantes.

Tableau 3 : Synthèse des résultats des études menées sur les vins biologiques et leurs teneurs en polyphénols

Type et nombre de vin testé	But de l'étude	Résultats	Réf.
Huit vins rouges biologiques sans sulfites versus huit vins rouges conventionnels	Examiner la teneur totale en polyphénols et flavonoïdes, le profil phénolique et l'activité antioxydante	<p>La teneur en polyphénols et en flavonoïdes ainsi que l'activité antioxydante était légèrement plus élevée dans les vins biologiques par rapport aux vins conventionnels, mais la différence n'est pas significative</p> <p>Le profil des acides phénoliques était assez similaire dans les deux groupes de vins</p> <p>Les résultats indiquent que les vins rouges biologiques produits sans ajout de dioxyde de soufre / sulfites sont comparables aux vins rouges classiques en ce qui concerne la teneur totale en polyphénols et flavonoïdes, le profil phénolique et l'activité antioxydante</p>	(19)
Un cépage mourvèdre obtenu par l'agriculture biologique et un par agriculture conventionnelle	Les composés phénoliques et l'activité antioxydante des cépages mourvèdre obtenus par l'agriculture biologique et conventionnelle au cours du dernier mois d'affinage et les vins obtenus à partir de ceux - ci ont été étudiés	Dans le vin, les composés phénoliques et l'activité antioxydante étaient légèrement plus élevés dans le vin biologique que dans le vin conventionnel, même si les différences n'étaient pas significatives	(20)
Deux vins croates (un de chaque type d'agriculture)	La présente étude a été réalisée pour évaluer la capacité antioxydante, la teneur en polyphénols et en métaux des vins produits de manière conventionnelle et biologique, qui ont subi des processus de vinification similaires	Les valeurs de l'activité antioxydante, ont été systématiquement plus élevées dans les vins biologiques que dans les vins conventionnels Des concentrations plus élevées d'acide chlorogénique, d'acide férulique, de catéchine, de <i>trans</i> - resvératrol, tous les acides hydroxybenzoïques étudiés et les flavonols ont été trouvés dans les vins biologiques	(21)

Il est à noter que la seule étude ayant démontré une activité antioxydante supérieure dans les vins biologiques versus les vins conventionnels, n'a comparé que deux vins différents. Compte tenu du faible échantillon et de la forte variabilité des quantités de polyphénols d'une parcelle à l'autre, quel que soit le type d'agriculture, ces résultats sont peu fiables.

Des études complémentaires devraient être réalisées sur des échantillons de vins plus importants pour pouvoir affirmer ou non si les vins biologiques ont une quantité plus importante de polyphénols et une plus grande activité antioxydante que ceux issus de l'agriculture conventionnelle.

## 3. Les polyphénols

### 3.1. Définition

Les polyphénols, issus du métabolisme secondaire des plantes, sont une grande famille de composés regroupant plus de 8.000 molécules. Ils comprennent au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupes hydroxyles en plus d'autres constituants. Ils peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques, à des molécules polymérisées de plus de 30.000 Daltons, comme les tanins. Les tanins contiennent au moins un cycle benzénique et des groupes hydroxyles.

### 3.2. Classification en fonction de la structure

Les polyphénols sont constitués de plusieurs grands groupes, dont :

- **Les flavonoïdes** : ils sont localisés dans la pellicule et le pépin du raisin. Ce sont des pigments qui sont responsables de la couleur des fleurs et des fruits (allant du rouge à l'ultraviolet en passant par le jaune). Ils partagent tous, une même structure de base à 15 atomes de carbone, constituée de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle oxygéné (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**). Les substitutions modifient la solubilité des flavonoïdes, les hydroxylations et les glycosylations rendent les composés généralement plus hydrophiles, alors que la méthylation les rend plus lipophiles.

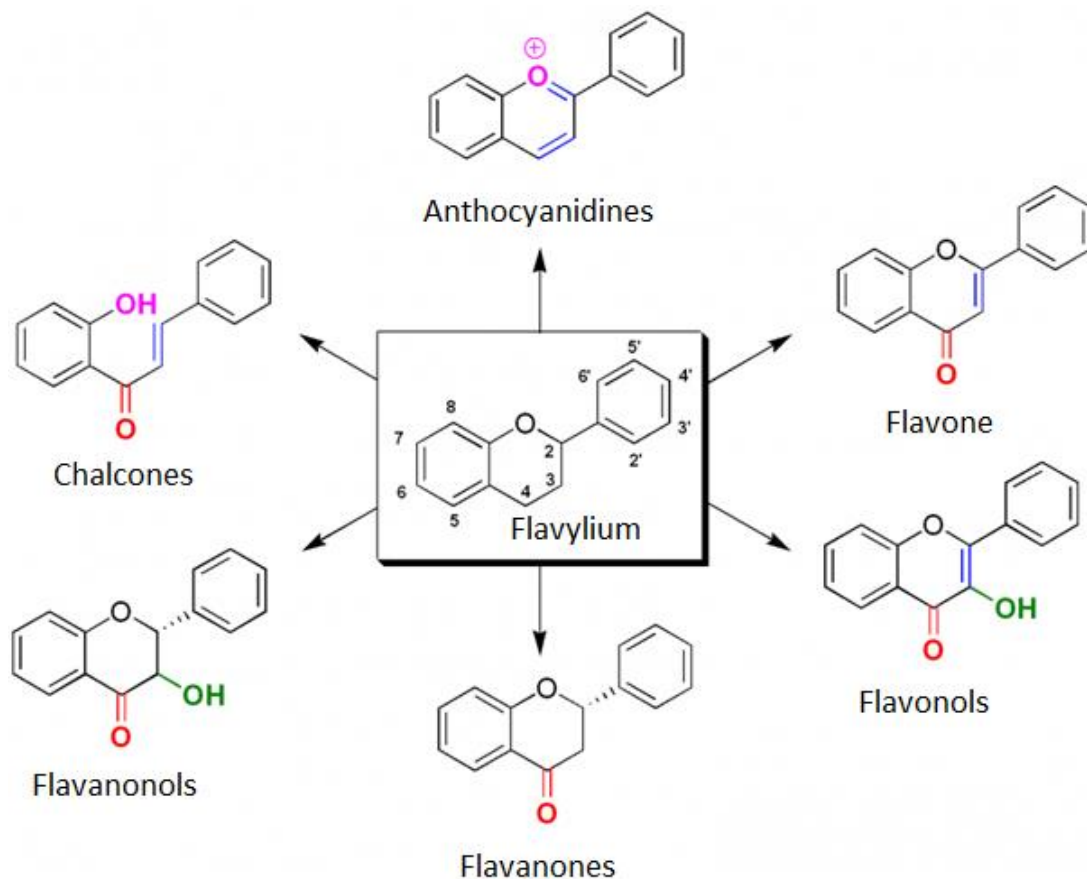


Figure 4 : Structures communes des flavonoïdes (noyau flavylium) et celles de ses dérivés. Leur biosynthèse se fait à partir d'un précurseur commun, la chalcone (4,2',4',6'-tétrahydroxychalcone).

Nous étudierons plus spécifiquement les sous-familles suivantes :

- Les **flavonols** avec la quercétine
- Les **anthocyanidines** avec les cyanidine, malvidine
- Les **flavanols** ou catéchines
  - Sous forme monomères (catéchine, epicatéchine),
  - Sous forme oligomères (dimères à pentamères) et polymères (tanins) autrement appelés proanthocyanidols.

Les flavanones et les flavones ne seront pas étudiées spécifiquement dans cette thèse au vu du manque de données et de leur faible concentration dans le vin.

- **Les non-flavonoïdes** : c'est un groupe rassemblant de nombreuses molécules de diverses sortes dont :
  - Les **acides phénoliques** :

- Acides hydroxycinnamiques situés dans la pulpe de la baie,
- Acides hydrobenzoïques également dans la pulpe.
- Les **stilbènes** (resvératrol) sont situés dans la pellicule.

Pour cette catégorie, nous nous concentrerons uniquement sur les stilbènes.

### 3.2.1. La biodisponibilité des polyphénols

#### 3.2.1.1. L'absorption des formes aglycones

Les flavonoïdes sont majoritairement ingérés sous formes *O* - glycosides et sont trop hydrophiles pour être absorbés directement par la voie passive. Contrairement aux formes aglycones qui sont plus hydrophobes et par conséquent, davantage absorbées par les entérocytes grâce au transport par voie passive (22).

Comparativement aux autres produits alimentaires, le vin rouge contient de fortes proportions d'aglycones libres (20 – 50 % des flavonols totaux). Sous forme glycosylée, on retrouve uniquement des 3 - *O* - glycosides, les sucres liés sont le glucose, le rhamnose ou le rutinose.

Les composés phénoliques hydrophiles peuvent être transportés dans les entérocytes via des transporteurs « sodium / glucose cotransporter 1 » (SGLT1), ou des transporteurs à ATP « Binding Cassette ». Le « Multidrug resistance - associated protein 2 » (MRP2) fait partie de la seconde catégorie de transporteurs et est présent sur la membrane apicale des entérocytes, il permet le passage des polyphénols glucuroconjugués ou sulfoconjugués de la lumière intestinale vers les entérocytes (23).

L'absorption dans l'intestin grêle est relativement faible, 5 % à 10 %, les 90 % à 95 % restants des polyphénols transitent dans la lumière intestinale et sont exposés aux activités enzymatiques du microbiote intestinal.

#### 3.2.1.2. Le rôle de la flore microbienne.

Les polyphénols non absorbés dans l'intestin grêle atteignent le colon, où le microbiote le convertit en métabolite primaire. Sous cette forme, les polyphénols pourront atteindre la circulation systémique et subir un métabolisme supplémentaire, le métabolisme secondaire. Le microbiote augmente ainsi la biodisponibilité des polyphénols.

La composition du microbiote intestinal de chaque individu est unique et est influencée par le génotype, l'état physiologique, le régime alimentaire et le mode de vie.

Dans le côlon, il y a non seulement des polyphénols issus de l'alimentation, mais également des métabolites primaires et secondaires excrétés dans le tractus digestif via le cycle entéro - hépatique (24).

Un nombre relativement faible de métabolites (forme aglycone) est formé dans le côlon à partir du large éventail de polyphénols présents, grâce à trois types de métabolisations :

- La déglycosylation, effectuée par les enzymes bactériennes,
- La déshydroxylation et la déméthylation effectuée par le microbiote.

Le microbiote est également capable de dégrader les aglycones et de libérer des composés aromatiques simples, comme en acide hydroxyphénylacétique pour les flavonols, en dihydroxyphenyl- $\gamma$ -valerolactone ou en acide hydroxyphényl propionique pour les flavanols (figure 7, figure 6 et figure 5).

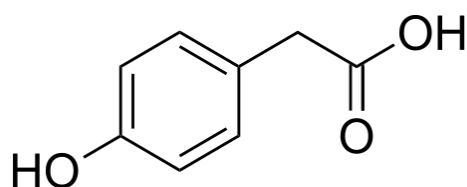


Figure 7 : Structure de l'acide hydroxyphénylacétique

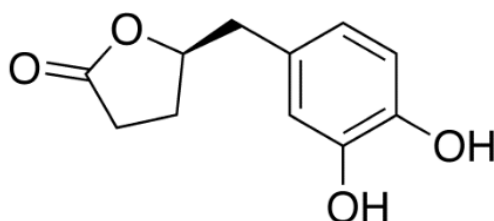


Figure 6 : Structure du dihydroxyphenyl- $\gamma$ -valerolactone

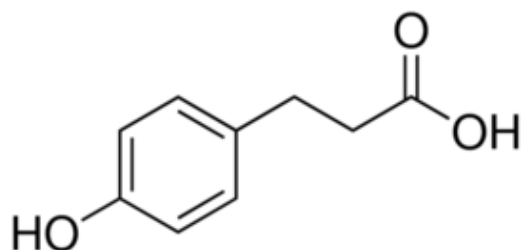


Figure 5 : Structure de l'acide hydroxyphényl propionique

La figure 8 ci - dessous schématise le devenir métabolique des polyphénols. Les polyphénols et leurs produits de bioconversions microbiennes subissent successivement le métabolisme des phases hépatiques primaires et secondaires, le passage dans la circulation systémique, l'interaction avec les organes et l'excrétion dans l'urine.

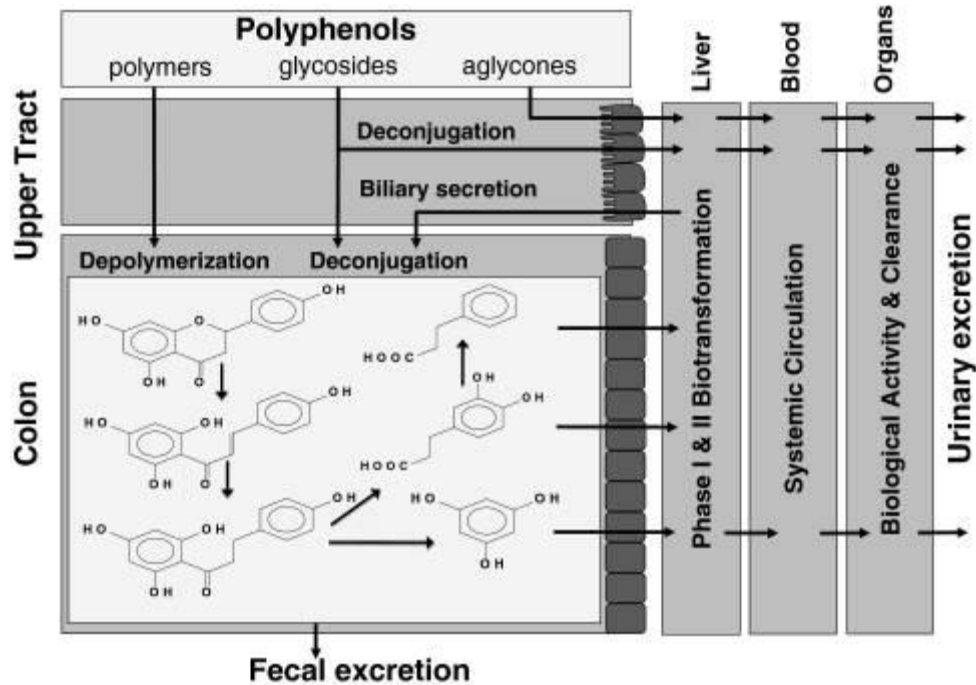


Figure 8 : « Schematic depiction of metabolic fate of dietary polyphenols in the human-microbial superorganism » (32)

La conversion des polyphénols est cependant très variable d'un individu à l'autre pour trois raisons principales citées ci - dessous.

- La première, il y a de grandes différences interindividuelles qui ont été observées dans la métabolisation de flavonoïdes par exemple (25)
- Deuxièmement, de petites différences dans la substitution peuvent entraîner des changements majeurs
- Et enfin, le contexte alimentaire semble moduler l'interaction polyphénol - microbiote.

Il est intéressant de noter que les polyphénols influent sur la composition du microbiote par l'inhibition des bactéries pathogènes et la stimulation des bactéries commensales. Les interactions entre les polyphénols et le microbiote pourraient avoir un impact sur la santé de l'hôte humain.



### 3.2.1.3. Les facteurs influençant la biodisponibilité

La biodisponibilité est affectée par de nombreux facteurs physicochimiques tels que la structure du polyphénol, sa polarité, sa masse moléculaire, son état (cristallin vs amorphe), sa digestibilité par les enzymes gastro - intestinales et son absorption dans les entérocytes (26).

Les polyphénols interagissent également avec d'autres nutriments ou ingrédients qui influencent leurs biodisponibilités. Les interactions avec les protéines diminuent généralement la biodisponibilité, tout comme les associations avec les fibres alimentaires contrairement aux lipides qui semblent l'améliorer (26).

Les concentrations systémiques des aglycones varient considérablement, mais sont généralement faibles, il en est de même pour les formes oxydées et conjuguées issues des métabolisations primaires et secondaires.

### 3.2.1.4. La métabolisation des polyphénols dans le cycle entéro - hépatique

Dans la circulation entéro - hépatique, les aglycones sont conjugués principalement par des réactions de glucuroconjugaison, de méthylation et de sulfatation. Ce procédé de détoxification métabolique est commun à de nombreux xénobiotiques, le but étant de limiter leurs effets toxiques potentiels et de faciliter leur élimination biliaire et urinaire, en augmentant leur hydrophilie (27).

Les trois principales conjugaisons sont les suivantes (27):

- La catéchol - *O* - méthyltransférase (COMT) catalyse le transfert d'un groupement méthyl depuis l'adénosyl - méthionine vers les polyphénols contenant un groupement diphenolique comme la quercétine, la catéchine, et la cyanidine. Cette opération est effectuée dans le foie et dans le rein
- Les sulfotransférases (SULT) catalysent le transfert d'un sulfate depuis la phosphoadénosine - phosphosulfate vers un groupement hydroxyle de certains polyphénols. Cette étape se situe dans le foie
- Les uridine-5'-diphosphate glucuronosyltransférases (UGTs) catalysent les transferts d'un acide glucuronique vers les polyphénols. Ce sont des enzymes membranaires situées dans le réticulum endoplasmique dans de nombreux tissus, dont l'intestin grêle.

Les processus de conjugaisons peuvent permettre d'obtenir des molécules actives, mais augmentent également l'excrétion de ces molécules. La figure 9 ci - dessous résume le métabolisme des flavonoïdes dans le corps humain, de la lumière intestinale à l'excrétion.

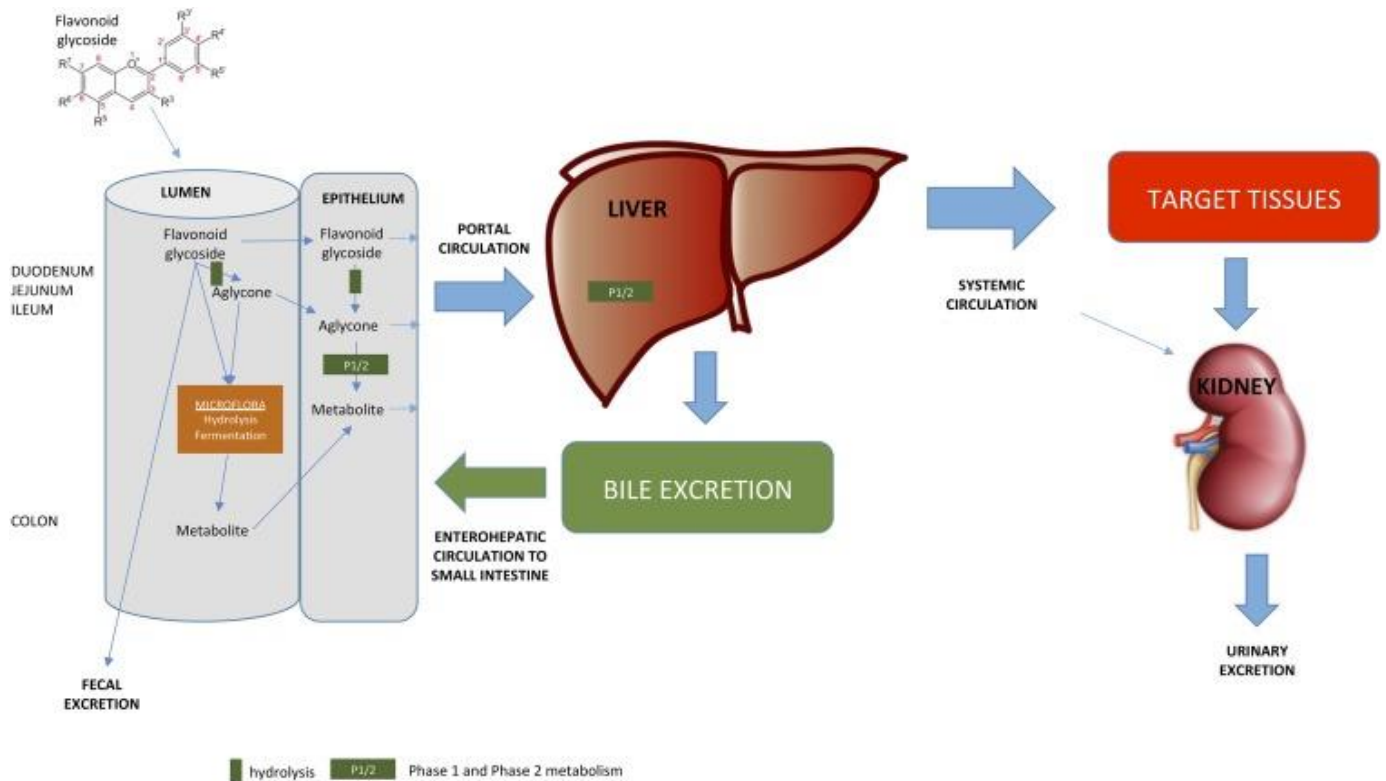


Figure 9 : « Overview of flavonoid absorption and postabsorptive metabolism. » (35)

### 3.2.1.5. Le transport plasmatique

Les polyphénols apparaissent sous forme d'aglycones ou conjugués dans le plasma, à de faibles concentrations dans les heures qui suivent l'ingestion. Une apparition tardive de métabolites dans la circulation systémique (entre 6 et 8 heures), a été observée et semble être issue du métabolisme du microbiote intestinal dans la mesure où, les concentrations étaient variables d'un individu à l'autre (25). Cela s'explique par le fait que l'absorption se produit moins facilement dans le côlon que dans l'intestin grêle, en raison de la plus petite zone d'échange et de la plus faible densité de transporteur. Les glycosides sont donc absorbés moins rapidement et moins efficacement que les aglycones (27).

Les polyphénols circulants sont des conjugués fortement liés à l'albumine, comme la quercétine qui est liée à 99 %, pour une teneur maximale de 15  $\mu\text{mol/L}$  (27).

### 3.2.1.6. La distribution tissulaire

Les polyphénols sont retrouvés en particulier dans les organes où ils sont métabolisés, mais ils semblent pouvoir s'accumuler dans des tissus spécifiques.

Des études *in vivo* se sont focalisées sur la distribution de certains polyphénols (quercétine, gallate d'épigallocatechine, quercétine 4' - glucoside, resvératrol) chez le rat et la souris en utilisant le radio - marquage. Le sang et les tissus digestifs tels que l'estomac, l'intestin et le foie étaient les tissus les plus radioactifs. Mais les polyphénols ont également été détectés dans le cerveau, les cellules endothéliales, le cœur, les reins, la rate, le pancréas, la prostate, l'utérus, les ovaires, les testicules, la vessie, les os et la peau. Les concentrations étant très variables d'un tissu à l'autre (de 30 à 3.000 ng / g de tissus) (27).

### **3.2.1.7. L'excrétion**

Les polyphénols sont éliminés principalement dans l'urine et la bile. Ils sont excrétés par la voie biliaire dans le duodénum, où ils sont soumis à l'action d'enzymes bactériennes, en particulier la  $\beta$  - glucuronidase, dans les segments distaux de l'intestin, après quoi ils peuvent être réabsorbés. Ce recyclage entéro - hépatique peut ainsi augmenter la présence des polyphénols dans le corps (27).

Les métabolites les plus imposants sont plus susceptibles d'être éliminés dans la bile, tandis que les plus petits tels que les monosulfates sont excrétés préférentiellement dans l'urine.

Les demi - vies des polyphénols sont encore incertaines, mais elles semblent être de l'ordre de deux heures pour les composés tels que les anthocyanines, de deux à trois heures pour les flavanols, sauf pour le gallate d'épigallocatechine, qui est éliminé plus lentement probablement en raison d'une excrétion biliaire majoritaire ou d'une plus grande complexation avec les protéines plasmatiques. La demi - vie de la quercétine est de l'ordre de onze à vingt - huit heures (27).

### **3.2.2. Les propriétés pharmacologiques des polyphénols**

Les activités biologiques des polyphénols ont été principalement évaluées *in vitro* sur cellules cultivées ou sur tissus isolés en utilisant des polyphénols sous formes aglycones ou certains glycosides présents dans les aliments. Les propriétés des conjugués sont peu ou pas connues en raison notamment du manque de spécification lors de l'identification.

Toutefois, il semble que les métabolites des polyphénols puissent avoir de multiples effets bénéfiques sur la santé humaine, comme :

- l'activité antioxydante (20, 28),
- l'effet sur poids (29),
- la protection contre les maladies cardiovasculaires (2, 7, 30),

- la protection contre les réactions allergiques (31),
- l'activité anti - inflammatoire (32),
- la prévention des maladies neurodégénératives liées à l'âge (33),
- et la prévention de l'effet de l'agrégation plaquettaire (34 – 36).

## 4. Les flavonols

### 4.1. Définition et structures

Les flavonols sont un sous - groupe de flavonoïdes dérivés de la 3-hydroxyflavone (3-hydroxy-2-phénylchromén-4-one), voir figure 10. C'est un flavonoïde de structure plane, possédant un hydroxyle phénolique en C<sub>3</sub> et une fonction carbonyle C = O en C<sub>4</sub> sur l'hétérocycle central du squelette de base des flavonoïdes.

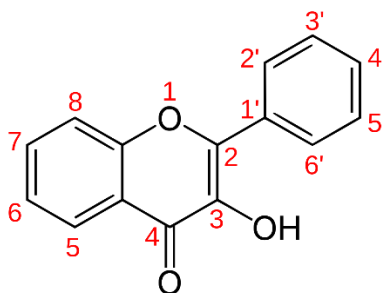


Figure 10 : Structure commune des flavonols

La conjugaison est le plus souvent, en position 3 du noyau aromatique C, bien que des substitutions en positions 5, 7, 3', 4' et 5' soient possibles.

Les flavonols sont les troisièmes flavonoïdes les plus abondants dans le vin. Le vin rouge contient 6,86 mg / mL de flavonols contre 0,48 mg / 100 ml pour le vin blanc. Les principaux flavonols en ordre décroissant d'abondance sont : la quercétine, la myricétine, le kaempférol et l'isorhamnétine (figure 11). Les principaux flavonols du vin rouge sont la quercétine 3 - O - rhamnoside (1,15 mg / 100 ml) et la quercétine 3 - O - glucoside (1,14 mg / 100 ml).

Les flavonols sont des métabolites secondaires ubiquistes des plantes supérieures et sont retrouvés dans différents organes. Ces molécules sont photo - protectrices particulièrement par rapport aux UVB et elles participent à la couleur des fleurs ou des fruits, notamment grâce au phénomène de copigmentation.

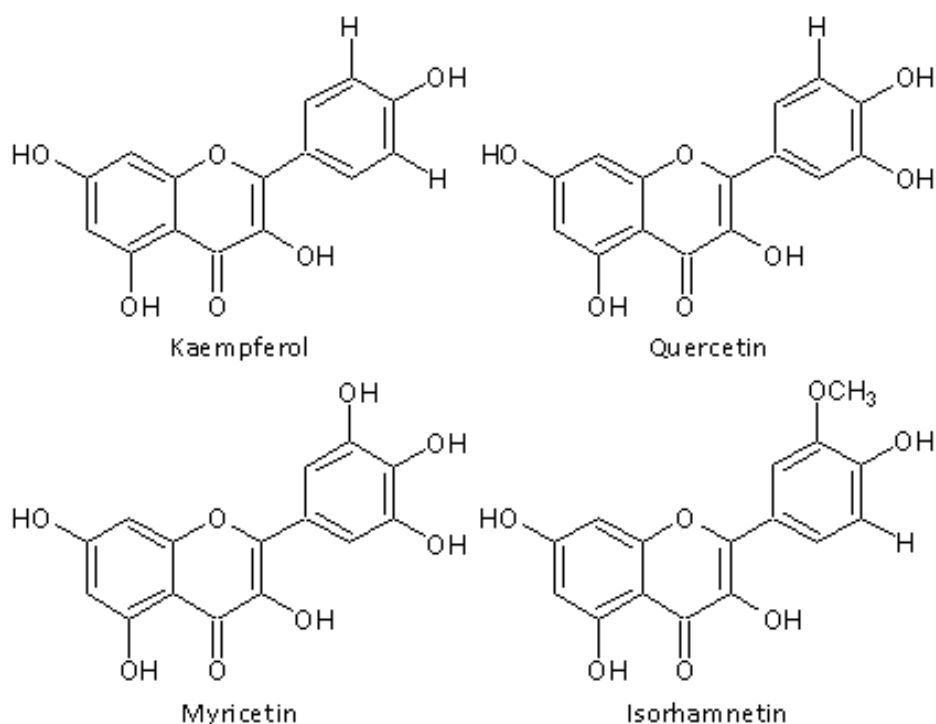


Figure 11 : Structures des principaux flavonols

La copigmentation est une complexation de molécules qui donne aux fleurs et aux baies leur couleur. C'est une interaction hydrophobe ( $\pi - \pi$ ) entre les anthocyanes et une autre molécule phénoliques dont résulte des formes planes à noyau flavonoïdes. La forme aglycone de la quercétine a la plus grande affinité pour réaliser ces phénomènes de copigmentation.

#### 4.1.1. Les flavonols du raisin

Ils sont principalement situés dans la pellicule de la baie et dans la feuille de la vigne. Les formes identifiées dans le raisin sont glycosylées en position 3 par des oses, principalement par le glucose et l'acide galacturonique.

Quantitativement, les molécules les plus importantes sont la quercétine – 3 – O – glucoside et la quercétine – 3 – O – glucuronide (figure 12 et figure 13 respectivement). Les quantités varient en fonction du cépage et du type de raisin.

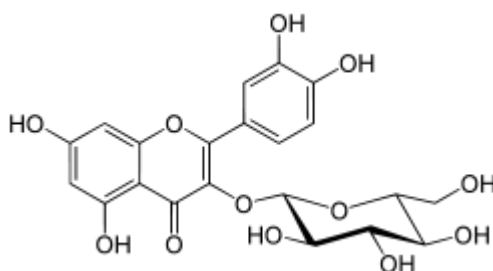


Figure 12 : Structure de la quercétine – 3 – O – glucoside

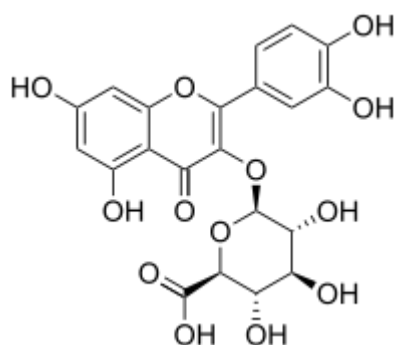


Figure 13 : Structure de la quercétine – 3 – O – glucoronide

L'accumulation des flavonols dans le raisin s'effectue dès la floraison et durant toute la période de véraison (maturation des fruits). La concentration maximale est généralement atteinte 3 à 4 semaines après la véraison.

Leurs biosynthèses sont sous la dépendance du rayonnement direct (UVB). Les taux de flavonols sont plus importants lorsque les grappes sont soumises à l'exposition directe du soleil que lorsqu'elles sont ombragées. De ce fait, les concentrations de flavonols sont très variables en fonction du cépage et des conditions de culture.

Les quantités retrouvées dans les raisins rouges sont de 4 à 80 mg / kg de baies contre 1 à 30 mg / kg pour les raisins blancs. Les taux présents dans les vignes sauvages sont par ailleurs, plus importants que dans les vignes cultivées.

#### 4.1.2. Les flavonols du vin

Les concentrations en flavonols des vins varient en fonction de la richesse des pellicules du cépage vinifié et des conditions de macération (durée, température et remontage du moût). La quercétine aglycone domine progressivement lors de la production grâce à l'hydrolyse des glycosides. Effectivement, des métabolites de la quercétine sont peu présents dans le vin par rapport au raisin, notamment à cause de la fragilité de la liaison entre l'hétérocycle oxygéné et les substrats, puisqu'elle est propice aux hydrolyses. De plus le pH relativement acide du vin favorise également la rupture de cette liaison.

L'oxydation peut avoir un effet délétère sur la concentration en flavonols du vin. Lors de la mise en barrique par exemple, alors que la quantité d'oxygène diminue, il a été constaté une diminution de la teneur en flavonols. L'hypothèse avancée pour expliquer ce phénomène est que ces constituants du vin sont les premiers à s'oxyder, cela va dans le sens d'une action antioxydante et d'une activité contre les radicaux libres des flavonols.

### 4.1.3. La biodisponibilité

L'absorption des flavonols implique un clivage des glycosides au niveau de l'intestin grêle soit par la  $\beta$  - glucosidase soit par la lactase - phlorizine hydrolase, suivi de l'absorption par passage direct et du métabolisme de l'aglycone. Cependant d'après certains rapports, une absorption des glycosides intacts est possible dans une moindre mesure (26, 37).

Des expérimentations tissulaires et cellulaires ont démontré que les monoglucosides de quercétine sont transportés à travers la membrane apicale des entérocytes de l'intestin grêle via les cotransporteurs glucose sodium dépendant ou SGLT1 (26, 27, 37).

Il semblerait que la concentration de glucose présente dans la lumière du tractus digestif puisse avoir un effet sur l'absorption des flavonoïdes. L'absorption de la quercétine est plus rapide et plus efficace après la consommation d'oignons (riches en glucosides) qu'après l'ingestion de pommes (contenant à la fois des glucosides et divers autres glycosides). La glycosylation facilite l'absorption de la quercétine grâce au transporteur de glucose dépendant du sodium SGLT1. Ils sont par la suite hydrolysés dans l'entérocyte par une  $\beta$  - glucosidase cytosolique (27).

Le tableau 4 suivant résume les principales modifications structurelles survenant sur les flavonoïdes lors des différentes étapes de métabolisation.



Tableau 4 : Les principales métabolisations des flavonols

Flavonoïdes	Site de métabolisation	Type de conjugaison	Métabolites
Quercétine	Microbiote	Hydroxylation des deux noyaux phénolique et clivage de l'hétéroatome	Acide parahydroxybenzoïque Acide protocatéchique Acide 3,4-dihydroxyphénylacétique
	Foie	Sulfoconjugaison, glucuroconjugaison ou <i>O</i> -méthylation du groupe catéchol (COMT)	Quercétine – 3 – glucuronide Quercétine – 3' – glucuronide Quercétine – 3' – sulfate Isorhamnétine – 3 – glucuronide Tamarixétine
Phloro – glucinol	Microbiote	Hydroxylation du cycle A	Acide 3,4-dihydroxyhydrocinnamique Acide 3-dihydroxyhydrocinnamique
Myricétine	Microbiote	Trihydroxylation de l'hétérocycle cycle B	Acide 3,5-dihydroxyphénylacétique Acide 3-hydroxybenzène acétique Acide 2-(3,4,5-trihydroxyphényl) acétique
Kaempférol	Microbiote	Hydroxylation de l'hétérocycle B	Acide p-hydroxyphényl acétique

En résumé, les flavonols sont métabolisés par déléition du cycle C et par des réactions de déshydroxylation dans l'intestin. Les métabolites obtenus grâce aux modifications effectuées par le microbiote ont une meilleure absorption grâce à la diminution de leurs tailles et une augmentation de leurs hydrophilies. Les métabolites sont généralement plus stables que la molécule initiale, par exemple les acides hydrobenzoïques ont une demi - vie augmentée par rapport à la quercétine : de 11 à 28 heures, permettant un cumul de ces derniers dans le plasma en cas d'ingestion répétée ou régulière de quercétine.

#### 4.1.4. Les propriétés pharmacologiques

La quercétine et ces métabolites ont de nombreux effets protecteurs notamment ceux cités dans la figure 14.

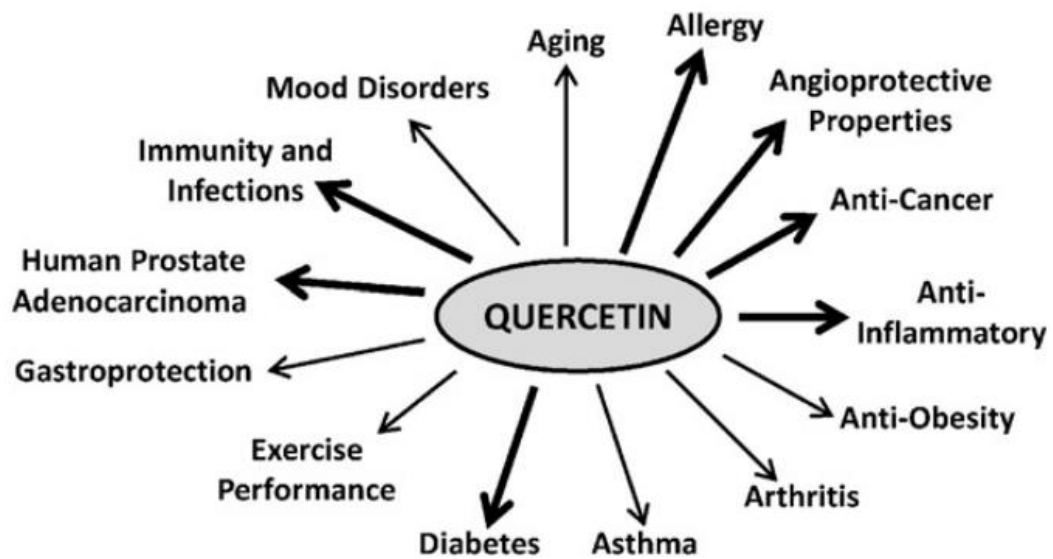


Figure 14 : « Quercetin prominent therapeutic applications » (46)

Les flèches avec un trait épais représentent les bénéfices suggérés chez l'homme ; les flèches plus fines, présentent les effets démontrés chez l'animal.

#### 4.1.4.1. Les propriétés antioxydantes

Les antioxydants sont des substances qui retardent, empêchent ou éliminent les dommages oxydatifs. Le mécanisme d'action des antioxydants consiste notamment :

- à la suppression de la formation d'espèces d'oxygène réactives (ROS) soit en chélatant des oligo - éléments, soit en inhibant les enzymes impliquées dans la production de radicaux libres (inhibition des oxydases : xanthine oxydase, cyclooxygénase, lipoxygénase, etc.) ;
- au piégeage des ROS ;
- à l'induction des enzymes antioxydantes.

Les nombreux effets protecteurs des flavonols et des flavonoïdes sont majoritairement attribués à leur capacité antioxydante (38).

#### 4.1.4.2. Les propriétés cardioprotectives

Les activités antioxydantes et anti - inflammatoires des flavonols, et notamment du kaempférol, peuvent jouer un rôle important dans les effets protecteurs contre les maladies cardiovasculaires qui impliquent des stress oxydatifs et des réponses de type inflammatoires.

Le kaempférol inhibe l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, induit la vasodilatation des vaisseaux, empêche l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL)

et déclenche les réponses antiplaquettaires et antithrombotiques. De plus, le kaempférol et certains de ses glycosides peuvent diminuer les taux de triglycérides et de cholestérol et réduire le poids corporel (36, 39).

L'action antithrombotique du kaempférol contre la formation de caillot de fibrine est médiée par la suppression de l'activité protéase pro - coagulante et l'interaction entre le fibrinogène et la thrombine, tandis que l'inhibition de l'activation plaquettaire est médiée par l'inhibition de l'activation des kinases suivantes :

- “Extracellular signal–regulated kinases” (ERK),
- p38,
- “c - Jun NH (2) - terminal Kinase” (JNK)
- et de la protéine kinase B (AKT) (36).

#### **4.1.4.3. Les propriétés anticancéreuses**

Les flavonoïdes ont généralement des propriétés chimioprophylaxiques et chimiothérapeutiques. La consommation importante de fruits et légumes frais, riches en vitamines A, C, E,  $\beta$  - carotène et en flavonoïdes, confère une protection contre plusieurs cancers (poumon, sein, prostate et côlon) (40). Les cibles privilégiées et les principaux mécanismes d'actions des flavonoïdes sont (figure 15) :

- L'inhibition de la prolifération
- L'inhibition de l'inflammation
- L'inhibition de l'invasion métastatique
- Et l'activation de l'apoptose.

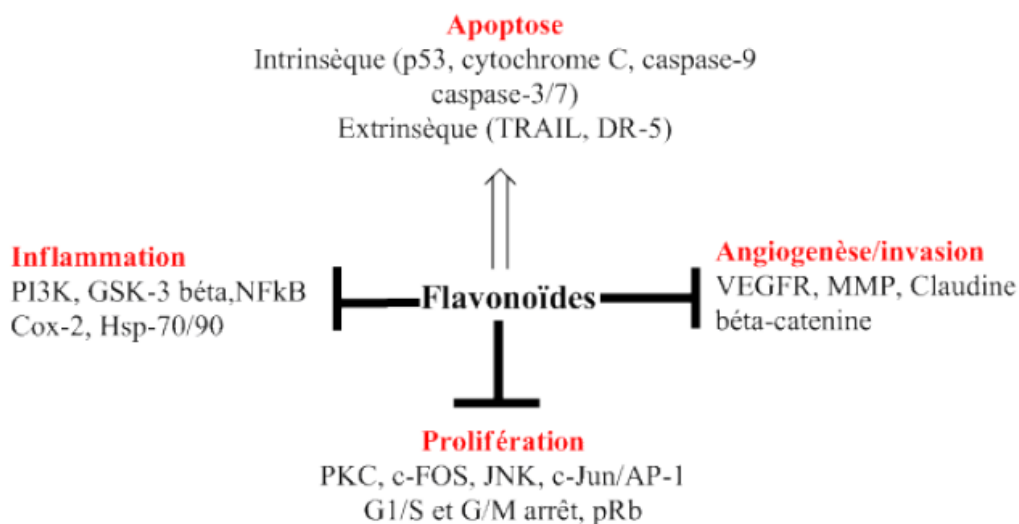


Figure 15 : Cibles moléculaires des flavonoïdes dans la prévention du cancer (46)

Avec : “AP - 1, activator protein - 1 ; GSK - 3b, glycogen synthase kinase - 3b ; JNK, c - Jun NH(2) - terminal kinase ; MMP, matrix metalloproteinase ; NFkB, nuclear factor KB ; PI3K, phosphatidylinositol 3 - Kinase ; PKC, protein kinase C ; pRB, phosphorylated retinoblastoma ; TRAIL, tumor - related apoptosis including ligand ; VEGFR, vascular endothelial growth factor receptor”.

#### 4.1.4.3.1. Activités antiprolifératives

Les flavonoïdes et donc les flavonols ont un effet inhibiteur sur la croissance des cellules malignes grâce à leurs activités sur trois protéines kinases majeures (enzymes impliquées dans la régulation du cycle cellulaire) : la PKC, l'EGFR et la FAK.

La protéine kinase C ou PKC est une sérine / thréonine kinase, impliquée dans différentes fonctions physiologiques comme le phénomène d'apoptose, l'activation des plaquettes, l'inflammation, la sécrétion et la prolifération cellulaire. De nombreux polyphénols ont un potentiel d'inhibition sur cette kinase, mais la quercétine se révèle être le composé le plus efficace (figure 16) (41, 42).

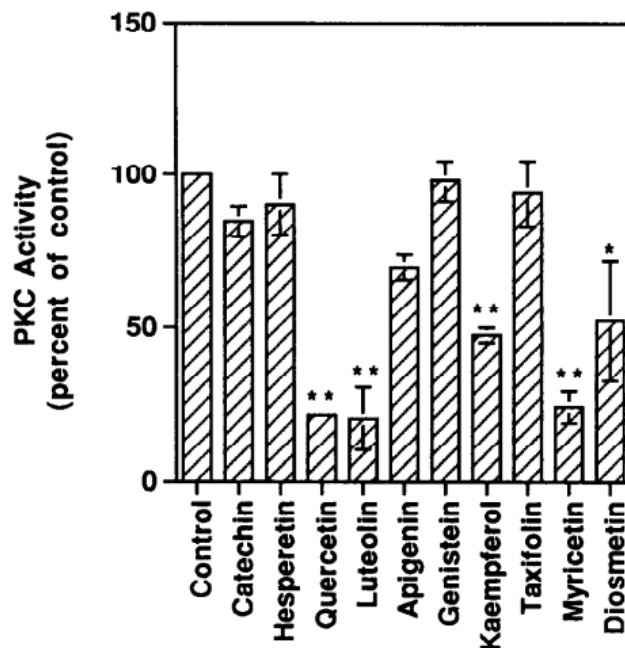


Figure 16 : « Effects of the ten flavonoids on in vitro bovine brain PKC activity. (“P < 0.05; \*\*P < 0.01) » (48)

#### 4.1.4.3.2. Activités anti - angiogéniques

L' « epidermal growth factor receptor » ou EGFR est une glycoprotéine de surface se liant au facteur de croissance épidermique (EGF), qui lorsqu'elle est activée, phosphoryle différents substrats. La quercétine supprime non seulement efficacement l'activité tyrosine kinase de l'EGFR mais provoque également sa trans - inactivation ainsi qu'une réduction importante de plusieurs protéines phosphorylées dont la « focal adhesion kinase » (FAK). La FAK est surexprimée dans un grand nombre de cancers et semble être un facteur déterminant dans l'invasion tumorale et le processus de métastases.

#### 4.1.4.3.3. Activité pro - apoptiques

La quercétine a des propriétés antiprolifératives sur des cellules de cancers du sein, du colon, du pancréas et de cancer gastrique, in vitro du moins.

Les cibles moléculaires responsables de cet effet antiprolifératif sont multiples. La quercétine diminue l'expression de la protéine p53 mutée, jusqu'à des niveaux indétectables dans les lignées cellulaires de cancer du sein, provoquant l'arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M. La mutation de ce gène est une des altérations génétiques les plus communes des cancers humains. De plus, cette inhibition est nettement moins efficace sur le gène p53 non muté. La quercétine ciblerait donc davantage les cellules cancéreuses que les cellules saines.

Les flavonols ont également la capacité d'inhibiter les kinases dépendantes des cyclines (CDK), voir tableau 6. Les CDK sont une famille de protéines kinases qui jouent un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire. Chaque étape du cycle cellulaire (figure 17) est régulée par différents complexes CDK (tableau 5).

Tableau 5 : Cyclines et CDK selon la phase du cycle cellulaire (38)

Phase	Cycline	CDK
G0	C	Cdk3
G1	D, E	Cdk4, Cdk2, Cdk6
S	A, E	Cdk2
G2	A	Cdk2, Cdk1
M	B	Cdk1

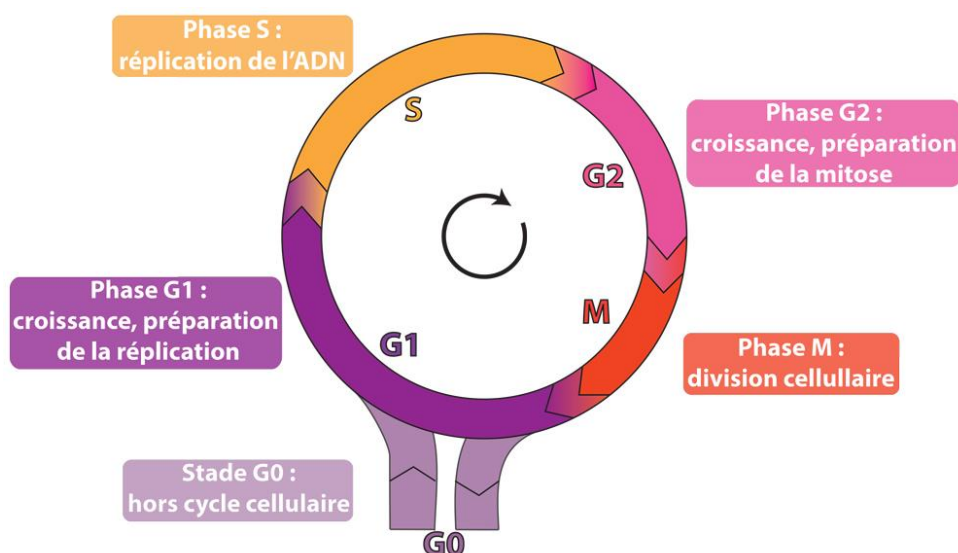


Figure 17 : Les différentes phases du cycle cellulaire (51)

Tableau 6 : Activité inhibitrice de certains des flavonols via les CDK - 1 et CDK - 2 (38)

Flavonols	Phase du cycle cellulaire bloquée	Inhibition of CDK1	Inhibition of CDK2
Quercétine	G1	Oui	–
Kaempférol	G2/M	–	Oui

## 5. Les flavanols

### 5.1. Définition et structures

Les flavanols ou flavan – 3 – ols sont la catégorie de flavonoïdes la plus complexe. Le squelette de base est en  $C_{15}H_{14}O_2$  (figure 18).

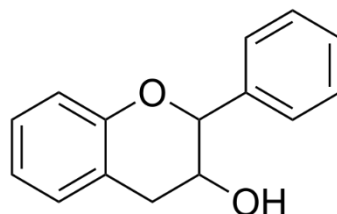


Figure 18 : Squelette de base des flavanols : 2-phenyl-3,4-dihydro-2H-chromen-3-ol

Ces composés vont des simples monomères ((+) – catéchine et son isomère (-) – epicatéchine), jusqu'aux oligomères et polymères de proanthocyanidines ou également appelés tannins (figure 19 et figure 20 respectivement).

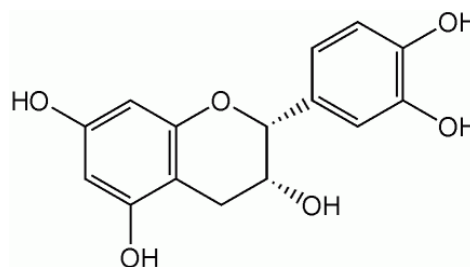
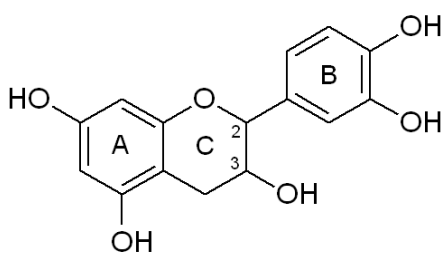


Figure 19 : Structure de la (+) – catéchine

Figure 20 : Structure de la (-) – epicatéchine

Les proanthocyanidines sont formées de la catéchine et de l'epicatéchine avec des couplages oxydatifs en position 3' de l'hétérocycle et en position 3 du cycle C.

Les oligomères de procyanidines sont formés de 2 à 5 unités de catéchines ou d'epicatéchine, les polymères étant formés de 6 unités ou plus.

Les flavanols peuvent être estérifiés avec l'acide gallique ou bien hydroxylés, pour former des gallocatéchines (epicatechine gallate, épigallocatéchine, épigallocatéchine gallate) et des gallotanins, les structures sont représentés en figure 21.

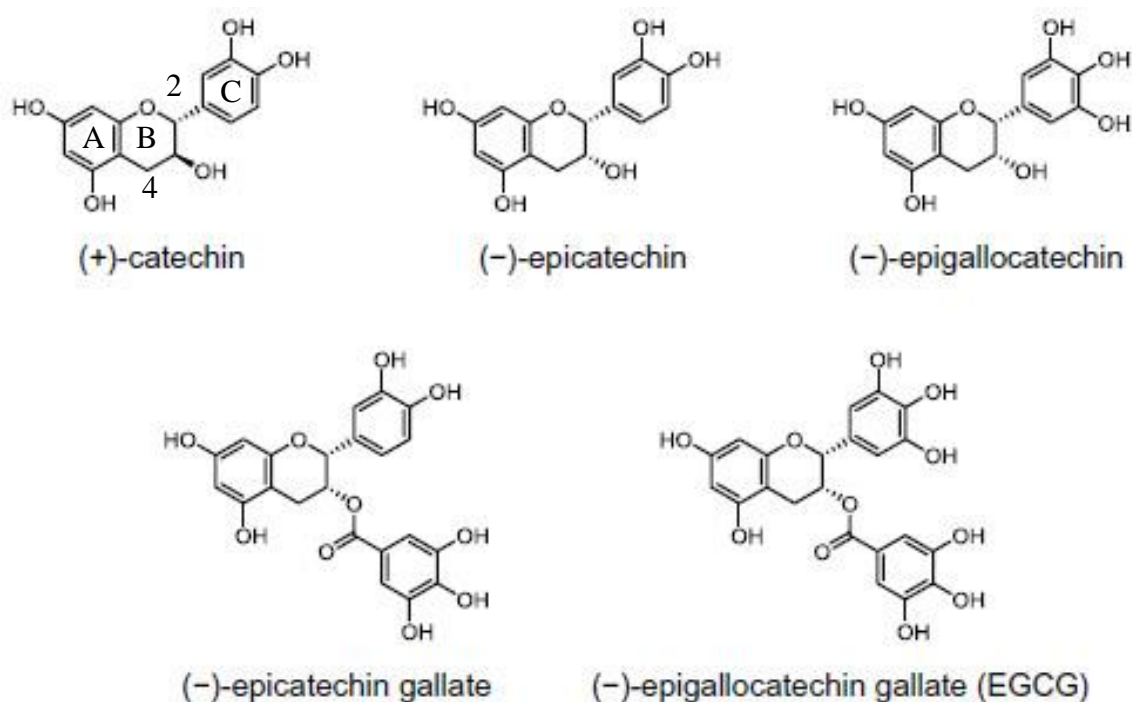


Figure 21 : Structures des gallocatéchines (52)

Tout comme les flavonols, les flavanols possèdent un hétérocycle (cycle B) lié en C2 au cycle C, cependant ils ne disposent pas de groupe carbonyle en position C4 ou de doubles liaisons entre C2 et C3 du cycle C. En outre, contrairement à la structure de base des flavonoïdes, ces composés ne sont pas de conformation plane. Les flavanols sont majoritairement sous la forme de polymères.

### 5.1.1. Les flavanols du raisin

La distribution de ces composés dans la baie peut varier en fonction de leurs structures, par exemple dans le pépin, on retrouve essentiellement des procyanidines partiellement galloylées, alors que dans la pellicule, des prodelfphinidines, polymères de gallocatéchines et d'épigallocatéchines, sont également présentes. Le nombre d'unités monomériques peut atteindre les dix-huit unités dans le pépin et avoisine les trente unités dans la pellicule.

En résumé, il y a dans les pépins des (+) - catéchines, des (-) - épicatechines et des (-) - épicatechines gallate, autrement appelés procyanidines. Et dans la pellicule, on retrouve les proanthocyanidines, autrement dit, les procyanidines et les prodelfphinidines ((+) - catéchine, (-) - épicatechine, (-) - épicatechine gallate, (-) - épigallocatéchine).



Les polymères de flavanols ou tanins condensés se forment grâce à la liaison entre plusieurs unités de flavanols, majoritairement entre les carbones C4 et C8 et éventuellement entre C4 et C6. Si une deuxième liaison apparaît entre le cycle C et le cycle A, on parle de proanthocyanidols de type A, pour ceux avec une seule liaison  $4 \rightarrow 8$  ou  $4 \rightarrow 6$  ils sont de type B. Par additions successives d'unités flavanols, il se forme des dimères, trimères, jusqu'à des polymères pouvant compter plusieurs dizaines d'unités élémentaires.

### **5.1.2. Les flavanols du vin**

Les flavanols sont particulièrement importants en œnologie puisqu'ils apportent les tannins au vin rouge. Les tanins sont responsables en partie de la couleur, du caractère et du goût du vin.

## **5.2. La biodisponibilité**

La biodisponibilité et le métabolisme des flavanols monomériques ont été étudiés chez l'animal et l'humain. Des études ont démontré que l'absorption était relativement faible pour les molécules non transformées.

Chez l'homme, on retrouve entre trois à dix pour cent de catéchines contenues dans un verre de vin rouge, dans les urines. Elles sont majoritairement sous forme de métabolites (3' - O - methylcatéchine et dérivés glucuroconjugués ou sulfoconjugués). Les épicatechines sont retrouvées sous forme de glucuroconjugués et sulfoconjugués dans le plasma. La catéchine et l'épicatechine sont absorbées depuis l'intestin grêle à la fois par diffusion passive et par diffusion facilitée, la présence ou non d'éthanol n'influence pas cette absorption (figure 22) (27).

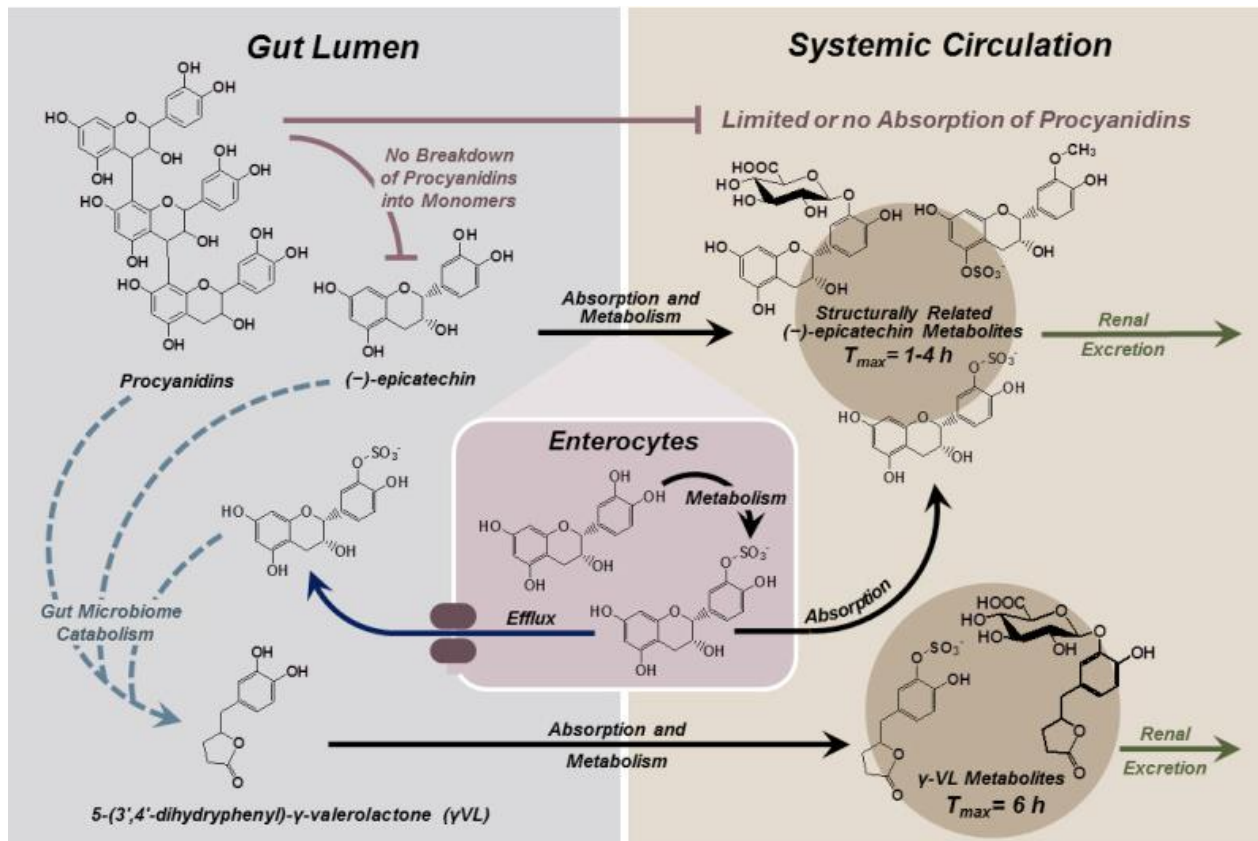


Figure 22 : Absorption et métabolisation des flavanols (51)

Les catéchines peuvent être transformées par la flore microbienne en acides phénoliques, ce qui entraîne la destruction de la structure du noyau flavylum (26). Quand les catéchines sont incubées in – vitro avec la microflore intestinale humaine, la métabolisation forme de l'acide 4 - hydroxybenzoïque, du phloroglucinol, du 2,4,6 - trihydroxybenzaldéhyde et de l'acide 4 - methoxysalicylique (27).

Les proanthocyanidines diffèrent de la plupart des autres polyphénols végétaux en raison de leurs natures polymériques et de leurs poids moléculaires élevés. Cette caractéristique devrait limiter leurs absorptions à travers la barrière intestinale, puisque les oligomères plus gros que des trimères sont peu susceptibles d'être absorbés sous leurs formes natives. Des expériences in – vitro utilisant des couches simples de cellules Caco - 2 comme modèle d'absorption de l'intestin grêle ont montré qu'effectivement, uniquement les dimères et les trimères des flavanols sont capables de traverser l'épithélium intestinal. Les proanthocyanidines, qui sont parmi les polyphénols les plus abondants n'exercent qu'une activité locale dans le tractus gastro - intestinal ou une activité médiée par les produits issus de la dégradation microbienne : les acides phénoliques (27).

## 5.3. Les propriétés pharmacologiques

### 5.3.1. Les propriétés antioxydantes

Les propriétés antioxydantes des flavonoïdes sont responsables de la majorité de leurs effets bénéfiques (tableau 7).

Tableau 7 : Les mécanismes d'actions des proanthocyanidines (30)

Mécanisme	Proanthocyanidines
Stress oxydatif	Destruction des radicaux libres
	Destruction des radicaux hydroxyles
	Augmentation de l'activité antioxydante
Effet sur les cardiomyocytes et l'endothélium	Augmentation de la production de NO
	Diminution de la pression sanguine
Effet métabolique	Inhibition de l'oxydation des LDL
	Diminution de la concentration des triglycérides
	Diminution du nombre de cellules spongieuses
	Augmentation de l'oxydation des acides gras à longue chaîne
	Diminution de l'athérosclérose
	Diminution de la lipogenèse
	Correction de la dyslipidémie
	Diminution de l'expression de iNOS et de COX2
	Modification du métabolisme des sucres et des lipides
Effet anti - ischémique et cardioprotecteur	Amélioration de la récupération ventriculaire post - ischémique
	Réduction de la fibrillation ventriculaire induite par reperfusion et de la tachycardie ventriculaire
	Atténuation du stress oxydatif dans les cardiomyocytes
	Augmentation des enzymes mitochondriales et de la chaîne respiratoire
	Diminution de l'activité lysosomale
	Préservation de l'intégrité et de la fonction de la membrane mitochondriale

Les flavanols sont des piègeurs de radicaux, cependant compte tenu de leurs structures, l'épicatéchine et la catéchine ont une activité antioxydante inférieure à celle de la quercétine. En effet, la capacité antioxydante est liée à la structure 3', 4' - dihydroxy du cycle B et est renforcée par la conjugaison entre les cycles A et B (quercétine). L'épicatéchine et la catéchine restent cependant de puissants capteurs de ROS (figure 23).

Trois molécules d'épicatéchine gallate (EGC) sont nécessaires pour chélater deux atomes de  $Fe^{3+}$ , et trois molécules d'épicatéchine ou deux molécules d'épigallocatechine gallate (EGCG) ou deux épicatéchine gallate (ECG) sont nécessaires pour un atome de  $Fe^{3+}$ .

L'efficacité des flavanols contre la peroxydation lipidique induite par le fer sont dans l'ordre suivant : épigallocatechine gallate > épicatechine gallate > épicatechine gallate > épicatechine (43).

La présence de groupes ortho - hydroxyyles est essentielle pour contrer les radicaux libres, comme on peut le voir dans le fragment *O* – catéchol en ortho de l'épicatechine, qui est un élément essentiel pour la prise en charge de la réaction entre le superoxyde et le peroxyde d'hydrogène.

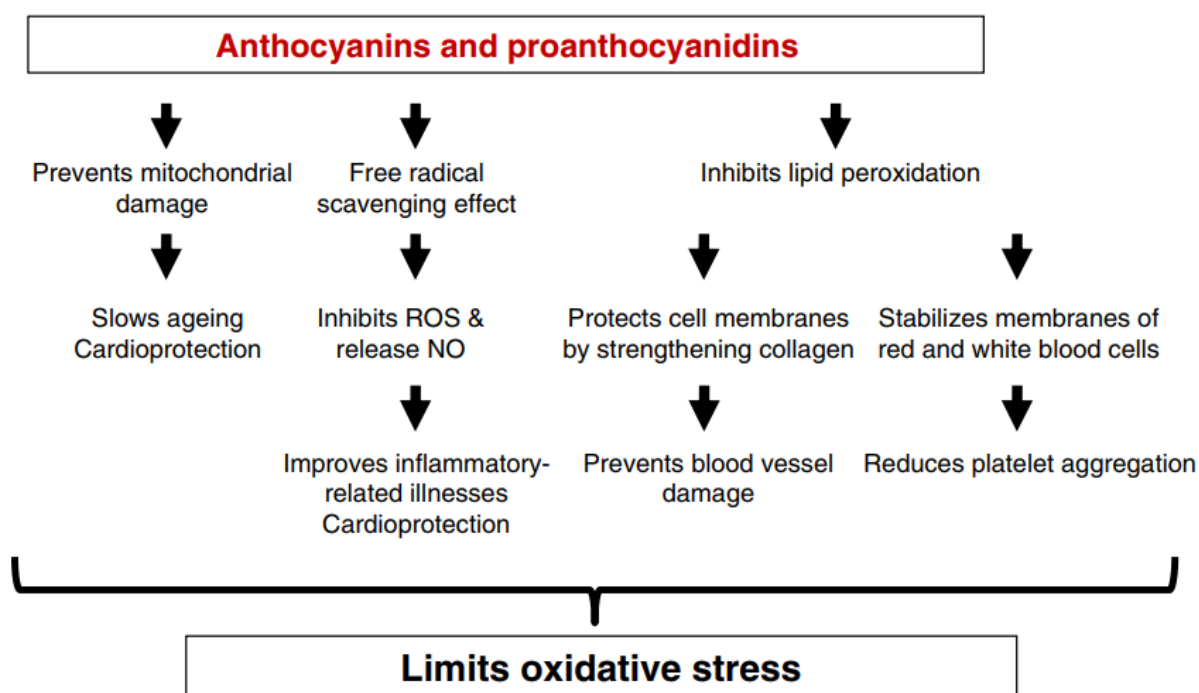


Figure 23 : « Anthocyanins' and proanthocyanidins' anti-inflammatory effect results in improved immune cell functions » (39)

### 5.3.2. Les propriétés anti - inflammatoires

Outre l'inflammation aiguë, de nombreuses autres maladies chroniques, dont le diabète et le cancer, ont une composante inflammatoire très importante.

Un aspect central de la pathogenèse du diabète est la médiation de l'interleukine - 1 $\beta$  (IL -  $\beta$ ), qui est libérée par l'infiltration de cellules inflammatoires dans le pancréas pour le diabète de type I. L'IL - 1 $\beta$  et d'autres cytokines induisent une régulation à la hausse de la forme inducible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS), entraînant la destruction de l'oxyde nitrique et des cellules  $\beta$  en aval ainsi que la mort des îlots pancréatiques (44).

L'épicatechine à des concentrations de 0,1 à 1 mmol, inhibe de manière dose - dépendante la formation de nitrite (précurseur de l'oxyde nitrique) dans les cellules  $\beta$  du rat et dans les

îlots isolés. L'épicatéchine et l'EGCG inhibe l'expression de l'iNOS induite par l'IL - 1 $\beta$  en bloquant la localisation nucléaire de la sous - unité p65 de NF -  $\kappa$ B (43, 44). Le facteur NF -  $\kappa$ B stimule la transcription de cytokine pro - inflammatoire tel que l'interleukine - 1, le facteur de « Tumor necrosis factor Alpha » (TNF -  $\alpha$ ) et l'interféron gamma (45). En outre, il a été montré in - vitro que l'épicatéchine bloque l'inhibition de la libération d'insuline.

L'inflammation est également un élément central des allergies. Quelques récents rapports illustrent le rôle des polyphénols, y compris l'épicatéchine et l'EGCG, dans la diminution de la réponse immunitaire allergique. L'EGCG interagit directement avec l'ovalbumine, entraînant une modification de la structure secondaire du feuillet  $\beta$  de l'allergène, en atténuant la réponse allergique (46).

Les polyphénols et notamment les catéchines, ont la capacité de réduire les réponses inflammatoires en interférant directement avec les protéines impliquées dans le déclenchement de la réponse. L'épicatéchine - O - quinone réagit spécifiquement avec le résidu proline N - terminal du facteur inhibiteur de la migration des macrophages, entraînant l'inactivation de la protéine. Ce mécanisme pourrait expliquer les effets anti - inflammatoires bénéfiques de l'épicatéchine (43).

### **5.3.3. Les propriétés cardiovasculaires**

Les propriétés contre l'hypertension des flavanols sont associées à différents facteurs, tels que la vasodilatation médiée par le NO, l'activité antioxydante par rapport aux radicaux libres et l'inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) (47).

Les propriétés cardioprotectives de l'épicatéchine contre les lésions d'ischémie / reperfusion chez la souris sont induites via le récepteur  $\delta$  - opioïde. La cascade de signalisation se poursuit par l'activation de la PI3K, qui augmente la phosphorylation de l'inhibiteur de NF -  $\kappa$ B, réduit la kinase N - terminale c - Jun (marqueur de la survie cellulaire réduite) et réduit la désoxyribonucléase. L'activation de ces mécanismes est associée à une réduction de la taille des infarctus.

De nombreuses études ont déterminé l'influence des flavan - 3 - ols sur divers paramètres cardiovasculaires. Toutefois, ces effets dépendent de nombreux facteurs tels que l'âge, la durée du traitement, la présence ou l'absence d'états pathologiques, la conception de l'étude ou d'autres aspects méthodologiques. En raison de ces facteurs, l'incertitude persiste quant aux effets positifs des flavanols (45).

### 5.3.4. Les propriétés anti - cancéreuses

L'épicatéchine provoque des lésions de l'ADN et une apoptose dans les cellules leucémiques aiguës myéloïdes chez le rat. De plus, elle inhibe la prolifération des cellules du lymphome de Hodgkin grâce à sa capacité à inhiber la liaison de NF -  $\kappa$ B à l'ADN.

L'épicatéchine stimule la respiration et la biogenèse mitochondriale, interférant ainsi avec le métabolisme de Warburg. Elle inhibe la signalisation Erk, qui interfère avec d'autres voies de signalisation, y compris l'EGFR, connues pour être hyperactive dans le cancer.

Les autres cibles qui sont inhibées par ce polyphénol dans les cellules cancéreuses sont l'Akt et les histones acétyltransférases (HAT), ce phénomène est représenté en figure 24.

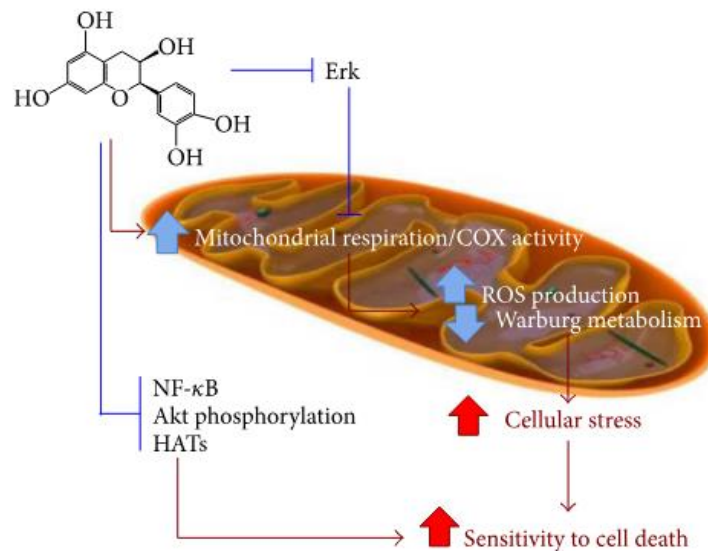


Figure 24 : Représentation de la possible interaction de l'épicatéchine avec les cellules cancéreuses (51)

En conséquence, l'épicatéchine interfère avec la signalisation du cancer, rendant ainsi les cellules plus sensibles à l'apoptose (43).

L'épicatéchine, mais surtout ses analogues EGCG et épigallocatechine, semblent pouvoir inhiber la prolifération des cellules cancéreuses de la prostate, en supprimant l'activation des récepteurs aux androgènes et la transcription des gènes régulée par ces récepteurs. L'inhibition de l'activité histone acétyltransférase a été identifiée comme un mécanisme potentiel de réduction de la viabilité des cellules cancéreuses de la prostate (48).

Par ailleurs l'EGCG inactive la voie STAT3, qui joue un rôle critique dans la promotion de la formation de tumeurs dans les cellules initiatrices de tumeurs du carcinome nasopharyngé (43).

### **5.3.5. Les propriétés neuroprotectrices**

Des études épidémiologiques et animales indiquent que l'EGCG présente une activité protectrice dans les troubles neurologiques. In vitro, l'EGCG inhibe l'agrégation de protéines amyloïdogènes (les monomères amyloïdes -  $\beta$  ( $A\beta$ ),  $\alpha$  - syn, calcitonine, hIAPP), qui ont un rôle important dans de nombreuses maladies neurologiques (43).

## 6. Les anthocyanidines

### 6.1. Définition et structures

Les anthocyanidines ou anthocyanidols sont une sous - classe des flavonoïdes. Ce sont des pigments hydrosolubles dont la structure de base est un ion flavylum (ion 2 - phénylchroménylium), comme présenté dans la figure 25. Leurs dérivés hétérosides sont appelés anthocyanes, anthocyanosides ou encore anthocyanines.

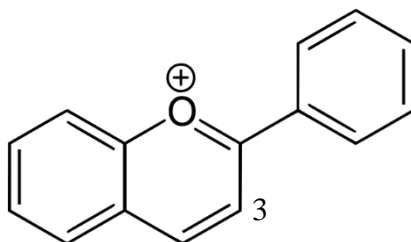


Figure 25 : Le squelette de base des anthocyanidines (cation flavylum)

#### 6.1.1. Les anthocyanidines du raisin

Les anthocyanidines sont largement présentes dans le règne végétal, principalement sous forme de glycosides, exclusivement dans les raisins noirs au niveau des pellicules où elles sont responsables des couleurs rouges, bleues et violettes en fonction du pH du milieu. Ces composés sont impliqués dans la protection des plantes contre les excès de rayons solaires.

Les anthocyanidines sont glycosylées uniquement en position 3 de l'hétérocycle. Les principaux acides estérifiant le sucre sont l'acide acétique, l'acide p - coumarique et l'acide caféique. La proportion de ces molécules est essentiellement dépendante du cépage, les concentrations sont, elles, influencées par les conditions environnementales.

Les anthocyanidines les plus courantes sont la pelargonidine, la cyanidine, la delphinidine, la péonidine et la malvidine (figure 26, figure 27, figure 28, figure 29 et figure 30 respectivement).



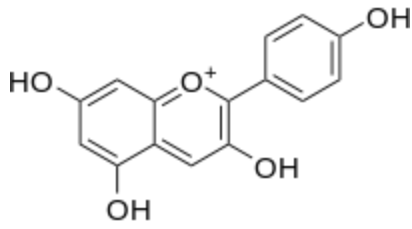


Figure 26 : Structure de la pelargonidine

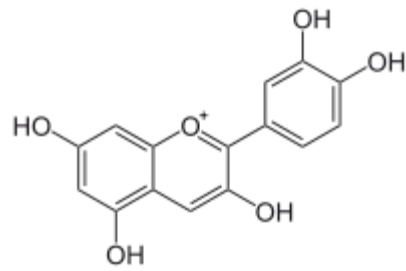


Figure 27 : Structure de la cyanidine

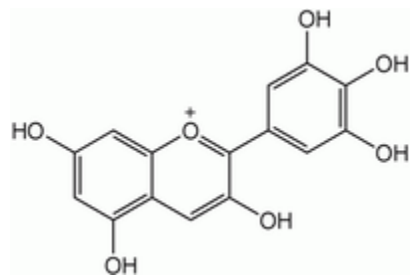


Figure 28 : Structure de la delphinidine

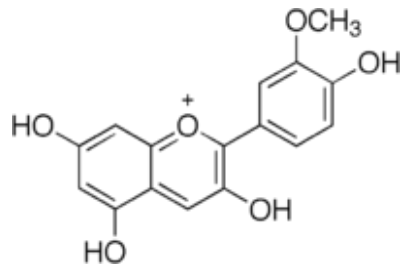


Figure 29 : Structure de la péonidine

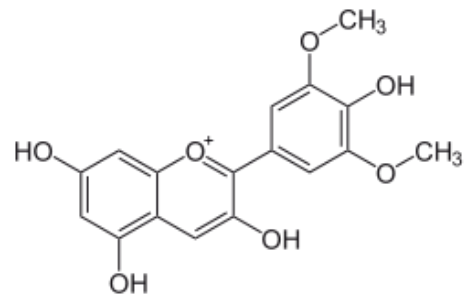


Figure 30 : Structure de la malvidine

Les anthocyanidines sont présentes dans les raisins à des teneurs de l'ordre de 500 à 3.000 mg / kg, mais peuvent atteindre des valeurs plus importantes pour les cépages comme l'alicante - bouschet (5.000 mg / kg) (49).

### 6.1.2. Les anthocyanidines du vin

La couleur du vin rouge est partiellement influée par l'état d'ionisation des pigments anthocyaniques, puisque leurs couleurs changent en fonction du pH. Les anthocyanes ont une teinte pourpre à pH neutre tandis qu'à pH plus important, la couleur devient bleue. Les pigments rouges des anthocyanes sont principalement sous la forme de cations flavylium.

À une solution à pH inférieur à 3, la cyanidine est de teinte rouge, à pH 7 – 8, elle devient violette et à un pH supérieur à 11, elle prend la couleur bleue. La péonidine a une teinte rouge cerise à pH acide et une teinte bleue foncée à pH 8.

Ces molécules ont par ailleurs une meilleure stabilité à pH acide, par le fait que le cation flavylium augmente le potentiel hydrophile des anthocyanines. Outre le pH, la

polymérisation anthocyanique - tanin (copigmentation) semble également augmenter la stabilité de la couleur à un pH acide (50).

Lors du vieillissement du vin, les anthocyanines réagissent avec d'autres acides et composés tels que les tanins, l'acide pyruvique et l'acétaldéhyde, modifiant par conséquent la couleur du vin en lui donnant une couleur rouge brique.

## **6.2. La biodisponibilité**

Les anthocyanidines constituent une exception, car les formes glycosides sont les principales formes circulantes. La raison semble être l'instabilité de ces molécules sous la forme aglycone (27).

Les anthocyanidines pourraient être absorbées suite à une déglycosylation effectuée par les enzymes bactériennes dans l'intestin grêle. L'éthanol n'affecterait pas la biodisponibilité des anthocyanines du vin rouge.

La biodisponibilité des anthocyanidines du vin rouge a été décrite comme étant la plus élevée pour les glycosides de la péonidine, suivi de ceux de la cyanidine, de la malvidine, de la delphinidine et de la pétunidine (51).

Une étude a étudié plus en détail la métabolisation et l'excrétion de ces molécules et les résultats laissent à penser que la biodisponibilité des anthocyanidines n'est pas si faible qu'on le pense. Huit participants ont consommé 500 mg de cyanidine – 3 – glucoside (C3G) marquée par un isotope et divers échantillons biologiques ont été prélevés durant 48 heures.

Les résultats présentés par les chercheurs sont qu'elles ont une biodisponibilité minimale de  $12,3 \pm 1,3$  % et que leurs métabolites atteignent un pic de concentration sérique 42 fois plus élevé que celui de la C3G. La biodisponibilité des métabolites est donc beaucoup plus importante que précédemment rapporté (52).

Dans le tableau 8 ci - dessous, on peut constater que la C3G est essentiellement excrétée dans les fèces et par voie pulmonaire. On remarque également que les propriétés pharmacocinétique des métabolites de la C3G sont bien meilleures que cette dernière, avec une augmentation de la demi - vie et du temps d'élimination (tableau 9).

Tableau 8 : Concentration excrétée et temps d'élimination mesurés chez 8 hommes adultes, sains, après consommation de 500 mg de C3G (52)

<b>Echantillon</b>	<b>Concentration excrétée (en µg / h)</b>	<b>Temps d'élimination (en h)</b>
Sang	32,53 ± 14,24	0,5
Urine	90,30 ± 15,28	0 – 1
<b>Pulmonaire (air)</b>	<b>132,87 ± 32,23</b>	<b>6</b>
<b>Fèces</b>	<b>557,28 ± 247,88</b>	<b>6 – 24</b>

Tableau 9 : Caractéristiques pharmacocinétiques des métabolites chez 8 hommes adultes en bonne santé après consommation de 500 mg de C3G, mesure effectuée sur le plasma 48h après la prise (52)

<b>Métabolites</b>	<b>Concentration maximale (µmol/L)</b>	<b>Temps d'élimination (en h)</b>	<b>Demi - vie (en h)</b>
C3G	0.14 ± 0.05	1.81 ± 0.16	ND
Produit de dégradation	0.72 ± 0.23	6.06 ± 0.75	12.44 ± 4.22
Métabolite de Phase II	2.35 ± 0.15	13.44 ± 2.46	29.52 ± 8.95
Acide férulique	0.94 ± 0.37	11.29 ± 4.23	51.62 ± 22.55
Acide hippurique	1.96 ± 1.39	15.69 ± 4.07	21.69 ± 4.56

### 6.3. Les propriétés pharmacologiques

Le tableau 10 ci - dessous décrit les principales propriétés des anthocyanidines et des proanthocyanidines.

Tableau 10 : Les mécanismes d'actions des anthocyanidines (30)

Mécanismes	Anthocyanidines
Stress oxydatif	Destruction des radicaux libres
	Destruction des radicaux hydroxyles
	Augmentation de l'activité antioxydante
	Diminution des ROS (dérivé réactif de l'oxygène)
	Diminution de la production de NO
Cardiomyocyte et endothélium	Vasodilatation
Effet anti - inflammatoire	Diminution de l'expression de la sélectine P, MCP - 1, TNF - $\alpha$ et IL - 10
	Diminution de l'expression de VEGF et ICAM - 1 dans les cellules endothéliales
	Diminution de l'expression de VLA - 4, CD40 et CD36 dans les monocytes
Effet métabolique	Diminution du taux de LDL
	Augmentation du taux de HDL
	Inhibition de l'oxydation des LDL
	Modification du métabolisme des sucres et des lipides
	Améliore la résistance à l'insuline
	Diminution des niveaux de NF $\kappa$ B
	Diminution de l'expression de iNOS et COX2
Effet anti - ischémique et cardioprotecteur	Diminution des lésions causé par ischémie - reperfusion
	Diminution de l'hypertension

Avec : "ICAM, intracellular adhesion molecule; VLA, very late antigen; CD, cluster of differentiation; COX, cyclooxygenase".

Les anthocyanidines sont de puissants antioxydants qui neutralisent efficacement les radicaux libres. Elles réduisent le risque de développer des maladies cardiovasculaires en améliorant le profil lipidique. Elles inhibent la prolifération des cellules cancéreuses via la diminution de l'activité enzymatique de la cyclooxygénase (COX - 1 et COX - 2). L'inhibition de la croissance tumorale s'effectuerait grâce au blocage de l'activation de la voie des protéines kinases, tout comme la quercétine et ces dérivés (52).

### 6.3.1. Les propriétés antioxydantes

Les effets thérapeutiques des anthocyanidines sont principalement dus à l'activité antioxydante contre les radicaux libres (figure 31). La delphinidine et la delphinidine - 3 - glucoside sont de puissants inhibiteurs de la lipoperoxydation et supprimeur de l'ion

superoxyde. La pelargonidine semble être la plus efficace pour contrecarrer les radicaux hydroxyles (52).

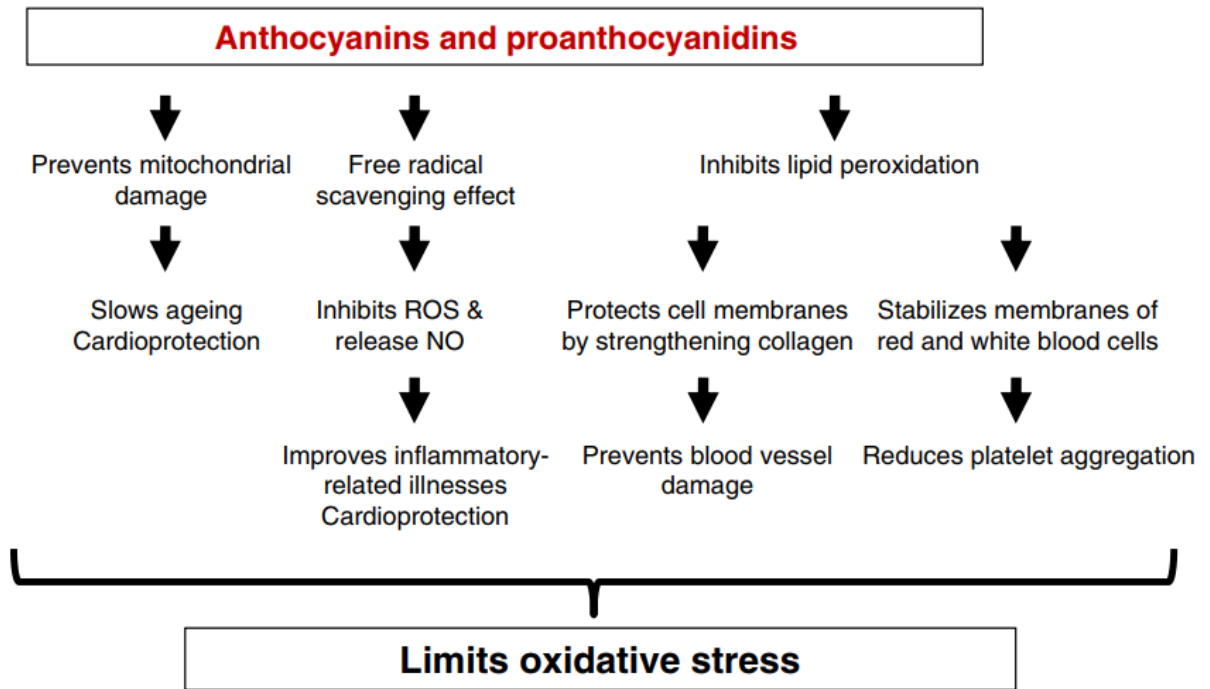


Figure 31 : « Anthocyanins' and proanthocyanidins' anti-inflammatory effect results in improved immune cell functions » (39)

### 6.3.2. Les propriétés anti - cancéreuses

Leurs propriétés anticancéreuses ont été décrites pour les cancers de l'œsophage, du côlon, du sein, du foie, du sang et de la prostate. Les résultats mettent en évidence une inhibition la prolifération cellulaire, de l'inflammation, de l'angiogenèse et une induction de l'apoptose dans les tissus œsophagiens. Les anthocyanidines semblent donc avoir un potentiel chimioprophylaxique (52).

### 6.3.3. Les propriétés antidiabétiques

Les anthocyanidines ont la capacité d'induire la sécrétion de l'insuline, particulièrement la pélagonidine - 3 - galactoside, la cyanidine - 3 - glucoside et la delphinidine - 3 - glucoside. Il apparaît que le nombre de groupes hydroxyles sur le cycle B des anthocyanidines joue un rôle crucial dans leur capacité à sécréter de l'insuline. La cyanidine, la delphinidine, la pelargonidine et la malvidine n'engendrent pas une sécrétion significative d'insuline (52).

## 7. Les stilbènes

### 7.1. Définition et structures

Les stilbènes sont produits par les plantes en réponse à des attaques fongiques, bactériennes ou virales. Ils font partie de la famille des polyphénols non - flavonoïdes (contrairement aux anthocyanidines et aux flavonols qui sont des polyphénols flavonoïdes) et possèdent des propriétés antioxydantes comme l'ensemble des polyphénols.

Ces molécules sont de faibles poids moléculaire dont la structure est en  $C_6 - C_2 - C_6$ , soit deux noyaux benzéniques reliés par un pont méthylène (figure 32).

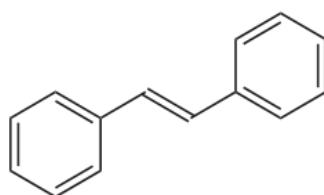


Figure 32 : Structure des stilbènes

Le resvératrol est actif sous la conformation trans (figure 33), et il est de nature apolaire. Ces principaux dérivés sont la picéïde (figure 34), le picéatannol (figure 35), le pinosylvin (figure 36) et le ptérostilbène (figure 37).

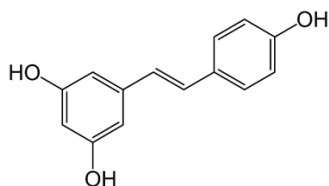


Figure 33 : Structure du trans - resvératrol

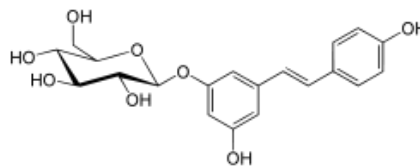


Figure 34 : Structure de la picéïde

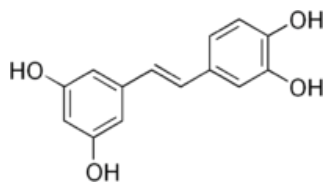


Figure 35 : Structure du picéatannol

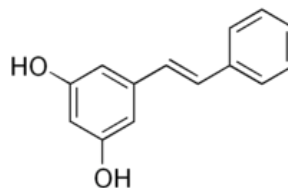


Figure 36 : Structure du pinosylvin

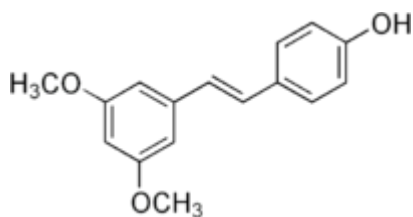


Figure 37 : Structure du ptérostilbène

### 7.1.1. Les stilbènes dans le raisin

La biosynthèse des stilbènes assure la défense de la vigne contre divers agresseurs. Des molécules issues de pathogènes initient une cascade de signaux de défense qui aboutit à la synthèse des stilbènes chez la vigne (53). La synthèse chez les plantes se fait à partir de deux acides aminés aromatiques, la phénylalanine et la tyrosine (voie des shikimates). La phénylalanine ammonia-lyase (PAL) catalyse deux réactions :

- La réaction qui transforme la phénylalanine en acide cinnamique hydroxylé par la cinnamate 4-hydroxylase (C4H),
- La tyrosine est transformée directement en acide *parahydroxycinnamique* par la tyrosine ammonia-lyase (TAL).

Après avoir été activée en coumaroyl-CoA par la 4-coumarate-CoA ligase (4CL), l'acide *paracoumarique* peut alors réagir avec trois molécules de malonyl-CoA, issues de la voie des polymalonates. Cette dernière réaction, catalysée par la stilbène synthase (STS), aboutit à la formation du *trans*-resvératrol (figure 38) (54). Les gènes fonctionnels codant pour la stilbène synthétase chez la vigne sont au nombre de 32, ce qui en fait l'une des plantes en possède le plus grand nombre (9).

La STS est en compétition avec la chalcone synthase (CHS) de structure similaire, qui utilise les mêmes substrats. Cependant, le produit de réaction est différent, c'est le précurseur d'une autre classe de polyphénols : les flavonoïdes.

Les stilbènes sont localisés principalement dans le phloème de la tige (autrement appelé sève élaborée), dans les bourgeons axillaires et dans les racines de la vigne. Concernant la localisation de la STS, on la retrouve surtout au niveau des feuilles, du pétiole et dans la tige autour des vaisseaux conducteurs de phloème et de xylème (dite sève brute) et dans le mésocarpe (pulpe) et l'épicarpe (peau) des baies. Le resvératrol serait synthétisé dans la partie aérienne puis acheminé par le phloème dans toute la plante, jusqu'aux racines (55).

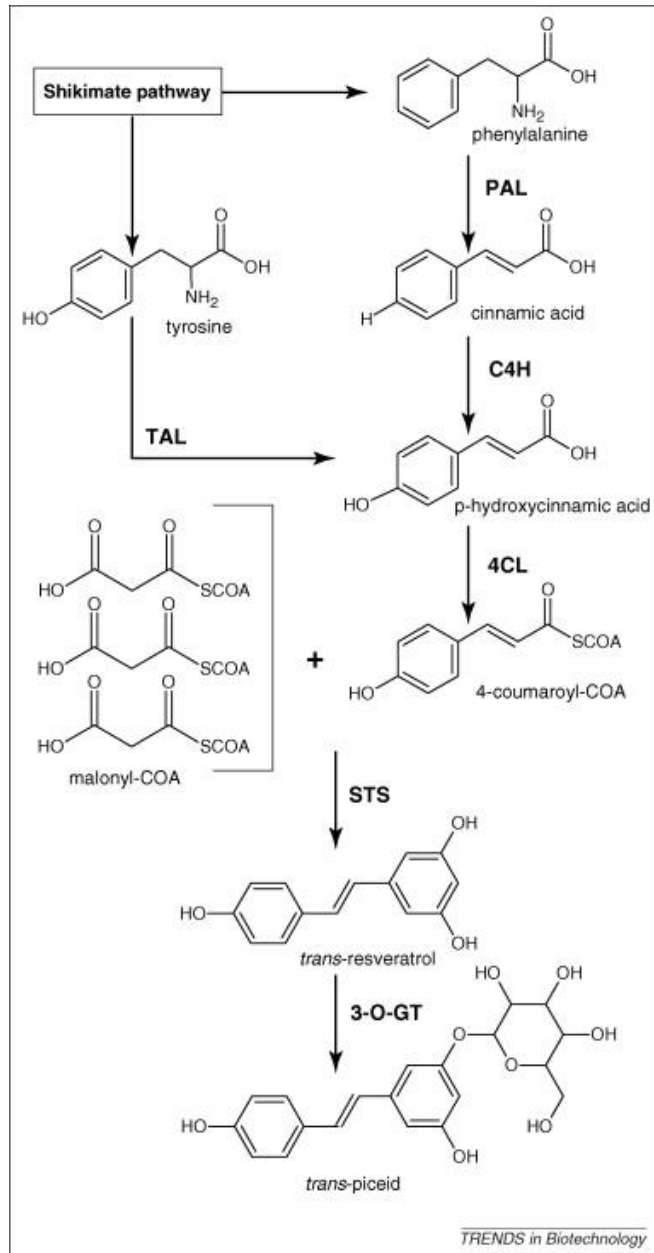


Figure 38 : Synthétisation des stilbènes in-vivo : voie des shikimates (62)

Les structures de la plante et de la baie sont détaillées en figure 39, figure 40 et **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** respectivement.



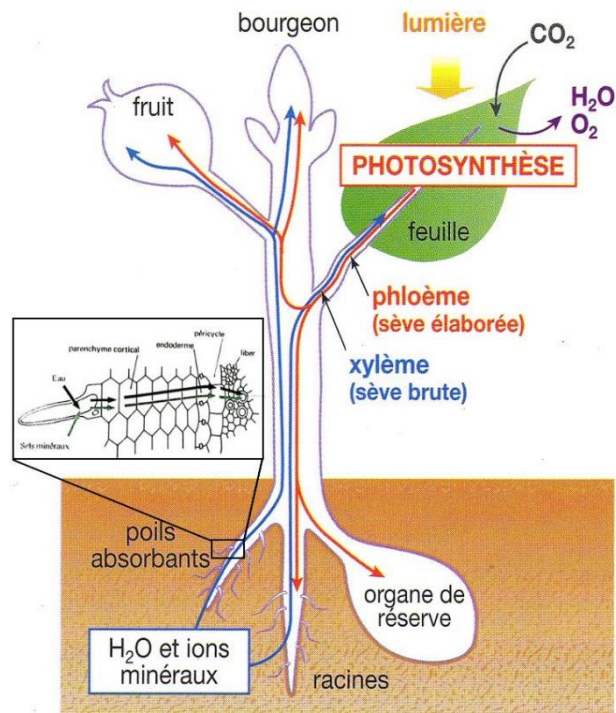
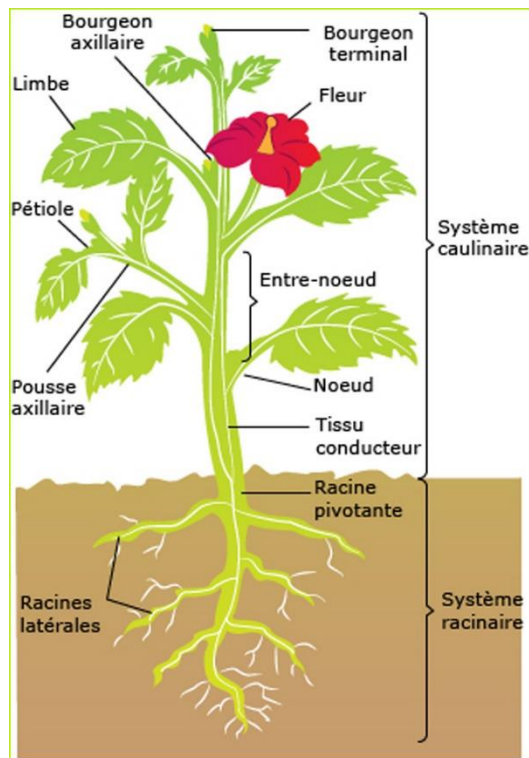


Figure 39 : Les organes de la plante (56) Figure 40 : La circulation de du xylème et du phloème dans la plante (57)

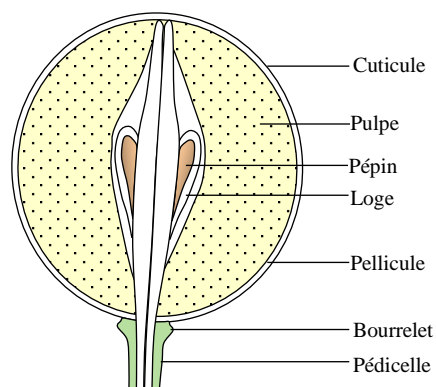


Figure 41: Structure de la baie du raisin (58)

Le resvératrol se situerait majoritairement dans la paroi cellulaire et dans le cytoplasme, où il serait accumulé. Son excrétion de la cellule se fait via des transporteurs actifs.

Le *trans* - resvératrol est le précurseur de nombreuses molécules :

- Du *trans* - picéide, qui est produit par glycosylation grâce à la 3 - glucosyl - *O* - transférase (3 - *O* - GT),
- Du *trans* - ptérostilbène, obtenu par méthylation à l'aide de l'*O* - méthyl - transférase (OMT),
- Des viniférines produites grâce aux peroxydases,

- Le *trans* - picéatannol est lui obtenu par hydroxylation.

Le resvératrol est présent dans les tissus végétaux majoritairement sous forme de *trans* - resvératrol – 3 – *O* – glucosides, *trans* - picéide et transastringine. Les proportions respectives des différents stilbènes peuvent varier selon la localisation dans la plante [9].

### 7.1.2. Les stilbènes dans le vin rouge

La concentration en stilbènes dans les boissons à base de raisin, dépend de plusieurs facteurs dont le mode de fabrication, le cépage et le climat. On peut constater que la concentration en resvératrol est infinitésimale dans le jus de raisin alors que dans le vin rouge, la concentration est en moyenne de 0,18 mg / 100 mL (avec un minimum de 0,00 mg / 100 mL et un maximum de 1,05 mg / 100 mL) et avec un écart - type de 0,17.

Les chiffres présentés dans le tableau 11 sont directement extraits de la base de données « Phenol - Explorer » (59). Cette base compile les quantités de polyphénols mesurés dans de nombreuses publications scientifiques sur le sujet. À titre, d'exemple, la quantité moyenne de resvératrol a été déduite sur un total de 308 échantillons (60).

Tableau 11 : Quantité de stilbènes dans le vin rouge

	Quantité moyenne mg / 100 ml	min	max	Ecart - type	Nombre d'échantillon
Cis - resvératrol	0,13	0,00	2,32	0,26	308
Cis - resvératrol 3 – <i>O</i> - glucoside	0,22	0,00	1,48	0,28	131
δ - viniférine	0,64	0,00	2,24	0,80	12
ε - viniférine	0,15	0,00	0,43	0,12	18
Pallidol	0,2	0,00	0,25	0,11	7
Picéatannol	0,58	0,00	2,57	0,99	12
Picéatannol 3 – <i>O</i> - glucoside	0,95	0,63	1,31	0,28	4
Resvératrol	0,27	0,00	2,78	0,31	478
Resvératrol 3 - <i>O</i> - glucoside	0,62	0,00	4,40	0,65	163
Trans - resvératrol	0,18	0,00	1,05	0,17	308
Trans - resvératrol 3 – <i>O</i> - glucoside	0,41	0,00	2,92	0,51	131

### 7.2. La biodisponibilité

Le resvératrol est un composé lipophile qui est transporté dans les entérocytes où il s'accumule grâce au récepteur MRP2 situé sur la face apicale de la cellule. Par la suite, ce sont les transporteurs MRP3 de la face basolatérale qui transporte le resvératrol vers la circulation systémique (23). Ces deux récepteurs appartiennent à la famille des transporteurs

ABC ou transporteurs à ATP Binding Cassette, qui forment un vaste ensemble de protéines transmembranaires dont le rôle est le transport unidirectionnel de part et d'autre de la membrane cytoplasmique de diverses substances, grâce à l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie.

Le resvératrol interagit avec les enzymes P450 de phase I (CYP1A2, CYP3A4 et CYP2D6) et avec les enzymes de métabolisation de phase II (SULT, UGT, COMT). Le métabolisme a lieu essentiellement dans l'intestin et le foie.

Le resvératrol a une demi-vie d'environ 9 heures, sa biodisponibilité est d'environ 1 %. Les métabolites et les polymères du resvératrol ont une demi-vie plasmatique beaucoup plus importante que celle du resvératrol non converti et leurs concentrations plasmatiques peuvent atteindre 2 µmol.

Parmi les métabolites du resvératrol les plus abondants chez les mammifères, on trouve des sulfoconjugués et des glucuroconjugués tels que le resvératrol-3-O-sulfate et le resvératrol-3-O-glucuronide (figure 42) (61). Le picéatannol est métabolisé dans le foie majoritairement en un dérivé glucuroconjugué, bien que la sulfoconjugaison soit possible (62).

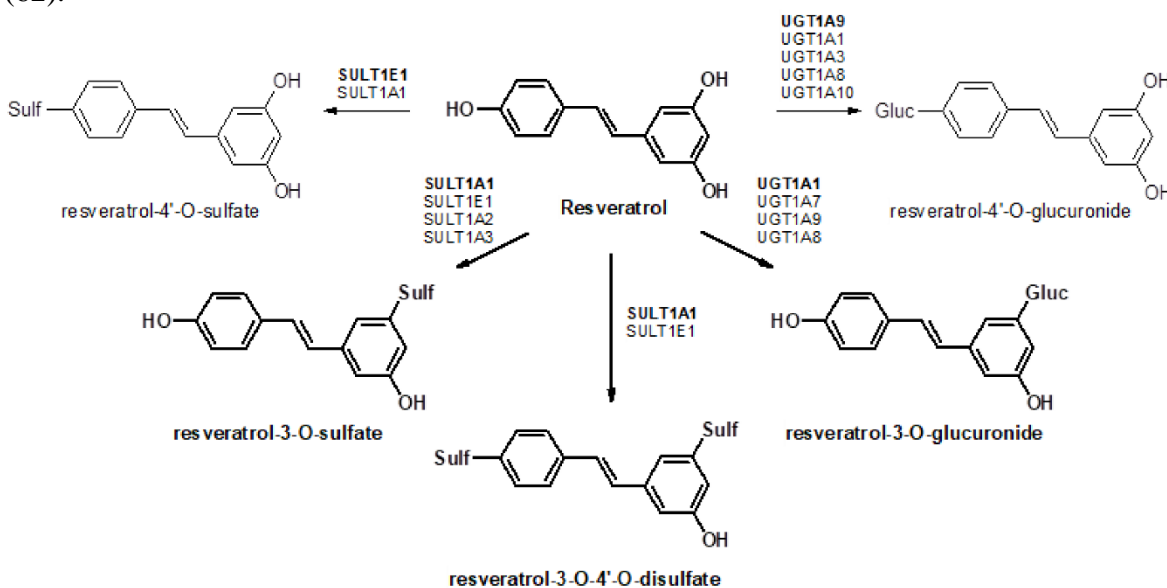


Figure 42 : Formation de métabolites de resvératrol par diverses UGT et SULT chez l'homme (64)

Chez l'homme, environ 50 % des métabolites du resvératrol sont transportés par les protéines plasmatiques (albumine). Des études in vivo indiquent que le resvératrol est distribué dans un certain nombre de tissus hautement perfusés comme le foie, les reins, le cœur et le cerveau. L'excrétion est effectuée principalement par les reins (entre 70 % et 98 %) (63).

### 7.3. Les propriétés pharmacologiques

Les mécanismes et les cibles d'action des stilbènes n'ont à ce jour pas tous été totalement élucidés. De plus, la majorité des études sur les effets des stilbènes a été faite sur le resvératrol uniquement.

Les propriétés pharmacologiques de cette famille sont très diverses et sont détaillées dans les sous - parties suivantes (figure 43).

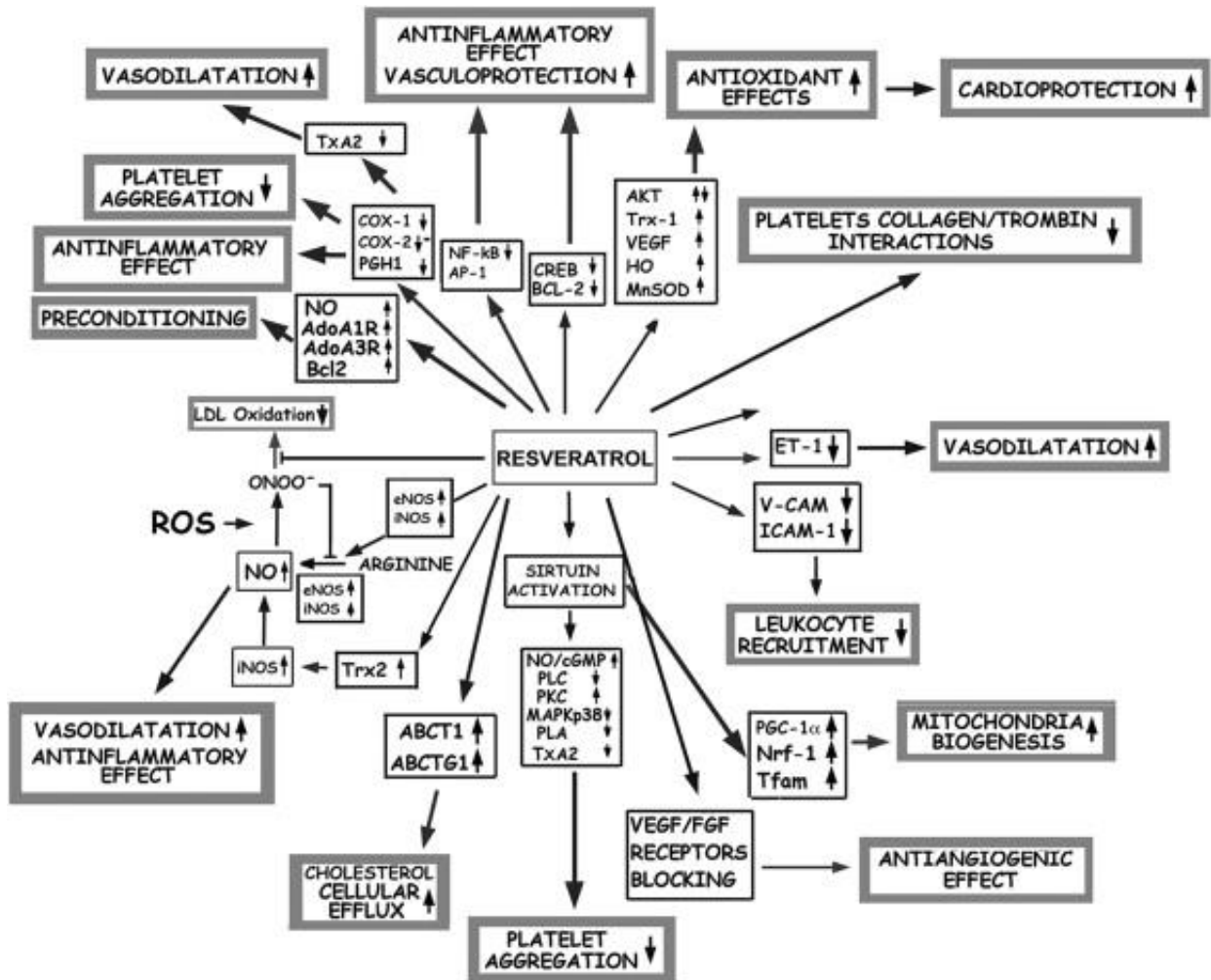


Figure 43 : Mécanisme d'action du resvératrol dans l'organisme (61)

### **7.3.1. Les propriétés antioxydantes**

En tant que composé polyphénolique, le resvératrol est un capteur d'hydroxyles, de superoxydes, de radicaux induits par les métaux et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. Cependant, les effets antioxydants directs du resvératrol sont assez médiocres. Ainsi, les effets protecteurs du resvératrol contre les dommages oxydatifs sont susceptibles d'être attribués à l'activation des systèmes antioxydants endogènes plutôt qu'à son activité de piégeage direct des ROS.

Le resvératrol est un inducteur de la superoxyde dismutase de la mitochondrie (MnSOD), cette métalloprotéine à une activité enzymatique catalysant la dismutation du superoxyde en dioxygène et peroxyde d'hydrogène (64).

### **7.3.2. Les propriétés anti - inflammatoires**

Dans les cellules endothéliales des coronaires, la production de ROS induite par le TNF -  $\alpha$  est inhibée suite à un traitement par resvératrol. Le NF -  $\kappa$ B est susceptible d'être la cible moléculaire majeure des effets anti - inflammatoires du resvératrol dans le système vasculaire. Plusieurs mécanismes peuvent être impliqués (64):

- le resvératrol peut inhiber l'activation de NF -  $\kappa$ B médiée par ROS par ses activités antioxydantes (réduction des taux de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ;
- il peut également inhiber l'activation de NF -  $\kappa$ B en ciblant les kinases I $\kappa$ B, entraînant l'inhibition de la phosphorylation du facteur  $\kappa$ B, notamment dans des modèles de tumeurs cutanées. Effectivement l'activation transcriptionnelle de NF -  $\kappa$ B dépend de la phosphorylation de sa sous - unité active p65, qui peut être bloquée par le resvératrol ;
- l'effet inhibiteur du resvératrol sur NF -  $\kappa$ B peut être médié par SIRT1, qui interagissait avec la sous - unité p65 de NF -  $\kappa$ B et inhibait son activité.

### **7.3.3. Les propriétés cardiovasculaires**

Le resvératrol stimule la production endothéliale d'oxyde nitrique, réduit le stress oxydatif, inhibe l'inflammation vasculaire et empêche l'agrégation plaquettaire (figure 44). Dans des modèles animaux de maladie cardiovasculaire, le resvératrol protège le cœur contre les lésions d'ischémie - reperfusion, réduit la pression artérielle et l'hypertrophie cardiaque chez les animaux hypertendus, et ralentit la progression de l'athérosclérose.

La production accrue de NO endothélial grâce au resvératrol protège le système vasculaire en produisant des effets :

- Antihypertenseur (vasodilatation),
- Antithrombotique (inhibition de l'agrégation plaquettaire) et
- Anti – athérosclérose (prévention de l'adhésion leucocytaire à l'endothélium vasculaire, réduction de l'oxydation LDL et inhibition de la prolifération des cellules musculaires).

Certaines des molécules cibles (directes ou indirectes) ont été identifiées, comme : le récepteur d'œstrogène alpha, les récepteurs d'adénosine, la cyclooxygénase 1, l'histone / protéine désacétylase sirtuine 1, la protéine kinase activée par AMP, la kinase Akt, le facteur nucléaire E2 – related factor – 2, et NF –  $\kappa$ B (64).

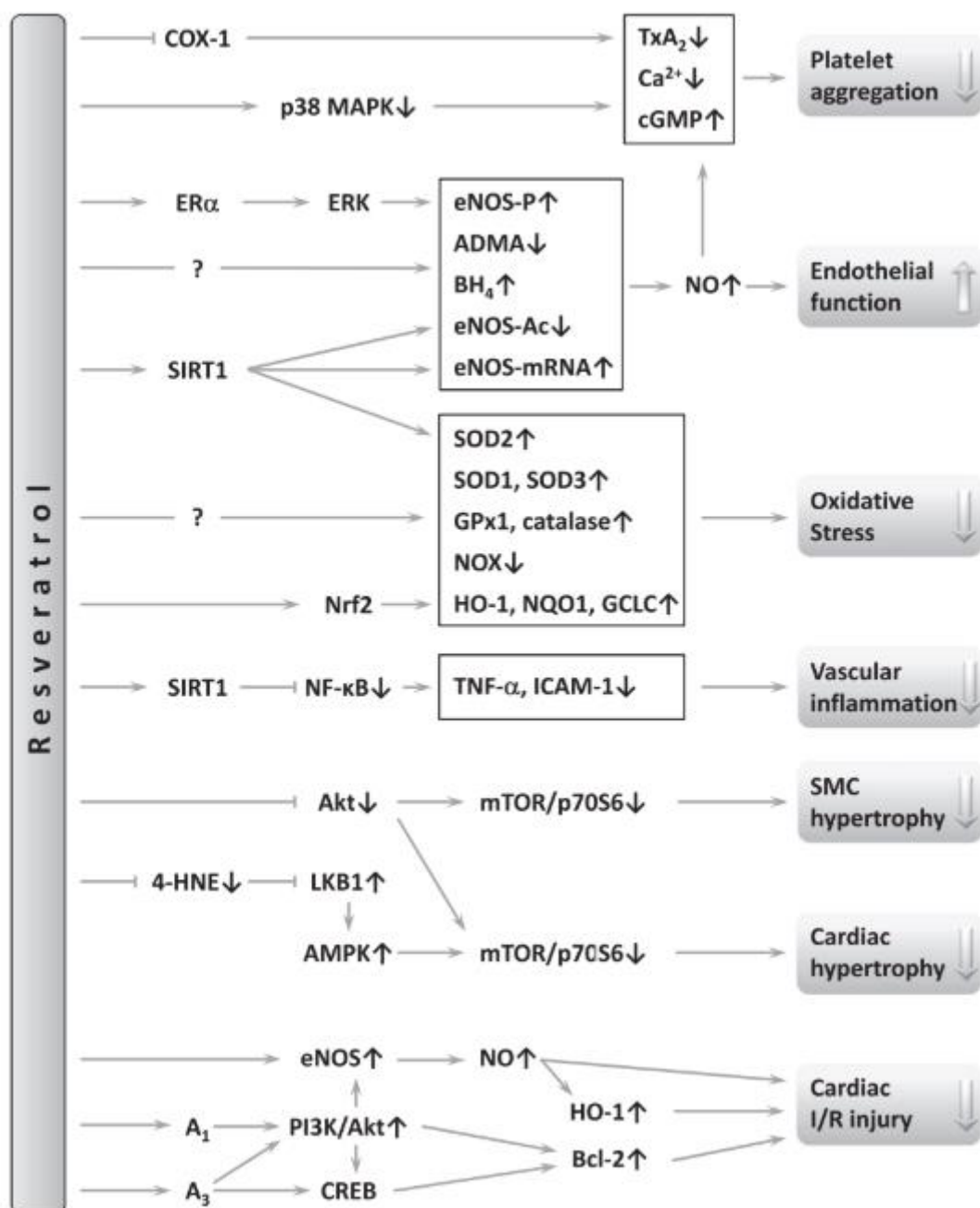


Figure 44 : Les effets cardiovasculaires et les cibles du resvératrol (67)

### 7.3.4. Les propriétés métaboliques

Le resvératrol a la capacité de diminuer la glycémie et de protéger les cellules  $\beta$  pancréatiques contre les dommages oxydatifs chez l'animal. Il réduit les complications vasculaires et diminue les cardiomyopathies liées au diabète.



Les effets anti - hyperglycémiques induits par la STZ (type 1) et la STZ – nicotinamide (type 2) ont été démontrés chez des rats diabétiques. La réduction de la glycémie résulte probablement de son action stimulatrice sur l'absorption du glucose par les tissus périphériques. Sur des cellules isolées, le resvératrol est d'ailleurs capable de stimuler l'absorption du glucose en l'absence d'insuline. Il potentialise la sécrétion d'insuline stimulée par le glucose dans les cellules bêta via des mécanismes dépendants de SIRT1 et améliore la sensibilité à l'insuline in vitro et atténue la résistance insulinaire (64).

### **7.3.5. Les propriétés anti - cancéreuses**

Les stilbènes ont été identifiés comme étant de puissants agents anticancéreux. Des études in vitro ont caractérisé de multiples cibles intracellulaires du resvératrol. Il agirait sur la croissance cellulaire, l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse, l'invasion et la métastase (65).

Les cibles seraient :

- les suppresseurs de tumeurs p53 et Rb ;
- les régulateurs du cycle cellulaire, les cyclines, les CDK, p21WAF1, p27KIP et INK et les kinases de point de contrôle ATM / ATR ;
- les facteurs de transcription NF -  $\kappa$ B, AP - 1, c - Jun et c - Fos ;
- les facteurs angiogéniques, les facteurs métastatiques, le VEGF et les métalloprotéases matricielles 2 / 9 ;
- les cyclooxygénases pour l'inflammation ;
- et les régulateurs de survie et d'apoptose, Bax, Bak, PUMA, Noxa, TRAIL, APAF, survivin, Akt, Bcl2 et Bcl - XL.

### **7.3.6. Les propriétés de neuroprotection**

De nombreuses études ont montré que le resvératrol pourrait avoir un effet préventif sur certaines pathologies neurodégénératives comme Alzheimer ou Parkinson. La maladie d'Alzheimer se caractérise par l'accumulation excessive de deux protéines qui entraînent un dysfonctionnement cellulaire : la protéine  $\tau$  et le peptide  $\beta$  - amyloïde ( $\beta$ A).

Le resvératrol est capable de moduler plusieurs étapes de la cascade amyloïde. Il protège les cellules contre la toxicité induite par le  $\beta$ A en réduisant l'accumulation intracellulaire des ROS. Il régule des médiateurs de l'inflammation notamment les lipoxygénases et les COX, l'iNOS et la production de cytokines (tableau 12 pour plus de détails). Le resvératrol inhibe spécifiquement l'agrégation du peptide A et ce de manière spécifique (tableau 13), (66).



Tableau 12 : Effets neuroprotecteurs de quelques stilbènes monomères et oligomères (66)

<b>Stilbène</b>	<b>Effets biologiques</b>
Resvératrol	Inhibition effets neurotoxiques du $\beta A$ Inhibition $\beta$ - sécrétase Inhibition neurotoxicité induite par 6 - OHDA
Picéatannol	Effets anti - inflammatoires Inhibition effets neurotoxiques du $\beta A$
Pinostilbène	Inhibition neurotoxicité induite par 6 - OHDA Effets antioxydants
Diméthoxystilbène	Réduction des déficits cognitifs induits par $\beta A$
Ptérostilbène	Modulation des fonctions cognitives Modulation du stress cellulaire plus efficace que resvératrol
Tétrahydroxystilbène glucoside (TSG)	Protection contre ischémie cérébrale Modulation du stress cellulaire Réduction surexpression précurseurs $\beta A$ Induits par aluminium Effets antioxydants et neuromodulateurs Modulation plasticité synaptique
Picéide	Inhibition agrégation $\beta A$
$\epsilon$ - viniférine	Protection contre ischémie cérébrale Effets anti - inflammatoires
$\epsilon$ - viniférine glucoside	Inhibition agrégation $\beta A$ Inhibition neurotoxicité induite par $\beta A$
$\delta$ - viniférine	Effets anti - inflammatoires
Vitisine A	Inhibition neurotoxicité induite par $\beta A$ Effets anti - inflammatoires
Vitisine B	Effets anti - inflammatoires

Tableau 13 : Effets inhibiteurs des stilbènes sur l'agrégation du peptide  $\beta$  - amyloïde (66)

<b>Stilbènes</b>	<b>Inhibition (%)</b>
Resvératrol	63 $\pm$ 6
Picéide	62 $\pm$ 6
Picéatannol	25 $\pm$ 9
Ptérostilbène	35 $\pm$ 7
Oxyresvératrol	32 $\pm$ 7
E - viniférine	25 $\pm$ 9
E - viniférine glucoside	93 $\pm$ 3
Vitisine C	32 $\pm$ 9
Viniférol E	17 $\pm$ 10

## 8. Augmentation des apports en polyphénols

### 8.1. Augmentation des quantités de polyphénols dans le vin rouge

Il n'est pas envisageable d'augmenter les apports en polyphénols en consommant plus de vin rouge. Il est important de souligner que l'ensemble des résultats et des bénéfices exposés dans ce document ne sont valables que lorsque la consommation de vin est faible à modérée. Les effets néfastes causés par l'alcool (toxicité hépatique, cardiovasculaire, dépendance, etc.) sont nettement supérieurs aux bienfaits des polyphénols lorsqu'il est présent en trop grande quantité dans l'organisme (67). L'alcool est étroitement impliqué dans plus de soixante diagnostics différents et, dans la quasi - majorité des cas, on observe une étroite relation dose - effet (68).

De surcroît, les recommandations officielles de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) et de l'Institut National Du Cancer (INCA) incitent à la diminution de la consommation d'alcool, conseillant de ne pas dépasser deux à trois verres par jour pour les hommes, un à deux verres pour les femmes, et de pratiquer deux jours d'abstinence complète par semaine. Les quantités sont données en verre, équivalent à 10 grammes d'alcool pur, soit un décilitre de vin (68). Il est important de garder à l'esprit qu'il n'existe pas de consommation d'alcool sans risque (69).

Donc pour augmenter la quantité de polyphénols dans le vin rouge sans les ajouter artificiellement, la solution pourrait être d'augmenter leurs productions par la vigne, soit en activant les stilbènes synthétases soit en modifiant génétiquement le plant.

Par ces procédés, le vin pourrait avoir des concentrations plus importantes en polyphénols et permettre à la vigne d'être plus résistante aux stress et donc de nécessiter moins de traitements chimiques.

#### 8.1.1. Stimulation hormonale par l'acide jasmonique

Cette hormone serait un inducteur de la phénylalanine ammoniac lyase et de l'expression de la STS. Des applications répétées sur des pieds de vigne en croissance augmenteraient les concentrations de *trans* - resvératrol et de  $\epsilon$  - viniférine dans le raisin. L'action de cette hormone peut être potentialisée par l'ajout d'éliciteur comme les cyclodextrines ou par l'ajout de carbohydrates (70 – 72). Aucun résultat probant n'a à ce jour été publié sur une quelconque augmentation des quantités de polyphénols dans le vin.

### 8.1.2. Plante génétiquement modifiée

L'autre solution envisagée par les chercheurs est de modifier génétiquement le plant de vigne en vue d'obtenir des quantités de polyphénols supérieures. Les recherches étant à un stade très précoce, à l'heure actuelle, on ignore quel serait l'impact de la surexpression de ces molécules, sur la croissance, la reproduction et la maturation des baies.

### 8.1.3. Utilisation des nouvelles technologies lors de la vinification

Les macérations pré - fermentaires à froid ou à chaud des raisins peuvent intensifier l'extractibilité des composés phénoliques durant la vinification. Il est possible d'utiliser la thermovinification, la flash détente, la thermo - détente et l'extraction assistée par ultrasons. L'objectif étant d'endommager les membranes cellulaires afin de libérer les composés phénoliques.

- **L'utilisation d'enzymes pectolytiques** : ces préparations commerciales miment et amplifient les réactions de macération traditionnelles de la vinification. Elles dégradent les éléments constitutifs de la baie de raisin et permettent aux polyphénols d'être libérés dans le moût.
- **L'utilisation des ultrasons** : ce procédé permet d'extraire des molécules de faibles poids moléculaires tels que les flavonoïdes. Il a également l'avantage, contrairement aux méthodes d'extraction à hautes températures (thermovinification et macération pré - fermentaire à chaud), d'éviter la dégradation des composés thermosensibles. Cependant, les ultrasons à haute puissance peuvent provoquer une altération de la qualité du vin.
- **La macération pré - fermentaire à froid** : cette technique optimise l'extraction des polyphénols en maintenant le marc et le moût à basse température (5 à 15°C) jusqu'à 6 jours, avant d'effectuer la fermentation alcoolique. C'est une alternative améliorant l'extraction des polyphénols et particulièrement des anthocyanes. Elle est cependant coûteuse et très énergivore.

L'un des problèmes majeurs de ces procédés, est qu'ils peuvent entraîner la dégradation des polyphénols en plus d'être très coûteux.

Les **Champs électriques pulsés (CEP)** sont un nouveau système en cours de développement. Cette technologie consiste à produire des impulsions de courte durée pour créer des déséquilibres au niveau des membranes cellulaires et provoquer la formation de pores (phénomène d'électroporation).

Ce système est athermique puisque l'augmentation de la température est relativement faible (inférieure à 5 °C). Le coût énergétique est faible et la durée de traitement est courte (de l'ordre de quelques millisecondes).

Cette technique peut être appliquée sur les raisins avant la macération ou pendant celle-ci. Dans le premier cas, on observe une augmentation des concentrations phénoliques et des anthocyanes, sans modification des caractéristiques du vin comme la teneur en alcool, l'acidité ou le pH, mais les concentrations en sucre peuvent, elles, être impactées (73).

## **8.2. Supplémentation en polyphénols**

Le but de la supplémentation est d'augmenter les apports journaliers ou la Valeur Nutritive Journalière (VNR) des polyphénols. À ce jour, il n'existe aucune recommandation concernant la VNR, ni même de dose journalière maximum tolérée, puisque les effets néfastes des polyphénols en cas de surconsommation n'ont été que très peu étudiés.

En théorie, la supplémentation en polyphénols ne devrait pas être envisagée si la population consommait effectivement cinq fruits et légumes par jour tel que recommandés, puisque la quantité de polyphénols ingérés pourrait être supérieure à 500 mg. Or, le centre de recherche pour l'étude et l'observation des conditions de vie a observé qu'en 2017, la population de 18 – 24 ans consomment quatre fois moins de fruits et de légumes que celle de plus de 65 ans (74). Ce qui pose également un problème quant aux apports en vitamines, en minéraux et en fibres.

Une des solutions pour pallier aux potentielles carences, est le recours à la supplémentation par les compléments alimentaires.

Faut-il encore pouvoir extraire ou synthétiser ces molécules afin de les transformer en additif alimentaire et les incorporer dans des produits alimentaires (produits enrichis, compléments alimentaires, etc.).

### **8.2.1. Extraction**

Un projet européen nommé Paradox (« French paradox - Red wine extract food additives ») a été initié en Europe afin d'extraire un mélange de composés à partir des résidus de raisins et d'obtenir un additif fonctionnel ayant des propriétés antioxydantes. Cela permet de revaloriser les résidus issus de la production du vin (marc de raisin) (75).

La société GAT a développé cette méthode d'extraction, aboutissant au produit fini nommé "PARADOX PLY". La stabilité de cet ingrédient a été potentialisée par la microencapsulation des molécules antioxydantes (76).

### 8.2.2. La synthèse

Il existe deux méthodes pour synthétiser en laboratoire le squelette des flavonoïdes à partir de matières premières simples (77).

- **La première** consiste en la condensation du 2 - hydroxyacétophénone avec un aldéhyde aromatique,
- **La seconde** méthode est une acylation des phénols avec un dérivé de l'acide cinnamique ou son équivalent, ce qui correspond également à la voie de biosynthèse des flavonoïdes.

La synthèse est généralement plus coûteuse que l'extraction et elle ne permet de produire qu'une molécule à la fois. Les additifs actuellement disponibles sont exclusivement issus de l'extraction pour des raisons de coût, mais surtout pour permettre d'alléger le produit final (voir section 8.2.5).

### 8.2.3. Les compléments alimentaires

« Les compléments alimentaires sont des 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 ». Cette définition officielle est donnée par la Directive 2002 / 46 / CE relative aux compléments alimentaires (78).

Les allégations santé portant sur les denrées alimentaires sont imposées au niveau de l'Union européenne par le règlement 1924 / 2006, qui les définit comme « toute allégation qui affirme, suggère ou implique l'existence d'une relation entre, d'une part, une catégorie de denrées alimentaires, une denrée alimentaire et l'un de ses composants et, d'autre part, la santé ». L'utilisation de telles allégations n'est possible que si elles ont été expressément validées par les autorités européennes et qu'elles figurent sur la liste de l'Union des allégations autorisées.

### 8.2.4. Les allégations autorisées par l'EFSA

À ce jour, l'Autorité Européenne de Sécurité des Aliments (EFSA), qui procède à l'évaluation scientifique des allégations de santé concernant les produits alimentaires, a

rejeté toutes les allégations relatives aux polyphénols à l'exception de celle de l'huile d'olive qui protège les molécules de LDL contre les dommages oxydatifs. Cette allégation ne peut être utilisée que pour l'huile d'olive contenant au moins 5 mg d'hydroxytyrosol et ses dérivés (par exemple, complexe d'oleuropéine et tyrosol) pour 20 g d'huile d'olive. Le consommateur doit être informé que l'effet bénéfique est obtenu avec un apport journalier de 20 g d'huile d'olive et c'est la mention suivante qui est généralement indiquée sur les packagings : « Les polyphénols de l'huile d'olive contribuent à la protection des lipides sanguins contre le stress oxydatif » (79).

A noter qu'une seconde allégation a été autorisée par l'EFSA le 24/09/2013 pour les flavanols issus du cacao cependant elle ne peut être utilisée que par la société Barry Callebaut Belgique nv, pour une durée de 5 ans. Le tableau 18 en annexe répertorie l'ensemble des allégations des polyphénols indépendamment de leur statut d'autorisation.

#### **8.2.5. Allégation en cours d'évaluation par l'EFSA**

L'EFSA a procédé à l'évaluation de nombreuses allégations qui ont été adoptées par la Commission européenne en 2012, donnant naissance à un règlement autorisant une liste partielle de 222 allégations de santé. À ce jour, l'évaluation d'environ 2.000 allégations, portant principalement sur les plantes et les substances botaniques, a été mise en suspens.

En effet, il n'est pas certain que la méthode habituellement employée par l'EFSA pour évaluer le lien entre la substance et l'effet allégué, puisse être appliquée aux plantes. De plus, il existe un conflit potentiel de régime juridique entre allégation santé et allégation thérapeutique, autorisées dans le cadre des médicaments traditionnels à base de plantes.

Ces allégations en attente, bénéficient de mesures transitoires par rapport au règlement en vigueur et peuvent ainsi continuer à être utilisées.

Le tableau 14 suivant répertorie les allégations en attente pour les produits issus ou dérivés de la vigne (79). Il convient au responsable de la mise sur le marché du complément alimentaire d'être en mesure de fournir un argumentaire scientifique soutenant l'allégation au statut « en attente », à disposition des autorités de contrôles (DGCCRF en France).

Tableau 14 : Les allégations santé en attente d'évaluation par l'ESFA pour les produits issus ou dérivés de la vigne (*Vitis vinifera*) (79)

Numéro ID EFSA	Plante	Positionnement de l'allégation santé	Allégation
2139	Pépins de <i>Vitis vinifera</i>	Santé cardiovasculaire grâce à l'action antioxydante	Contribue au maintien de la circulation veineuse : - Maintient l'intégrité des vaisseaux sanguins et des capillaires - Source d'antioxydants bien connue - Défense naturelle contre les radicaux libres - Maintien la santé et des fonctions cellulaires normales
2144	Extrait de pépins de raisin standardisé [Extrait sec de pépins de raisin de <i>Vitis vinifera</i> , proanthocyanidines 8,5 - 13,0%]	Système de protection grâce aux antioxydants	Contient des antioxydants naturels protégeant les cellules / aidant à protéger les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres Les antioxydants aident à protéger les cellules contre les radicaux qui endommagent les cellules Les antioxydants aident à protéger les cellules et les tissus contre les dommages oxydatifs
2145	Extrait de pépins de raisin standardisé [Extrait sec de pépins de raisin de <i>Vitis vinifera</i> , proanthocyanidines 8,5 - 13,0%]	Santé cutanée / Activité antioxydante	Cliniquement / scientifiquement prouvé comme améliorant la santé globale et l'apparence de la peau
2146	Extrait de pépins de raisin standardisé [Extrait sec de pépins de raisin de <i>Vitis vinifera</i> , proanthocyanidines 8,5 - 13,0%]	Santé cardiovasculaire (cœur et vaisseaux)	Cliniquement / scientifiquement prouvé pour maintenir la santé cardiovasculaire, soutient le métabolisme, contribue à un effet bénéfique sur la pression artérielle
2156	<i>Vitis vinifera</i>	Propriétés antioxydantes	Contient un antioxydant Est une source d'antioxydant

<b>Numéro ID EFSA</b>	<b>Plante</b>	<b>Positionnement de l'allégation santé</b>	<b>Allégation</b>
2157	<i>Vitis vinifera</i> (feuille de vigne rouge)	Santé veineuse	Les feuille de vigne rouge contribue à une bonne circulation sanguine au niveau des jambes / peut réduire la sensation de jambes lourdes et fatiguées / traditionnellement utilisée pour soutenir la fonction capillaire de la peau / aide à maintenir des fonctions veineuses / jambes lourdes
2158	<i>Vitis vinifera</i>	Santé cutanée / Activité antioxydante	Aide à améliorer la santé générale et l'apparence de la peau
2159	<i>Vitis vinifera</i>	Santé cardiaque	Contribue à une pression artérielle saine
2735	<i>Vitis vinifera</i>	Contrôle de la masse corporelle et de la cellulite	Aide à réduire l'aspect de la cellulite Aide à maigrir Aide à contrôler / stabiliser le poids corporel Aide la silhouette à devenir plus définie Utile en cas de cellulite
4529	<i>Camellia sinensis folium, Ruscus aculeatus radix, Ginkgo biloba folium, Castanea sativa folium, Vitis vinifera folium, Citrus aurantium pericarpum, Citrus limonum pericarpum</i>	Contribue à la circulation veineuse normale grâce aux polyphénols, flavonoïdes, hydroxycoumarines et proanthocyanidols, constituants présents dans la combinaison des plantes	Aide à la circulation sanguine veineuse / aide à la circulation veineuse des jambes / contribue à la circulation veineuse normale
4561	<i>Filipendula ulmaria</i> , herbe, 50 mg <i>Melilotus officinalis</i> , 25 mg, <i>Salix alba</i> , écorce 70 mg <i>Equisetum arvense</i> , herbe, 25 mg <i>Xanthium spinosum</i> , 60 mg	Santé de la peau et des tissus	Soutient la reconstruction de l'hypoderme



<b>Numéro ID EFSA</b>	<b>Plante</b>	<b>Positionnement de l'allégation santé</b>	<b>Allégation</b>
	<i>Cerasus vulgaris</i> , <i>folium</i> , 50 mg <i>Vitis vinifera</i> , pépins, 70 mg		
4720	<i>Vitis vinifera</i> , Extrait de pépins de raisin Vigne rouge	Santé vasculaire	Maintien de l'intégrité du système veineux
4721	<i>Vitis vinifera</i> , Extrait de pépins de raisin Vigne rouge	Activité antioxydante	Aide la membrane cellulaire contre les dommages des radicaux libres

## **Conclusion**

## Conclusion

Les polyphénols sont des métabolites secondaires de faibles poids moléculaires, produits par la plante en réponse à un stress biotique ou abiotique et qui possèdent généralement des propriétés antifongiques et antimicrobiennes (5). Les polyphénols du raisin sont principalement concentrés au niveau des pépins (60%), de la pellicule (30%) et dans une moindre mesure dans la pulpe et les tiges (moins de 10%) (12). Les acides phénoliques sont situés majoritairement dans la pulpe, les anthocyanidines et les stilbènes dans la pellicule, et les catéchines, proanthocyanidines et flavonols dans la pellicule et les pépins.

La distribution de ces molécules dans la baie et le type de vinification choisi ont une forte incidence sur les proportions de polyphénols retrouvés dans les vins. Les composés phénoliques jouent un rôle important vis - à - vis des propriétés sensorielles du vin puisqu'ils influent sur sa couleur, ses saveurs et son astringence.

La teneur moyenne en polyphénols du vin rouge est de 90,41 mg / 100 mL. Les familles de molécules identifiables dans les vins sont les acides phénoliques, les stilbènes, les flavonols, les dihydroflavonols, les anthocyanes et les flavanols.

Les polyphénols ont une biodisponibilité assez médiocre et très variable d'un individu à l'autre. Ils sont modifiés par le microbiote intestinal, générant des métabolites avec de meilleures propriétés pharmacocinétiques. Quant aux propriétés pharmacodynamiques, elles doivent encore faire l'objet d'études mais elles semblent être similaires à celles des précurseurs.

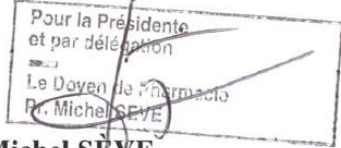
Les propriétés antioxydantes des polyphénols ont de multiples effets bénéfiques, comme notamment des activités antiathérogènes, antiulcéreuses, antithrombotiques, anti - inflammatoires, anti allergéniques, immunomodulatrices, antimicrobiennes et vasodilatatrices. Par conséquent, ils ont un probable effet dans la prévention et le traitement des cancers, des maladies inflammatoires, des maladies cardiovasculaires et des maladies neurodégénératives.

Il est cependant dommage que les études ne portent que sur les précurseurs et qu'il y en ait si peu faites sur l'homme pour permettre de conclure avec certitude sur un effet bénéfique des polyphénols contenus dans le vin ou dans les compléments alimentaires.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

Grenoble, le : 19/09/2018

**LE DOYEN  
DE L'UFR DE PHARMACIE**



**Pr. Michel SEVE**

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE  
JURY DE PHARMACIE**

**Dr. Marie JOYEUX-FAURE**

## Bibliographie

1. David Yvon. The discovery and history of resveratrol [Internet]. Articles Factory. 2013 [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://www.articlesfactory.com/articles/health/the-discovery-and-history-of-resveratrol.html>
2. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14.
3. Guilford JM, Pezzuto JM. Wine and Health: A Review. *Am J Enol Vitic.* 1 déc 2011;62(4):471-86.
4. Ahuja I, Kissen R, Bones AM. Phytoalexins in defense against pathogens. *Trends Plant Sci.* févr 2012;17(2):73-90.
5. Wang W, Tang K, Yang H-R, Wen P-F, Zhang P, Wang H-L, et al. Distribution of resveratrol and stilbene synthase in young grape plants (*Vitis vinifera* L. cv. Cabernet Sauvignon) and the effect of UV-C on its accumulation. *Plant Physiol Biochem.* févr 2010;48(2-3):142-52.
6. Iriti M, Faoro F. Bioactivity of grape chemicals for human health. *Nat Prod Commun.* mai 2009;4(5):611-34.
7. Malacarne G, Vrhovsek U, Zulini L, Cestaro A, Stefanini M, Mattivi F, et al. Resistance to *Plasmopara viticola* in a grapevine segregating population is associated with stilbenoid accumulation and with specific host transcriptional responses. *BMC Plant Biol.* 12 août 2011;11:114.
8. Polesani M, Bortesi L, Ferrarini A, Zamboni A, Fasoli M, Zadra C, et al. General and species-specific transcriptional responses to downy mildew infection in a susceptible (*Vitis vinifera*) and a resistant (*V. riparia*) grapevine species. *BMC Genomics.* 18 févr 2010;11:117.
9. Parage C. Génomique fonctionnelle de la biosynthèse des stilbènes chez la vigne (*Vitis vinifera*) [Internet] [phdthesis]. Université de Strasbourg; 2013 [cité 30 oct 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00870427/document>
10. Jeandet P, Douillet-Breuil A-C, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M. Phytoalexins from the Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. *J Agric Food Chem.* 8 mai 2002;50(10):2731-41.
11. Showing all polyphenols found in Wine [Red] - Phenol-Explorer [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://phenol-explorer.eu/contents/food/135>
12. Histoire - Le vin en France - Vins de France [Internet]. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <http://vins-france.com/fr/les-vins-de-france/histoire/>
13. Fabrication du vin | Vin | ABC du vin et de l'alcool [Internet]. SAQ.com. [cité 5 nov 2016]. Disponible sur: <https://www.saq.com/content/SAQ/fr/conseils-et-accords/alcool/abc-du-vin-et-alcool/vin/fabrication.html>

14. Singleton VL, Orthofer R, Lamuela-Raventós RM. [14] Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of folin-ciocalteu reagent. In: *Methods in Enzymology* [Internet]. Academic Press; 1999 [cité 5 août 2018]. p. 152-78. (Oxidants and Antioxidants Part A; vol. 299). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0076687999990171>
15. Everette JD, Bryant QM, Green AM, Abbey YA, Wangila GW, Walker RB. Thorough Study of Reactivity of Various Compound Classes toward the Folin–Ciocalteu Reagent. *J Agric Food Chem*. 28 juill 2010;58(14):8139-44.
16. Romero-Pérez AI, Lamuela-Raventós RM, Andrés-Lacueva C, de La Torre-Boronat MC. Method for the quantitative extraction of resveratrol and piceid isomers in grape berry skins. Effect of powdery mildew on the stilbene content. *J Agric Food Chem*. janv 2001;49(1):210-5.
17. Gatti M. Evaluation de l'effet du terroir sur la teneur en stilbènes du vin [Internet] [phdthesis]. Université d'Angers; 2012 [cité 23 oct 2016]. Disponible sur: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00994185/document>
18. Stervbo U, Vang O, Bonnesen C. A review of the content of the putative chemopreventive phytoalexin resveratrol in red wine. *Food Chem*. 2007;101(2):449-57.
19. Garaguso I, Nardini M. Polyphenols content, phenolics profile and antioxidant activity of organic red wines produced without sulfur dioxide/sulfites addition in comparison to conventional red wines. *Food Chem*. 15 juill 2015;179:336-42.
20. Mulero J, Pardo F, Zafrilla P. Antioxidant activity and phenolic composition of organic and conventional grapes and wines. *J Food Compos Anal*. 1 sept 2010;23(6):569-74.
21. Vrček IV, Bojić M, Žuntar I, Mendaš G, Medić-Šarić M. Phenol content, antioxidant activity and metal composition of Croatian wines deriving from organically and conventionally grown grapes. *Food Chem*. 1 janv 2011;124(1):354-61.
22. Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ. Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J Nutr Biochem*. 1 oct 2002;13(10):572-84.
23. Kaldas MI, Walle UK, Walle T. Resveratrol transport and metabolism by human intestinal Caco-2 cells. *J Pharm Pharmacol*. mars 2003;55(3):307-12.
24. Ozdal T, Sela DA, Xiao J, Boyacioglu D, Chen F, Capanoglu E. The Reciprocal Interactions between Polyphenols and Gut Microbiota and Effects on Bioaccessibility. *Nutrients* [Internet]. 6 févr 2016 [cité 5 juin 2018];8(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4772042/>
25. Simons AL, Renouf M, Hendrich S, Murphy PA. Human gut microbial degradation of flavonoids: structure-function relationships. *J Agric Food Chem*. 18 mai 2005;53(10):4258-63.
26. Rechner AR, Kuhnle G, Bremner P, Hubbard GP, Moore KP, Rice-Evans CA. The metabolic fate of dietary polyphenols in humans. *Free Radic Biol Med*. 15 juill 2002;33(2):220-35.

27. Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 1 mai 2004;79(5):727-47.
28. Su D, Cheng Y, Liu M, Liu D, Cui H, Zhang B, et al. Comparison of piceid and resveratrol in antioxidation and antiproliferation activities in vitro. *PloS One.* 2013;8(1):e54505.
29. Jennings A, MacGregor A, Spector T, Cassidy A. Higher dietary flavonoid intakes are associated with lower objectively measured body composition in women: evidence from discordant monozygotic twins. *Am J Clin Nutr.* mars 2017;105(3):626-34.
30. Kruger MJ, Davies N, Myburgh KH, Lecour S. Proanthocyanidins, anthocyanins and cardiovascular diseases. *Food Res Int.* 1 mai 2014;59:41-52.
31. Castell M, Pérez-Cano FJ, Abril-Gil M, Franch À. Flavonoids on allergy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(6):973-87.
32. Middleton E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol.* 1998;439:175-82.
33. Beking K, Vieira A. Flavonoid intake and disability-adjusted life years due to Alzheimer's and related dementias: a population-based study involving twenty-three developed countries. *Public Health Nutr.* sept 2010;13(9):1403-9.
34. Renaud S, de Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet.* 20 juin 1992;339(8808):1523-6.
35. Faggio C, Sureda A, Morabito S, Sanches-Silva A, Mocan A, Nabavi SF, et al. Flavonoids and platelet aggregation: A brief review. *Eur J Pharmacol.* 15 juill 2017;807:91-101.
36. Choi J-H, Park S-E, Kim S-J, Kim S. Kaempferol inhibits thrombosis and platelet activation. *Biochimie.* 1 août 2015;115:177-86.
37. Bub A, Watzl B, Heeb D, Rechkemmer G, Briviba K. Malvidin-3-glucoside bioavailability in humans after ingestion of red wine, dealcoholized red wine and red grape juice. *Eur J Nutr.* 1 juin 2001;40(3):113-20.
38. Ravishankar D, Rajora AK, Greco F, Osborn HMI. Flavonoids as prospective compounds for anti-cancer therapy. *Int J Biochem Cell Biol.* 1 déc 2013;45(12):2821-31.
39. Xu YC, Leung SWS, Leung GPH, Man RYK. Kaempferol enhances endothelium-dependent relaxation in the porcine coronary artery through activation of large-conductance  $Ca^{2+}$ -activated  $K^{+}$  channels. *Br J Pharmacol.* juin 2015;172(12):3003-14.
40. Raffa D, Maggio B, Raimondi MV, Plescia F, Daidone G. Recent discoveries of anticancer flavonoids. *Eur J Med Chem.* 15 déc 2017;142:213-28.
41. Agullo G, Gamet-Payrastre L, Manenti S, Viala C, Rémésy C, Chap H, et al. Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol 3-

- kinase: A comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition. *Biochem Pharmacol.* 1 juin 1997;53(11):1649-57.
42. Gamet-Payrastre L, Manenti S, Gratacap M-P, Tulliez J, Chap H, Payrastre B. Flavonoids and the inhibition of PKC and PI 3-kinase. *Gen Pharmacol Vasc Syst.* 1 mars 1999;32(3):279-86.
  43. Shay J, Elbaz HA, Lee I, Zielske SP, Malek MH, Hüttemann M. Molecular Mechanisms and Therapeutic Effects of (–)-Epicatechin and Other Polyphenols in Cancer, Inflammation, Diabetes, and Neurodegeneration [Internet]. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2015 [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/omcl/2015/181260/>
  44. Kim M-J, Ryu GR, Kang J-H, Sim SS, Min DS, Rhie D-J, et al. Inhibitory effects of epicatechin on interleukin-1 $\beta$ -induced inducible nitric oxide synthase expression in RINm5F cells and rat pancreatic islets by down-regulation of NF- $\kappa$ B activation. *Biochem Pharmacol.* 1 nov 2004;68(9):1775-85.
  45. Bernatova I. Biological activities of (–)-epicatechin and (–)-epicatechin-containing foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health. *Biotechnol Adv.* 1 mai 2018;36(3):666-81.
  46. Interactions of epigallo-catechin 3-gallate and ovalbumin, the major allergen of egg white - ScienceDirect [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www-sciencedirect-com.proxy.scd.univ-tours.fr/science/article/pii/S0308814614006979?via%3Dihub>
  47. Pons Z, Margalef M, Bravo FI, Arola-Arnal A, Muguerza B. Grape seed flavanols decrease blood pressure via Sirt-1 and confer a vasoprotective pattern in rats. *J Funct Foods.* 1 juin 2016;24:164-72.
  48. EGCG suppresses prostate cancer cell growth modulating acetylation of androgen receptor by anti-histone acetyltransferase activity [Internet]. [cité 6 août 2018]. Disponible sur: <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ijmm.2012.966>
  49. Chira K, Suh J-H, Saucier C, Teissède P-L. Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie.* 1 avr 2008;6(2):75-82.
  50. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food Nutr Res* [Internet]. 13 août 2017 [cité 24 juill 2018];61(1). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5613902/>
  51. Frank T, Netzel M, Strass G, Bitsch R, Bitsch I. Bioavailability of anthocyanidin-3-glucosides following consumption of red wine and red grape juice. *Can J Physiol Pharmacol.* 1 mai 2003;81(5):423-35.
  52. Czank C, Cassidy A, Zhang Q, Morrison DJ, Preston T, Kroon PA, et al. Human metabolism and elimination of the anthocyanin, cyanidin-3-glucoside: a (13)C-tracer study. *Am J Clin Nutr.* mai 2013;97(5):995-1003.



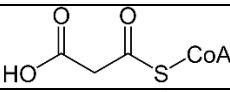
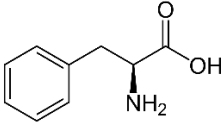
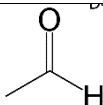
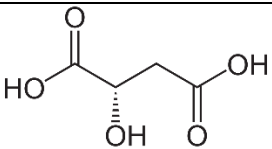
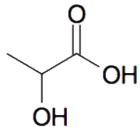
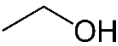
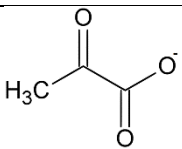
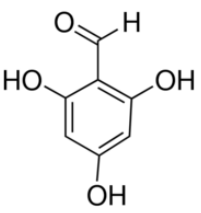
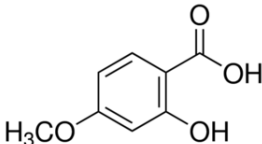
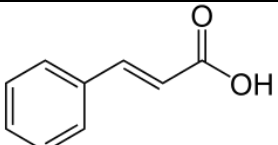
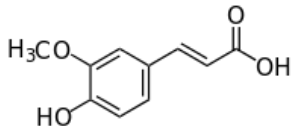
53. Garcia-Brugger A, Lamotte O, Vandelle E, Bourque S, Lecourieux D, Poinssot B, et al. Early Signaling Events Induced by Elicitors of Plant Defenses. *Mol Plant Microbe Interact.* 1 juill 2006;19(7):711-24.
54. Jeandet P, Delaunois B, Conreux A, Donnez D, Nuzzo V, Cordelier S, et al. Biosynthesis, metabolism, molecular engineering, and biological functions of stilbene phytoalexins in plants. *BioFactors Oxf Engl.* oct 2010;36(5):331-41.
55. Wang W, Tang K, Yang H-R, Wen P-F, Zhang P, Wang H-L, et al. Distribution of resveratrol and stilbene synthase in young grape plants (*Vitis vinifera* L. cv. Cabernet Sauvignon) and the effect of UV-C on its accumulation. *Plant Physiol Biochem PPB.* mars 2010;48(2-3):142-52.
56. Cours de SVT - Organisation fonctionnelle d'une plante - Maxicours.com [Internet]. Maxicours. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <http://www.maxicours.com/se/fiche/0/5/393205.html>
57. profsvtsite. Tsp rappels Photosynthèse respiration [Internet]. MON SVT COURS. 2017 [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <https://profsvt.site/2017/03/11/tsp-photosynthese-respiration-ou-kamal-oucible-ou-revisions-ou-chloroplaste-ou-cellule-autotrophe-ou-cellules-heterotrophes-ou-annales-svt-ts/>
58. Grain de raisin : la baie - Banque de Schémas - SVT - Académie de Dijon [Internet]. [cité 22 oct 2018]. Disponible sur: <http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/spip.php?article3196>
59. Showing all foods in which the polyphenol Trans-Resveratrol is found - Phenol-Explorer [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://phenol-explorer.eu/contents/polyphenol/580>
60. Showing details for content value of Trans-Resveratrol in Wine [Red] - Phenol-Explorer [Internet]. [cité 28 janv 2018]. Disponible sur: <http://phenol-explorer.eu/contents/show/2/580/135#references>
61. Böhmendorfer M, Szakmary A, Schiestl R, Vaquero J, Riha J, Brenner S, et al. Involvement of UDP-Glucuronosyltransferases and Sulfotransferases in the Excretion and Tissue Distribution of Resveratrol in Mice. *Nutrients.* 12 déc 2017;9(12):1347.
62. Piotrowska H, Kucinska M, Murias M. Biological activity of piceatannol: Leaving the shadow of resveratrol. *Mutat Res Mutat Res.* janv 2012;750(1):60-82.
63. Singh N, Agrawal M, Doré S. Neuroprotective properties and mechanisms of resveratrol in in vitro and in vivo experimental cerebral stroke models. *ACS Chem Neurosci.* 21 août 2013;4(8):1151-62.
64. Li H, Xia N, Förstermann U. Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide Biol Chem.* 15 févr 2012;26(2):102-10.
65. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. *Arch Biochem Biophys.* 15 juin 2009;486(2):95-102.

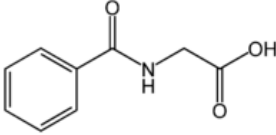
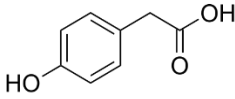
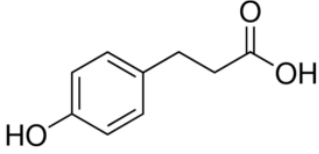
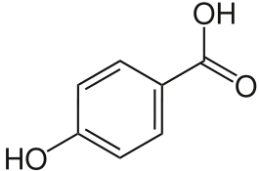
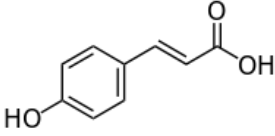
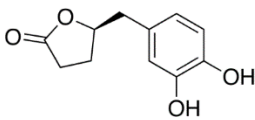
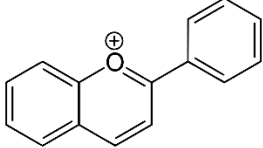
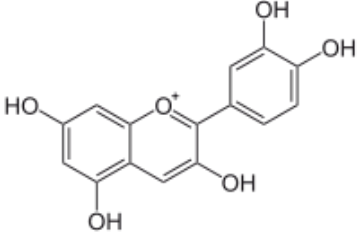
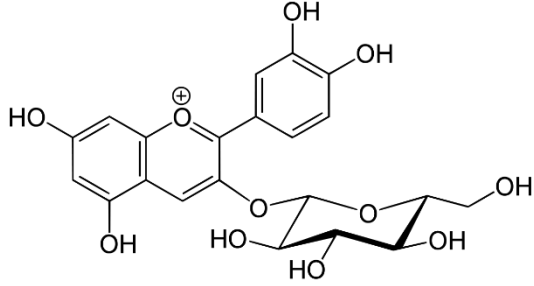
66. Richard T, Tamsamani H, Delaunay J-C, Krisa S, Mérillon J-M. Stilbènes : de la chimie à la neuroprotection. *Cah Nutr Diététique*. 1 sept 2014;49(4):173-80.
67. Organization WH. Global Status Report on Alcohol and Health 2014. World Health Organization; 2014. 389 p.
68. Santé publique France - Avis d'experts relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France organisé par Santé publique France et l'Institut national du cancer [Internet]. [cité 17 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.santepubliquefrance.fr/Actualites/Avis-d-experts-relatif-a-l-evolution-du-discours-public-en-matiere-de-consommation-d-alcool-en-France-organise-par-Sante-publique-France-et-l-Inca>
69. Questions & réponses – Comment puis-je boire de l'alcool sans risque ? [Internet]. 2018 [cité 17 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/alcohol-use/data-and-statistics/q-and-a-how-can-i-drink-alcohol-safely>
70. Belchí-Navarro S, Almagro L, Lijavetzky D, Bru R, Pedreño MA. Enhanced extracellular production of trans-resveratrol in *Vitis vinifera* suspension cultured cells by using cyclodextrins and methyljasmonate. *Plant Cell Rep*. janv 2012;31(1):81-9.
71. Lijavetzky D, Almagro L, Belchi-Navarro S, Martínez-Zapater JM, Bru R, Pedreño MA. Synergistic effect of methyljasmonate and cyclodextrin on stilbene biosynthesis pathway gene expression and resveratrol production in Monastrell grapevine cell cultures. *BMC Res Notes*. 22 déc 2008;1:132.
72. Belhadj A, Telef N, Saigne C, Cluzet S, Barrieu F, Hamdi S, et al. Effect of methyl jasmonate in combination with carbohydrates on gene expression of PR proteins, stilbene and anthocyanin accumulation in grapevine cell cultures. *Plant Physiol Biochem*. avr 2008;46(4):493-9.
73. El Darra N. Les composés phénoliques des raisins : étude du potentiel qualitatif et des procédés émergents d'extraction [Internet]. Compiègne; 2013 [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: <http://www.theses.fr/2013COMP2060>
74. Fruits et légumes : les Français suivent de moins en moins la recommandation [Internet]. [cité 1 sept 2018]. Disponible sur: <http://www.credoc.fr/publications/abstract.php?ref=CMV292>
75. Un petit peu d'extrait de vin pour la santé Santé! | Result In Brief [Internet]. CORDIS | European Commission. [cité 31 juill 2018]. Disponible sur: [https://cordis.europa.eu/result/rcn/88489\\_fr.html](https://cordis.europa.eu/result/rcn/88489_fr.html)
76. GAT Food Essentials - wowCAPS (microencapsulation) technology for stabilization of sensitive active ingredients for functional foods and beverages [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: <http://www.gat-foodessentials.com/0906.html>
77. Synthesis of Flavonoids | SpringerLink [Internet]. [cité 12 août 2018]. Disponible sur: [https://link-springer-com.proxy.scd.univ-tours.fr/chapter/10.1007/978-1-4899-2909-9\\_4](https://link-springer-com.proxy.scd.univ-tours.fr/chapter/10.1007/978-1-4899-2909-9_4)

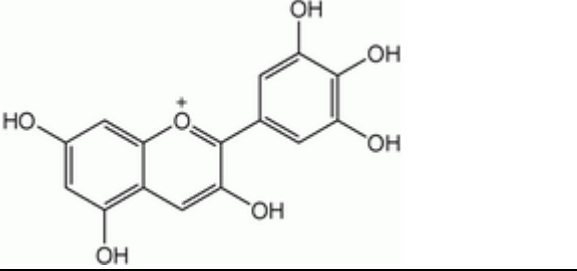
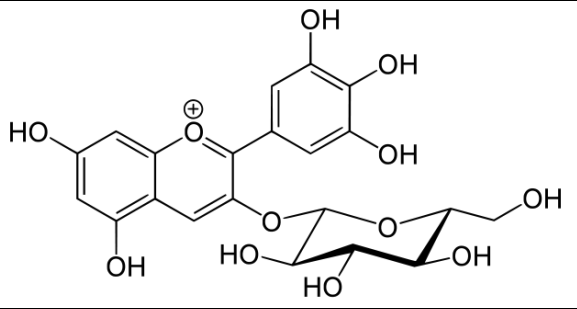
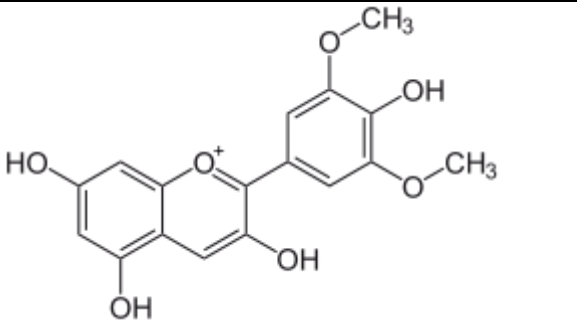
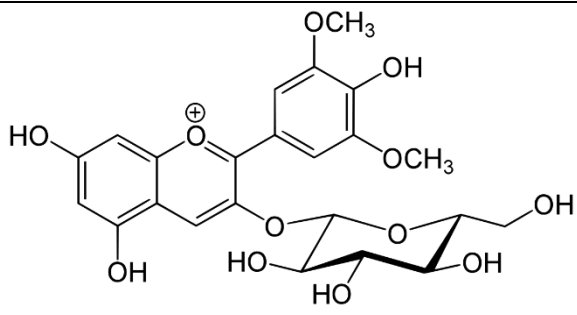
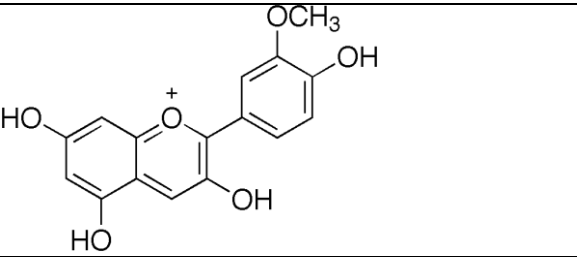
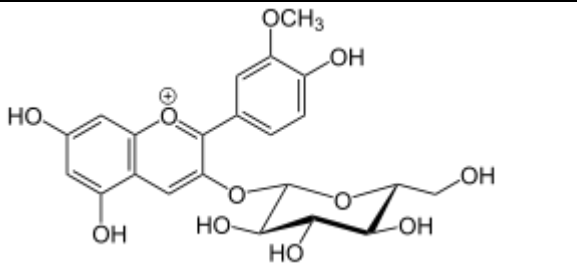
78. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires (Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE) [Internet]. 183, 32002L0046 juill 12, 2002. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/fra>
79. Nutrition and Health Claims - European Commission [Internet]. [cité 11 août 2018]. Disponible sur: [http://ec.europa.eu/food/safety/labelling\\_nutrition/claims/register/public/?event=search](http://ec.europa.eu/food/safety/labelling_nutrition/claims/register/public/?event=search)

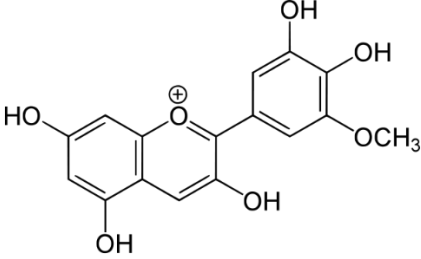
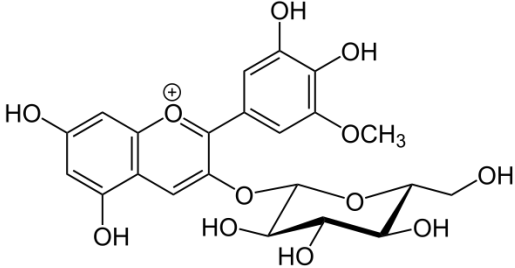
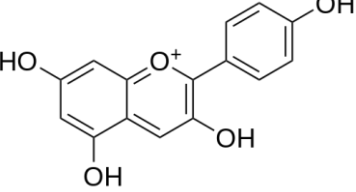
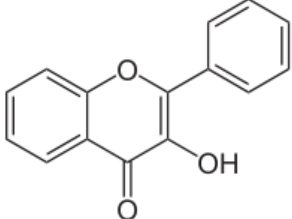
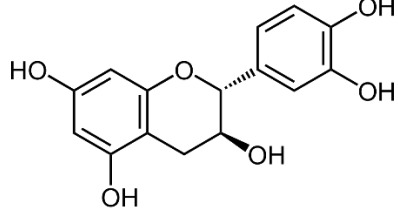
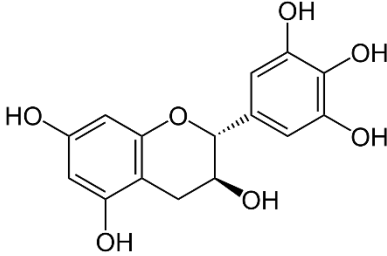
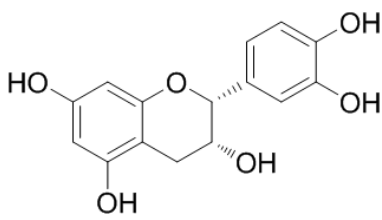
## Annexes

Tableau 15 : Structures des molécules citées

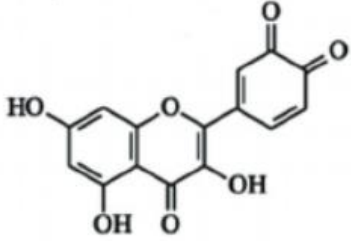
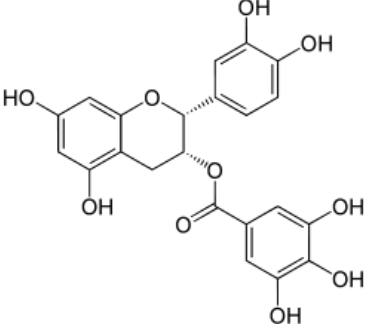
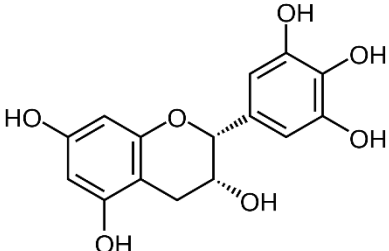
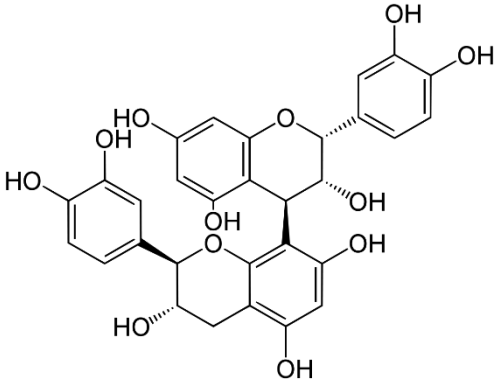
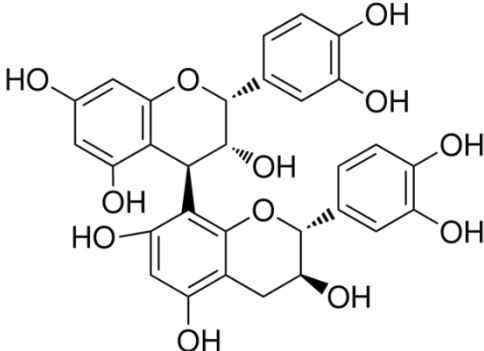
Nom de molécule	Formule
<b>Précurseurs</b>	
Malonyl – coenzyme A	
Phénylalanine	
<b>Vinification</b>	
Acétaldéhyde	
Acide malique	
Acide lactique	
Ethanol	
Pyruvate	
<b>Acides phénoliques</b>	
2,4,6-trihydroxybenzaldéhyde	
Acide 4-méthoxysalicylique	
Acide cinnamique	
Acide férulique	

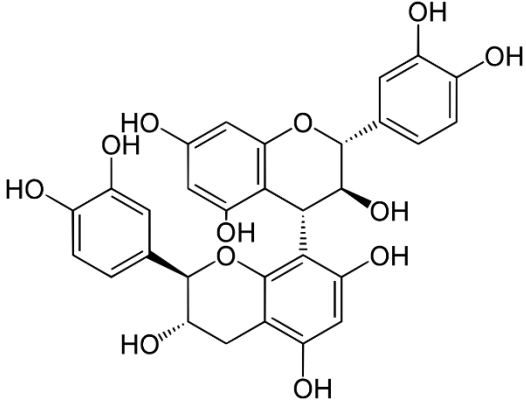
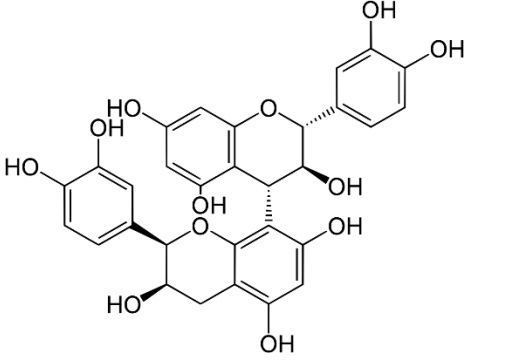
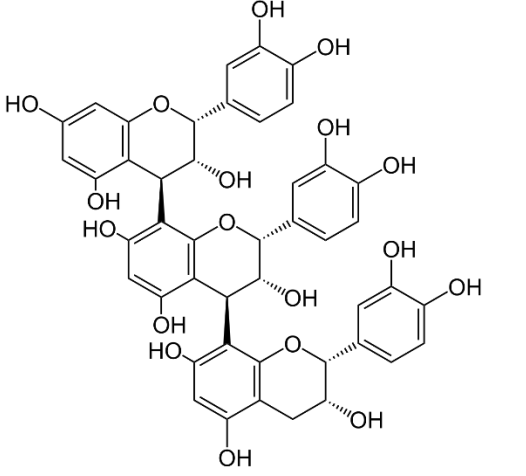
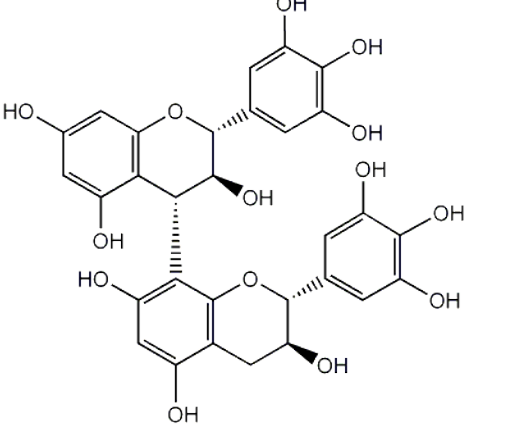
Acide hippurique	
Acide hydroxyphényl acétique	
Acide hydroxyphényl propionique	
Acide <i>parahydroxybenzoïque</i> ou acide 4-hydroxybenzoïque	
Acide <i>parahydroxycinnamique</i> ou acide <i>paracoumarique</i>	
Dihydroxyphenyl- $\gamma$ -valerolactone	
<b>Anthocyanines</b> Squelette de base : flavylium	
Cyanidine	
Cyanidine 3 - O - glucoside	

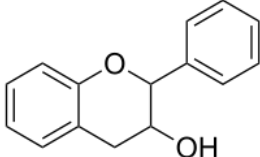
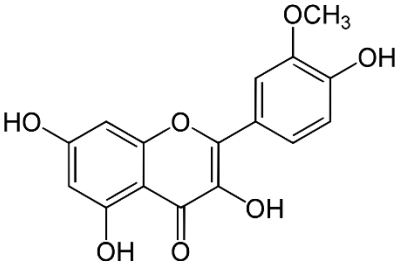
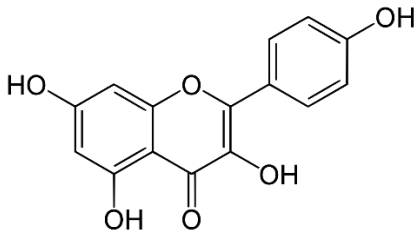
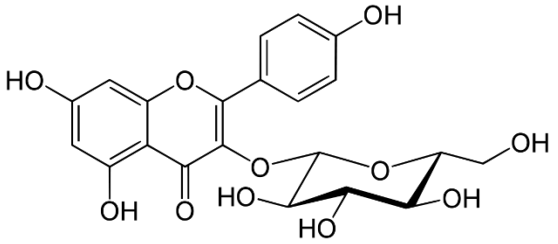
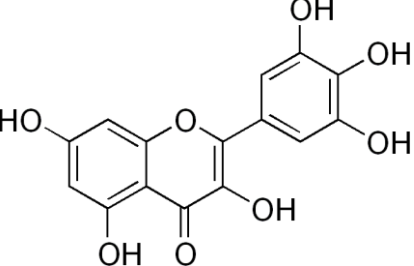
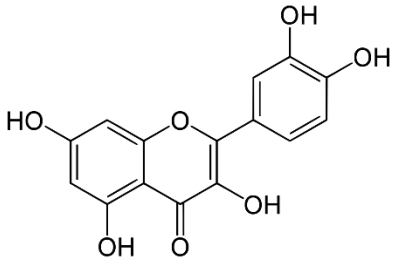
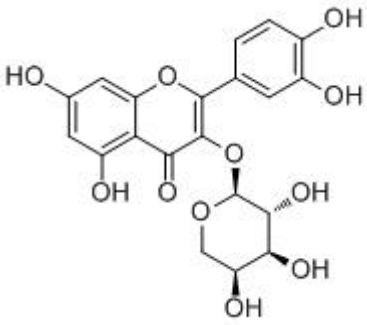
Delphinidine	
Delphinidine 3 - O - glucoside ou Myrtilline	
Malvidine	
Malvidine 3 - O - glucoside ou oenine	
Péonidine	
Péonidine 3 - O - glucoside	

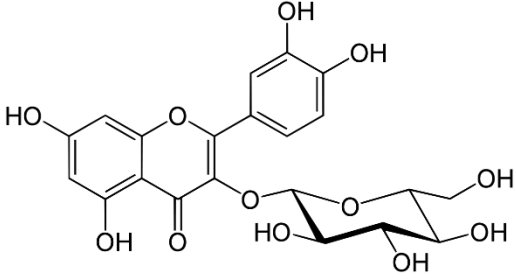
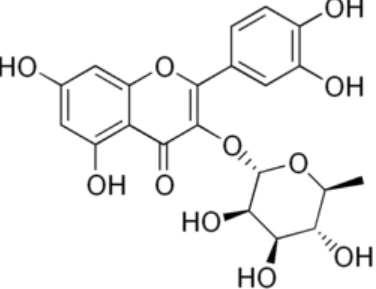
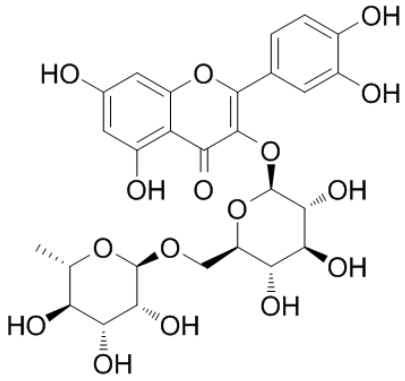
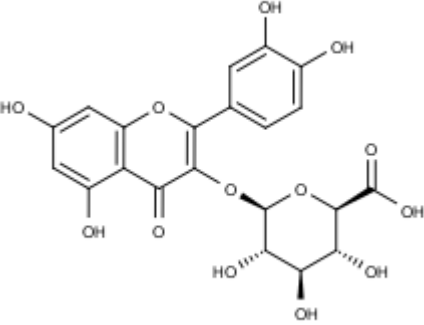
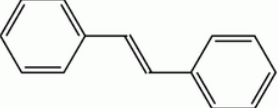
Pétunidine	
Pétunidine 3 - O - glucoside	
Pélargonidine	
<b>Flavanols</b> Squelette de base 3-hydroxyflavone	
(+)- Catéchine	
(+)- Gallocatéchine	
(-)- Epicatéchine	

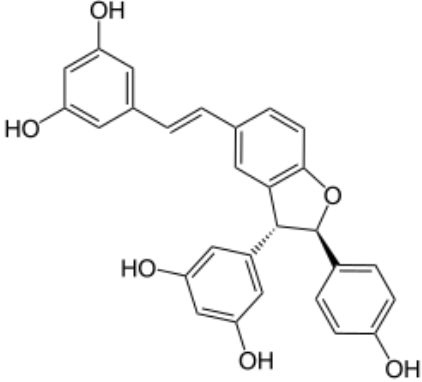
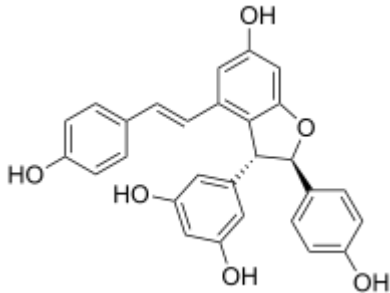
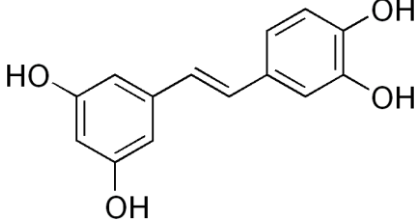
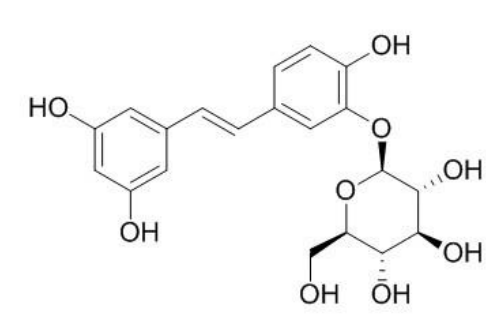
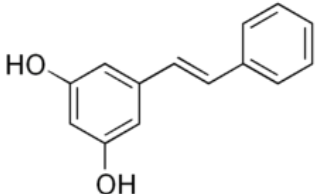
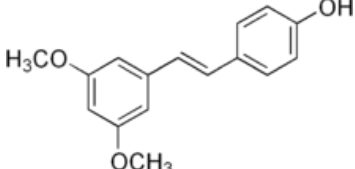


Epicatéchine - O – quinone	 <p>The structure shows a flavan-3-ol core (epicatechin) with a quinone moiety attached to the C-2 position of the chromane ring. The quinone ring is a six-membered ring with two carbonyl groups and two double bonds, and it is linked to the epicatechin core via a C-C bond.</p>
(-) – Gallate d'épigallocatechine	 <p>The structure shows a (-)-epigallocatechin core with a gallic acid moiety attached to the C-2 position of the chromane ring. The gallic acid moiety is a benzene ring with three hydroxyl groups and a carboxylic acid group, linked to the epicatechin core via an ester bond.</p>
(-) - Epigallocatechine	 <p>The structure shows a (-)-epigallocatechin core, which is a flavan-3-ol with a chromane ring system. It has hydroxyl groups at the 2, 3, and 5 positions of the A-ring and a hydroxyl group at the 2' position of the B-ring.</p>
Procyanidine B1 (dimère)	 <p>The structure shows a dimeric procyanidin B1, consisting of two epigallocatechin units linked together via a C4-C8 interflavan bond. The structure is highly substituted with multiple hydroxyl groups on both the A and B rings of each unit.</p>
Procyanidine B2 (dimère)	 <p>The structure shows a dimeric procyanidin B2, consisting of two epigallocatechin units linked together via a C4-C8 interflavan bond. The structure is highly substituted with multiple hydroxyl groups on both the A and B rings of each unit, with a different substitution pattern compared to B1.</p>

<p>Procyanidine B3 (dimère)</p>	 <p>The structure shows two flavan-3-ol units linked by a C4-C8 interflavan bond. The upper unit is a catechin derivative with a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C2 and a 3,4-dihydroxyphenyl group at C8. The lower unit is an epigallocatechin derivative with a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C2 and a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C8. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
<p>Procyanidine B4 (dimère)</p>	 <p>The structure is similar to Procyanidine B3, but the lower unit is a gallocatechin derivative with a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C2 and a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C8. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
<p>Procyanidine C1 (trimère)</p>	 <p>The structure shows three flavan-3-ol units linked by C4-C8 interflavan bonds. The units are a catechin derivative (top), an epigallocatechin derivative (middle), and a gallocatechin derivative (bottom). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>
<p>Prodelphinidine B3 (dimère)</p>	 <p>The structure shows two flavan-3-ol units linked by a C4-C8 interflavan bond. The upper unit is a catechin derivative with a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C2 and a 2,3,4,5-tetrahydroxyphenyl group at C8. The lower unit is a gallocatechin derivative with a 3,4,5-trihydroxyphenyl group at C2 and a 2,3,4,5-tetrahydroxyphenyl group at C8. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.</p>

<p><b>Flavonols</b> Squelette de base en 2- phényl-3- chromanol</p>	
<p>Isorhamnétine</p>	
<p>Kaempférol</p>	
<p>Kaempférol 3 - O - glucoside ou asparline</p>	
<p>Myricétine</p>	
<p>Quercétine</p>	
<p>Quercétine 3 - O - arabinoside</p>	

<p>Quercétine 3 - O – glucoside ou isoquercétine</p>	
<p>Quercétine 3 - O – rhamnoside ou quercitrine</p>	
<p>Quercétine 3 - O - rutinoside</p>	
<p>Quercétine – 3 – O – glucoronide</p>	
<p><b>Stilbènes</b> Squelette de base en <i>trans</i>-1,2- diphényléthylène</p>	

<p><math>\delta</math> - Viniférine</p>	
<p><math>\epsilon</math> - Viniférine</p>	
<p>Picéatannol</p>	
<p>Picéatannol 3 - O - glucoside</p>	
<p>Pinosylvin</p>	
<p>Ptérostilbène</p>	

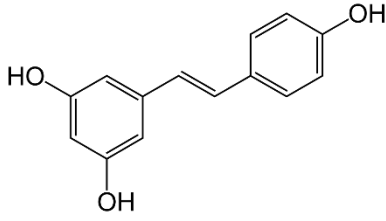
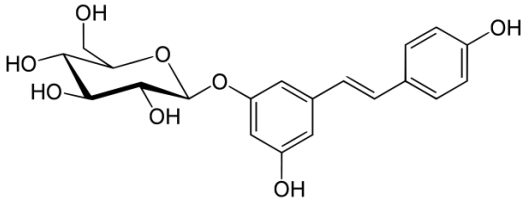
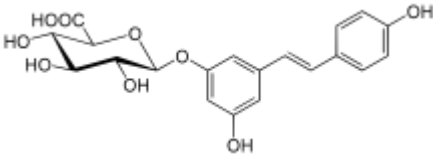
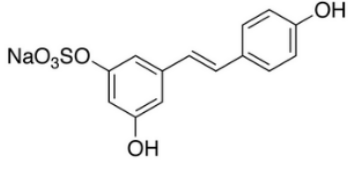
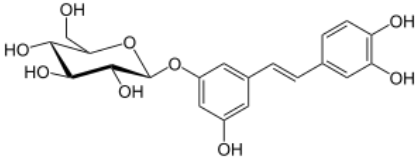
Resvératrol	
Resvératrol 3 - O - glucoside ou picéide	
Resvératrol - 3 - O - glucuronide	
Resvératrol - 3 - O - sulfate	
<i>Trans</i> -astringine	

Tableau 16 : Comparaison des teneurs des principaux polyphénols dans la bière, le cidre et les différents vins (12)

	<b>Boissons alcooliques (mg / 100 mL)</b>				
	<b>Bières</b>	<b>Cidres</b>	<b>Vins (raisin)</b>		
	Bière standard	Cidre	Vin rouge	Vin rosé	Vin blanc
<b>Flavonoïdes</b>					
<b>Anthocyanines</b>					
Cyanidine 3 - O - glucoside	—	—	0,21	—	—
Delphinidine 3 - O - glucoside	—	—	1,06	—	—
<b>Malvidine 3 - O - glucoside</b>	—	—	<b>9,97</b>	—	<b>0,04</b>
Péonidine 3 - O - glucoside	—	—	0,82	—	—
Pétunidine 3 - O - glucoside	—	—	1,40	—	—
<b>Flavanols</b>					
<b>(+) - Catéchine</b>	<b>0,11</b>	—	<b>6,81</b>	<b>0,91</b>	<b>1,08</b>
(+) - Gallocatéchine	—	—	0,08	0,18	—
<b>(-) - Epicatéchine</b>	<b>0,06</b>	<b>0,03</b>	<b>3,78</b>	<b>0,55</b>	<b>0,95</b>
(-) - Gallate d'épigallocatéchine	—	—	0,77	—	0,02
(-) - Epigallocatéchine	—	—	0,06	0,07	—
Procyanidine B1 (dimère)	—	—	4,14	0,16	—
Procyanidine B2 (dimère)	—	—	4,97	0,06	—
Procyanidine B3 (dimère)	0,16	—	9,47	—	—
Procyanidine B4 (dimère)	—	—	7,29	—	—
Procyanidine B7 (dimère)	—	—	0,27	0,06	—
Procyanidine C1 (trimère)	—	—	2,56	—	—
Prodéphinidine B3 (dimère)	0,18	—	0,11	—	—
<b>Flavonols</b>					
Isorhamnétine	—	—	0,33	—	—
Kaempférol	—	—	0,23	—	0,02
Kaempférol 3 - O - glucoside	—	—	0,79	—	—
<b>Myricétine</b>	—	—	<b>0,83</b>	—	—
<b>Quercétine</b>	—	—	<b>0,83</b>	—	<b>0,04</b>
Quercétine 3 - O - arabinoside	—	—	0,49	—	0,22
<b>Quercétine 3 - O - glucoside</b>	—	—	<b>1,14</b>	—	—
<b>Quercétine 3 - O - rhamnoside</b>	—	—	<b>1,15</b>	—	—
Quercétine 3 - O - rutinoside	0,09	—	0,81	—	0,19
<b>Stilbènes</b>					
δ - Viniférine	—	—	0,64	—	—
ε - Viniférine	—	—	0,15	—	—
<b>Picéatannol</b>	—	—	<b>0,58</b>	—	—
<b>Picéatannol 3 - O - glucoside</b>	—	—	<b>0,95</b>	—	<b>0,46</b>
<b>Resvératrol</b>	—	—	<b>0,27</b>	<b>0,12</b>	<b>0,04</b>
<b>Picéide</b>	—	—	<b>0,62</b>	<b>0,20</b>	<b>0,25</b>
<b>Total</b>	<b>0,61</b>	<b>0,03</b>	<b>63,97</b>	<b>2,32</b>	<b>3,34</b>

Tableau 17 : Quantité de polyphénols dans le vin rouge, résultats obtenus par chromatographie

		<b>Quantité moyenne mg / 100 ml</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>Ecart - type</b>	<b>n</b>
<b>Flavonoïdes</b>						
<b>Anthocyanidines</b>	Cyanidine 3 – <i>O</i> - (6' – acétyl) glucoside	0,08	0,05	0,29	0,09	6
	Cyanidine 3 – <i>O</i> – glucoside	0,21	0,00	0,90	0,36	12
	Delphinidine 3 – acetyl glucoside	0,42	0,06	1,24	0,39	12
	Delphinidine 3 – <i>O</i> - (6" – <i>p</i> – coumaroyl) glucoside	0,18	0,01	0,27	0,09	8
	Delphinidine 3 – <i>O</i> – glucoside	1,06	0,17	2,50	0,65	37
	Malvidine 3 – <i>O</i> - (6" – acetyl) glucoside	3,52	0,48	11,29	2,51	37
	Malvidine 3 – <i>O</i> - (6" – caféoyl) glucoside	0,18	0,18	0,18	0,00	1
	Malvidine 3 - <i>O</i> - (6" - <i>p</i> – coumaroyl) - glucoside	1,95	0,58	4,47	1,07	9
	<b>Malvidine 3 - <i>O</i> - glucoside</b>	<b>9,97</b>	<b>0,00</b>	<b>38,20</b>	<b>5,48</b>	<b>106</b>
	Peonidine 3 - <i>O</i> - (6" – acetyl) glucoside	0,47	0,08	1,10	0,35	12
	Peonidine 3 - <i>O</i> - (6" - <i>p</i> – coumaroyl) glucoside	0,52	0,02	1,02	0,40	9
	Péonidine 3 - <i>O</i> - glucoside	0,82	0,15	5,97	1,26	37
	Pétunidine 3 - <i>O</i> - (6" – acetyl) glucoside	0,57	0,07	1,58	0,43	12
	Pétunidine 3 - <i>O</i> - (6" - <i>p</i> – coumaroyl) glucoside	0,39	0,01	1,16	0,38	12
	Pétunidine 3 - <i>O</i> - glucoside	1,40	0,26	3,44	0,75	37



		Quantité moyenne mg / 100 ml	min	max	Ecart - type	n
	Pigment A	0,07	0,03	0,13	0,04	5
	Pinotine A	0,22	0,01	1,79	0,37	53
	Vitisine A	0,31	0,15	0,98	0,21	33
<b>Dihydroflavonols</b>	Dihydromyricétine 3 - <i>O</i> - rhamnoside	4,47	4,47	4,47	0,00	1
	Dihydroquercétine 3 - <i>O</i> - rhamnoside	0,97	0,11	1,51	0,43	7
<b>Flavanols</b>	<b>(+) - Catéchine</b>	<b>6,81</b>	<b>1,38</b>	<b>39,00</b>	<b>6,24</b>	<b>137</b>
	(+) - Gallocatéchine	0,08	0,00	0,42	0,12	13
	<b>(-) - Épicatéchine</b>	<b>3,78</b>	<b>0,00</b>	<b>16,50</b>	<b>3,15</b>	<b>137</b>
	(-) - Épicatéchine 3 - <i>O</i> - gallate	0,77	0,00	0,93	0,35	19
	(-) - Épigallocatéchine	0,06	0,00	0,28	0,08	13
	Procyanidine B1 (dimère)	4,14	2,15	14,00	3,31	13
	Procyanidine B2 (dimère)	4,97	0,43	9,00	2,57	10
	Procyanidine B3 (dimère)	9,47	0,00	11,96	4,29	7
	Procyanidine B4 (dimère)	7,29	0,08	11,30	3,78	7
	Procyanidine B7 (dimère)	0,27	0,27	0,27	0,00	1
	Procyanidine C1 (trimère)	2,56	0,22	2,63	1,70	2
	Procyanidine T2 (trimère)	6,71	6,71	6,71	0,00	1
	Prodelphinidine B3 (dimère)	0,11	0,11	0,11	0,00	1
<b>Flavanones</b>	Hespéridine	0,05	0,05	0,06	0,00	2
	Naringénine	0,05	0,04	0,07	0,02	2
	Naringine	0,75	0,69	0,81	0,08	2
<b>Flavonols</b>	Isorhamnétine	0,33	0,00	0,65	0,14	25
	Isorhamnétine 3 - <i>O</i> - glucoside	0,26	0,16	0,51	0,19	3
	Kaempférol	0,23	0,00	0,36	0,08	48
	<b>Kaempférol 3 - <i>O</i> - glucoside</b>	<b>0,79</b>	<b>0,57</b>	<b>1,08</b>	<b>0,26</b>	<b>3</b>
	<b>Myricétine</b>	<b>0,83</b>	<b>0,00</b>	<b>1,79</b>	<b>0,35</b>	<b>133</b>
	<b>Quercétine</b>	<b>0,83</b>	<b>0,00</b>	<b>3,16</b>	<b>0,50</b>	<b>208</b>

		Quantité moyenne mg / 100 ml	min	max	Ecart - type	n
	Quercétine 3 - <i>O</i> - arabinoside	0,49	0,44	0,54	0,07	2
	<b>Quercétine 3 - <i>O</i> - glucoside</b>	<b>1,14</b>	<b>0,79</b>	<b>2,32</b>	<b>0,66</b>	<b>6</b>
	<b>Quercétine 3 - <i>O</i> - rhamnoside</b>	<b>1,15</b>	<b>0,00</b>	<b>1,82</b>	<b>0,54</b>	<b>14</b>
	Quercétine 3 - <i>O</i> - rutinoside	0,81	0,00	3,17	0,76	28
<b>Acides phénoliques</b>						
<b>Acides hydroxy - benzoïque</b>	Acide 2,3 - dihydroxybenzoïque	0,08	0,00	0,64	0,19	13
	Acide salicylique	0,04	0,00	0,09	0,03	6
	Acide <i>parahydroxybenzoïque</i>	0,55	0,00	2,18	0,77	23
	Acide gallique	3,59	0,00	12,60	2,71	99
	Gallate d'éthyle	1,53	1,37	1,70	0,18	3
	Acide gentisique	0,46	0,00	0,80	0,27	8
	Acide protocatéchique	0,17	0,00	0,96	0,22	33
	Acide syringique	0,27	0,00	2,33	0,49	40
	Acide vanillique	0,32	0,00	0,75	0,19	38
<b>Acide hydroxy - cinnamique</b>	Acide 2 - <i>S</i> - glutathionyl caftarique	2,86	1,12	4,71	1,24	10
	Acide caféique	1,88	0,00	7,70	1,75	135
	Acide caféoyl tartrique	3,35	0,14	17,94	3,79	92
	Acide férulique	0,08	0,00	1,04	0,22	34
	Acide <i>orthocoumarique</i>	0,03	0,02	0,04	0,01	3
	Acide <i>paracoumarique</i>	0,55	0,00	4,00	0,54	136
	Acide <i>p</i> - coumaroyl tartrique	1,18	0,21	1,79	0,37	20
	Acide sinapique	0,07	0,00	0,54	0,18	10
<b>Acides hydroxy phenylacétique</b>	Acide 4 - Hydroxyphénylacétique	0,16	0,11	0,21	0,07	2
<b>Stilbènes</b>						
<b>Stilbènes</b>	Cis – resvératrol	0,13	0,00	2,32	0,26	308
	Cis – resvératrol 3 – <i>O</i> – glucoside	0,22	0,00	1,48	0,28	131
	δ - Viniférine	0,64	0,00	2,24	0,80	12
	ε – Viniférine	0,15	0,01	0,43	0,12	18

		<b>Quantité moyenne mg / 100 ml</b>	<b>min</b>	<b>max</b>	<b>Ecart - type</b>	<b>n</b>
	Pallidol	0,2	0,00	0,25	0,11	7
	Picéatannol	0,58	0,00	2,57	0,99	12
	<b>Picéatannol 3 – O – glucoside</b>	<b>0,95</b>	<b>0,63</b>	<b>1,31</b>	<b>0,28</b>	<b>4</b>
	<b>Resvératrol</b>	<b>0,27</b>	<b>0,00</b>	<b>2,78</b>	<b>0,31</b>	<b>478</b>
	<b>Resvératrol 3 – O – glucoside</b>	<b>0,62</b>	<b>0,00</b>	<b>4,40</b>	<b>0,65</b>	<b>163</b>
	<b>Trans – resvératrol</b>	<b>0,18</b>	<b>0,00</b>	<b>1,05</b>	<b>0,17</b>	<b>308</b>
	<b>Trans - resvératrol 3 - O - glucoside</b>	<b>0,41</b>	<b>0,00</b>	<b>2,92</b>	<b>0,51</b>	<b>131</b>
<b>Total</b>		<b>90,41</b>	<b>24,61</b>	<b>293,7</b>	<b>65,60</b>	<b>3.599</b>

Avec « n » le nombre d'échantillon étudié.

Tableau 18 : Extraction des avis de l'EFSA sur les allégations santé des polyphénols selon l'article 13 - 1

Avis	Ingrédient	Catégorie de l'ingrédient	Allégation et conditions d'utilisation	Axe de l'allégation	Raisons
Oui	Polyphénols de l'huile d'olive	Polyphénols et antioxydants	<p>Les polyphénols présents dans l'huile d'olive contribuent à protéger les lipides sanguins contre le stress oxydatif (ID 1333, 1638, 1639, 1696, 2865)</p> <p>L'allégation ne peut être utilisée que pour de l'huile d'olive contenant au moins 5 mg d'hydroxytyrosol et ses dérivés (comme le complexe oleuropéine et le tyrosol) pour 20 g d'huile d'olive</p> <p>L'allégation peut être utilisée si le consommateur est informé que l'effet bénéfique est obtenu par la consommation journalière de 20 g d'huile d'olive.</p>	Protection antioxydante	NA
Oui	Barry Callebaut Belgique NV – flavanols de cacao	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	<p>Allégation sous protection/Propriété exclusive du demandeur (*)</p> <p>Les flavanols de cacao aident à préserver l'élasticité des vaisseaux</p>	Santé cardiovasculaire	NA

Avis	Ingrédient	Catégorie de l'ingrédient	Allégation et conditions d'utilisation	Axe de l'allégation	Raisons
			<p>sanguins, ce qui contribue à une circulation sanguine normale</p> <p>Le consommateur doit être informé que l'effet bénéfique est obtenu lors de la consommation journalière de 200 mg de flavanols de cacao</p> <p>L'allégation ne peut être utilisée que pour les boissons cacaotées (contenant de la poudre de cacao) ou le chocolat noir, qui ne garantissent pas la consommation journalière en flavanols</p>		
Non	Polyphénols de l'olive	Polyphénols et antioxydants	Propriétés anti - inflammatoires (ID 1882)	Inflammation	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	Polyphénols de l'olive	Polyphénols et antioxydants	Contribue à la santé des voies respiratoires hautes (ID 3468)	Santé respiratoire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	Polyphénols de l'olive	Polyphénols et antioxydants	Aide à maintenir la fonction normal du tractus digestif (ID 3779)	Santé intestinale et digestive	Hors scope Pas de lien cause à effet

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	Polyphénols de l'olive	Polyphénols et antioxydants	Contribue à la défense de l'organisme contre les agents extérieurs (ID 3467)	Santé immunitaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	Polyphénols	Polyphénols et antioxydants	Propriétés antioxydantes (ID 1636, 1637, 1640)	Protection antioxydante	Pas suffisamment caractérisé
Non	Polyphénols	Polyphénols et antioxydants	Métabolisme des lipides (ID 1641)	Métabolisme	Pas suffisamment caractérisé
Non	Polyphénols	Polyphénols et antioxydants	Fonctions vasculaires (ID 1642)	Santé cardiovasculaire	Pas suffisamment caractérisé
Non	Polyphénols	Polyphénols et antioxydants	Santé cardiovasculaires (ID 1643)	Santé cardiovasculaire	Pas suffisamment caractérisé
Non	Polyphénols de la pomme	Polyphénols et antioxydants	Contrôle de la glycémie "Blood glucose control" (ID 2713)	Glycémie	Pas suffisamment caractérisé
Non	Anthocyanidines et proanthocyanidines	Polyphénols et antioxydants	Contrôle de la lipidémie (ID 1788)	Métabolisme	Ingrédient pas suffisamment caractérisé
Non	Anthocyanidines et proanthocyanidines	Polyphénols et antioxydants	Métabolisme des glucides et sensibilité à l'insuline (ID 1789)	Métabolisme	Ingrédient pas suffisamment caractérisé
Non	Anthocyanidines et proanthocyanidines	Polyphénols et antioxydants	Santé intestinale (ID 1790)	Santé intestinale et digestive	Ingrédient pas suffisamment caractérisé
Non	Anthocyanidines et proanthocyanidines	Polyphénols et antioxydants	Yeux (ID 1791)	Santé visuelle	Ingrédient pas suffisamment caractérisé

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	Combinaison d'anthocyanines de myrtille et cassis	Polyphénols et antioxydants	Amélioration de la vision nocturne et réduction de l'inconfort oculaire (ID 2796)	Santé visuelle	Pas suffisamment caractérisé
Non	Anthocyanines de Ribes nigrum L,	Polyphénols et antioxydants	Amélioration de l'adaptation visuelle à l'obscurité (ID 2750)	Santé visuelle	Pas de lien cause à effet
Non	Proanthocyanidines de canneberge ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton) fruit	Polyphénols et antioxydants	Défense contre les bactéries pathogènes au niveau des voies urinaires basses (ID 1841, 2153, 2770, 3328)	Santé immunitaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	Proanthocyanidines de canneberge ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton) fruit	Polyphénols et antioxydants	Puissant protecteurs de nos gencives (ID 1365)	Santé dentaire et orale	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	Proanthocyanidines de canneberge ( <i>Vaccinium macrocarpon</i> Aiton) fruit	Polyphénols et antioxydants	Santé cardiovasculaires (ID 2499)	Santé cardiovasculaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	Combinaison de lycopène, proanthocyanidines, vitamine C, vitamine E, sélénium and bêta - carotène	Polyphénols et antioxydants	Contribue à la formation normale de collagène (ID 1669)	Métabolisme	Pas de lien cause à effet

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	Combinaison de lycopène, proanthocyanidines, vitamine C, vitamine E, sélénium and bêta - carotène	Polyphénols et antioxydants	Protection de la peau contre les dommages produit par les UV (ID 1669)	Protection antioxydante	Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Santé respiratoire (ID 1242)	Santé respiratoire	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Activités antibactériennes et antifongiques (ID 1244, 1245)	Autre	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Confort respiratoire (ID 3184, 1246)	Santé respiratoire	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Santé intestinale (ID 1247)	Santé intestinale et digestive	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Aide les défenses immunitaires (ID 3799, 1248, 1644, 3798)	Santé immunitaire	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Maintien de la santé orale (ID 1645)	Santé dentaire et orale	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet



<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Aide à maintenir une circulation sanguine normale (ID 3526)	Santé cardiovasculaire	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Propolis et flavonoïdes de propolis	Autres	Protection hépatique (ID 3527)	Santé intestinale et digestive	Ingrédient pas suffisamment caractérisé Pas de lien cause à effet
Non	Flavonoïdes et acide ascorbique de fruit ou de jus de fruit	Polyphénols et antioxydants	Activité antioxydante (ID 1186)	Protection antioxydante	Pas suffisamment caractérisé
Non	Flavonoïdes de citrons	Polyphénols et antioxydants	Santé cardiovasculaire (ID 1471)	Santé cardiovasculaire	Pas suffisamment caractérisé
Non	Flavonoïdes de citrons paradisi Macfad,	Polyphénols et antioxydants	Activités antibactériennes et antifongiques (ID 3324, 3325)	Autre	Pas suffisamment caractérisé
Non	Flavonoïdes	Polyphénols et antioxydants	Santé veineuse (ID 1470)	Santé cardiovasculaire	Pas suffisamment caractérisé
Non	Flavonoïdes	Polyphénols et antioxydants	Activité antioxydante (ID 1693)	Protection antioxydante	Pas suffisamment caractérisé
Non	Flavonoïdes	Polyphénols et antioxydants	Aide à maintenir un système immunitaire sain (ID 1920)	Santé immunitaire	Pas suffisamment caractérisé

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	Flavonoïdes de jus de canneberge	Polyphénols et antioxydants	Activité antioxydante (ID 1804)	Protection antioxydante	Pas suffisamment caractérisé
Non	Flavan - 3 - ols	Polyphénols et antioxydants	Santé cardiovasculaire (ID 1964)	Santé cardiovasculaire	Ingrédient pas suffisamment caractérisé
Non	Flavan - 3 - ols	Polyphénols et antioxydants	Activité vasculaire (ID 1964)	Santé cardiovasculaire	Ingrédient pas suffisamment caractérisé
Non	Flavanols du cacao	Polyphénols et antioxydants	Protection des lipides contre les oxydations (ID 652, 1372, 1506, 3143)	Protection antioxydante	Pas de lien cause à effet
Non	Flavanols du cacao	Polyphénols et antioxydants	Maintien d'une pression sanguine normale (ID 1507)	Santé cardiovasculaire	Pas de lien cause à effet
Non	Flavan - 3 - ols monomérique issu des pommes	Polyphénols et antioxydants	Amélioration de la vasodilatation de l'endothélium (ID 1936)	Santé cardiovasculaire	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert et des tannins de thé noir	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Protection de l'ADN, des protéines et des lipides contre les dommages oxydatifs (ID 1103, 1276, 1311, 1708, 2664)	Protection antioxydante	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Réduction de la production d'acide au niveau de la	Santé dentaire et orale	Pas de lien cause à effet

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
	vert et des tannins de thé noir		plaque dentaire (ID 1105, 1111)		
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert et des tannins de thé noir	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien des os (ID 1109)	Santé osseuse et articulaire	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert et des tannins de thé noir	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Diminution du potentiel pathogène des microorganismes intestinaux (ID 1116)	Santé intestinale et digestive	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert et des tannins de thé noir	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien de la vision (ID 1280)	Santé visuelle	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert et des tannins de thé noir	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien de la pression sanguine normale (ID 1546)	Santé cardiovasculaire	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert et des tannins de thé noir	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien des concentrations normales de cholestérol dans le sang (ID 1113, 1114)	Santé cardiovasculaire	Pas de lien cause à effet

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Contribue au maintien ou à l'obtention d'un poids corporel normal (ID 1107, 1112, 1544, 2716)	Poids & satiété	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Augmentation de la bêta - oxydation des acides gras conduisant à la réduction de la masse graisseuse (ID 1123, 1124, 3698)	Poids & satiété	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien de la glycémie normale (ID 1115, 1545)	Glycémie	Pas de lien cause à effet
Non	Gallate épigallocatechine (EGCG) combiné avec de la caféine	Polyphénols et antioxydants	Contribue au maintien ou à l'obtention d'un poids corporel normal (ID 1800)	Poids & satiété	Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Amélioration de la vasodilatation de l'endothélium (ID 1106, 1310)	Santé cardiovasculaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien de la pression sanguine normale (ID 1310, 2657)	Santé cardiovasculaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien de la glycémie normale (ID 1108)	Glycémie	Hors scope Pas de lien cause à effet

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Maintien des taux de cholestérol LDL normaux (ID 2640)	Santé cardiovasculaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Protection de la peau contre les dommages produit par les UV (ID 1110, 1119)	Protection antioxydante	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Protection contre les dommages oxydatif de l'ADN (ID 1120, 1121)	Protection antioxydante	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Protection contre les dommages de l'oxydation des lipides (ID 1275)	Protection antioxydante	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Contribue à la fonction cognitive normale (ID 1117, 2812)	Santé cognitive	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Santé cardiovasculaire (ID 2814)	Santé cardiovasculaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Revigorant (ID 1274, 3280)	Performances physiques	Hors scope Pas de lien cause à effet

<b>Avis</b>	<b>Ingrédient</b>	<b>Catégorie de l'ingrédient</b>	<b>Allégation et conditions d'utilisation</b>	<b>Axe de l'allégation</b>	<b>Raisons</b>
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Diminution du potentiel pathogène des microorganismes intestinaux (ID 1118)	Santé intestinale et digestive	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Santé immunitaire (ID 1273)	Santé immunitaire	Hors scope Pas de lien cause à effet
Non	<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze (thé), contenant des catéchines de thé vert	Plantes, préparations de plantes, extraits végétaux	Bouche (ID 2813)	Santé dentaire et orale	Hors scope Pas de lien cause à effet

(\*) Allégation autorisée le 24/09/2013 ; elle ne peut être utilisée que par Barry Callebaut Belgique nv. (Aalstersestraat 122, 9280 Lebbeke-Wieze, Belgique) pendant une période de cinq ans

## Serment de Galien

*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 ».**

Mylène FERRIER  
UFR PHARMACIE  
FILIERE : Industrie

LES POLYPHENOLS CONTENUS DANS LE VIN ROUGE : LEURS PROPRIETES  
PHARMACOLOGIQUES

RÉSUMÉ :

Les polyphénols sont des métabolites secondaires produits par la plante en réponse à un stress biotique ou abiotique. Ils possèdent généralement des propriétés antifongiques et antimicrobiennes.

Dans le raisin, ils sont principalement concentrés au niveau des pépins et de la pellicule. Les acides phénoliques sont situés majoritairement dans la pulpe, les anthocyanidines et les stilbènes dans la pellicule, et les catéchines, proanthocyanidines et flavonols dans la pellicule et les pépins.

Parmi les familles de molécules retrouvées dans le vin rouge, les propriétés pharmacologiques des flavonols, des stilbènes, des anthocyanidines, des catéchines et des proanthocyanidines, seront étudiées plus en détails dans la présente thèse.

Les composés phénoliques sont transformés en métabolites et absorbés à des concentrations systémiques supérieures à celles de leurs précurseurs. Ils ont généralement une meilleure biodisponibilité et des effets bénéfiques similaires sur la santé.

Les polyphénols grâce à leurs propriétés antioxydantes ont potentiellement des effets anticancérigènes, antiathérogènes, antiulcéreux, antithrombotiques, anti-inflammatoires, anti-allergéniques, immunomodulateur, antimicrobiennes et vasodilatateurs.

Dans l'état actuel des connaissances, nous disposons de peu d'information sur les effets bénéfiques des métabolites car les études sont principalement focalisées sur les précurseurs. En outre, peu de données sont disponibles chez l'homme pour permettre de conclure avec certitude d'un effet bénéfique sur la santé des polyphénols du vin rouge suite à sa consommation ou à la prise de compléments alimentaires.

MOTS CLÉS :

- Polyphénols
- Antioxydant
- Vin rouge
- Pharmacocinétique
- Pharmacodynamie
- Supplémentation