



**HAL**  
open science

# Propriétés et applications potentielles du Resveratrol en médecine vétérinaire

Alexandre Jobelin

► **To cite this version:**

Alexandre Jobelin. Propriétés et applications potentielles du Resveratrol en médecine vétérinaire. Médecine vétérinaire et santé animale. 2020. dumas-04792997

**HAL Id: dumas-04792997**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04792997v1>**

Submitted on 20 Nov 2024

**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.

Copyright

Année 2020

# PROPRIÉTÉS ET APPLICATIONS POTENTIELLES DU RESVÉRATROL EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme d'État de

### DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

Présentée et soutenue publiquement devant

La Faculté de Médecine de Créteil (UPEC)

le 8 octobre 2020

Par

**Alexandre JOBELIN**

sous la direction de

**Vincent MAUFFRÉ**

**Président du jury :** M. Frédéric RELAIX

**1<sup>er</sup> Assesseur :** M. Vincent MAUFFRÉ

**2<sup>nd</sup> Assesseur :** Mme Caroline GILBERT

Professeur à la Faculté de Médecine de CRÉTEIL

Maitre de Conférences à l'EnvA

Professeur à l'EnvA



# Liste du corps enseignant

Février 2020

## Liste des membres du corps enseignant

Directeur : Pr Christophe Degueurce

Directeur des formations : Pr Henry Chateau

Directrice de la scolarité et de la vie étudiante : Dr Catherine Colmin

Directeurs honoraires : MM. les Professeurs C. Pilet, B. Toma, A.-L. Parodi, R. Moraillon, J.-P. Cotard, J.-P. Mialot & M. Gogny



### Département d'Élevage et de Pathologie des Équidés et des Carnivores (DEPEC)

Chef du département : Pr Grandjean Dominique - Adjoint : Pr Blot Stéphane

<p><b>Unité pédagogique d'anesthésie, réanimation, urgences, soins intensifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Fernandez Parra Rocio, Maître de conférences associée</li> <li>- Pr Verwaerde Patrick*</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de clinique équine</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Audigé Fabrice</li> <li>- Dr Bertoni Lélia, Maître de conférences</li> <li>- Dr Bourzac Céline, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Dr Coudry Virginie, Praticien hospitalier</li> <li>- Pr Denoix Jean-Marie</li> <li>- Dr Giraudet Aude, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Jacquet Sandrine, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Mespouhès-Rivière Céline, Praticien hospitalier*</li> <li>- Dr Moiroud Claire, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Tanquerel Ludovic, Chargé d'enseignement contractuel</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de médecine et imagerie médicale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Benchekroun Ghita, Maître de conférences</li> <li>- Pr Blot Stéphane*</li> <li>- Dr Canonne-Guibert Morgane, Maître de conférences</li> <li>- Dr Freiche-Legros Valérie, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Maurey-Guéneq Christelle, Maître de conférences</li> </ul>	<p><b>Unité pédagogique de médecine de l'élevage et du sport</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Cabrera Gonzales Joaquin, Chargé d'enseignement contractuel</li> <li>- Dr Fontbonne Alain, Maître de conférences</li> <li>- Pr Grandjean Dominique*</li> <li>- Dr Hoummady Sara, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Dr Maenhoudt Cindy, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Nudelmann Nicolas, Maître de conférences</li> <li>- Dr Ribeiro dos Santos Natalia, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de pathologie chirurgicale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Decambon Adeline, Maître de conférences</li> <li>- Pr Fayolle Pascal</li> <li>- Dr Manassero Mathieu, Maître de conférences</li> <li>- Pr Viateau-Duval Véronique*</li> </ul> <p><b>Discipline : cardiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Chetboul Valérie</li> <li>- Dr Saponaro Vittorio, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>Discipline : ophtalmologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Chahory Sabine, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Discipline : nouveaux animaux de compagnie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Pignon Charly, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Volait Laetitia, Praticien hospitalier</li> </ul>
--	--

### Département des Productions Animales et de Santé Publique (DPASP)

Chef du département : Pr Millemann Yves - Adjoint : Pr Dufour Barbara

<p><b>Unité pédagogique d'hygiène, qualité et sécurité des aliments</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Bolnot François, Maître de conférences</li> <li>- Pr Cartier Vincent</li> <li>- Dr Gauthier Michel, Maître de conférences associé</li> <li>- Dr Mimet Narjes, Chargée d'enseignement contractuelle</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de maladies réglementées, zoonoses et épidémiologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Crozet Guillaume, Chargé d'enseignement contractuel</li> <li>- Pr Dufour Barbara*</li> <li>- Pr Haddad/Hoang-Xuan Nadia</li> <li>- Dr Rivière Julie, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de pathologie des animaux de production</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Adjou Karim</li> <li>- Dr Belbis Guillaume, Maître de conférences*</li> <li>- Dr Delsart Maxime, Maître de conférences associé</li> <li>- Pr Millemann Yves</li> <li>- Dr Plassard Vincent, Praticien hospitalier</li> <li>- Dr Ravary-Plumioën Bérange, Maître de conférences</li> </ul>	<p><b>Unité pédagogique de reproduction animale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Constant Fabienne, Maître de conférences*</li> <li>- Dr Denis Marine, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Dr Desbois Christophe, Maître de conférences (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Dr Mauffré Vincent, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de zootechnie, économie rurale</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Arné Pascal, Maître de conférences</li> <li>- Dr Barassin Isabelle, Maître de conférences</li> <li>- Pr Bossé Philippe*</li> <li>- Dr De Paula Reis Alline, Maître de conférences</li> <li>- Pr Grimard-Ballif Bénédicte</li> <li>- Pr Ponter Andrew</li> </ul> <p><b>Rattachée DPASP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Wolgust Valérie, Praticien hospitalier</li> </ul>
---	---

### Département des Sciences Biologiques et Pharmaceutiques (DSBP)

Chef du département : Pr Desquilbet Loïc - Adjoint : Pr Pilot-Storck Fanny

<p><b>Unité pédagogique d'anatomie des animaux domestiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Boissady Emilie, Chargée d'enseignement contractuelle</li> <li>- Pr Chateau Henry</li> <li>- Pr Crevier-Denoix Nathalie</li> <li>- Pr Robert Céline*</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de bactériologie, immunologie, virologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Boulouis Henri-Jean</li> <li>- Pr Eloit Marc</li> <li>- Dr Lagrée Anne-Claire, Maître de conférences</li> <li>- Pr Le Poder Sophie</li> <li>- Dr Le Roux Delphine, Maître de conférences*</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de biochimie, biologie clinique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pr Bellier Sylvain*</li> <li>- Dr Deshuillers Pierre, Maître de conférences</li> <li>- Dr Lagrange Isabelle, Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique d'histologie, anatomie pathologique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Cordonnier-Lefort Nathalie, Maître de conférences</li> <li>- Pr Fontaine Jean-Jacques</li> <li>- Dr Laloy Eve, Maître de conférences</li> <li>- Dr Reyes-Gomez Edouard, Maître de conférences*</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de management, communication, outils scientifiques</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mme Conan Muriel, Professeur certifié (Anglais)</li> <li>- Pr Desquilbet Loïc, (Biostatistique, Epidémiologie)</li> <li>- Dr Legrand Chantal, Maître de conférences associée</li> <li>- Dr Marignac Geneviève, Maître de conférences*</li> <li>- Dr Rose Hélène, Maître de conférences associée</li> </ul> <p>* responsable d'unité pédagogique</p>	<p><b>Unité de parasitologie, maladies parasitaires, dermatologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Blaga Radu, Maître de conférences (rattaché au DPASP)</li> <li>- Dr Briand Amaury, Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel (rattaché au DEPEC)</li> <li>- Dr Cochet-Faivre Noëlle, Praticien hospitalier (rattachée au DEPEC)</li> <li>- Pr Guillot Jacques*</li> <li>- Dr Polack Bruno, Maître de conférences</li> <li>- Dr Risco-Castillo Veronica, Maître de conférences</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de pharmacie et toxicologie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Kohlhauer Matthias, Maître de conférences</li> <li>- Dr Perrot Sébastien, Maître de conférences*</li> <li>- Pr Tissier Renaud</li> </ul> <p><b>Unité pédagogique de physiologie, éthologie, génétique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dr Chevallier Lucie, Maître de conférences (Génétique)</li> <li>- Dr Crépeaux Guillemette, Maître de conférences (Physiologie, Pharmacologie)</li> <li>- Pr Gilbert Caroline (Ethologie)</li> <li>- Pr Pilot-Storck Fanny (Physiologie, Pharmacologie)</li> <li>- Pr Tiret Laurent (Physiologie, Pharmacologie)*</li> <li>- Dr Titeux Emmanuelle (Ethologie), Praticien hospitalier</li> </ul> <p><b>Discipline : éducation physique et sportive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- M. Philips Pascal, Professeur certifié</li> </ul>
---	--

Professeurs émérites : Pr Combrisson Hélène, Pr Enriquez Brigitte, Pr Panthier Jean-Jacques, Pr Paragon Bernard.



# Remerciements

**Au Président du Jury de cette thèse, Professeur Frédéric RELAIX à la Faculté de Médecine de Créteil,**

Je vous adresse mes hommages respectueux pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence du jury de ma thèse.

**A M Vincent MAUFFRÉ, Maître de conférences à l'EnvA,**

Je vous adresse ces remerciements chaleureux pour m'avoir encadré et soutenu dans la réalisation de ce travail avec gentillesse, bienveillance et disponibilité.

**A Mme Caroline GILBERT, Professeur à l'EnvA,**

Je vous adresse ces sincères remerciements pour m'avoir fait l'honneur d'être mon assesseur de thèse et d'avoir participé à ce travail.

**A M Régis GOUGEON, Professeur à l'IUVV Jules Gutot,**

Je vous adresse ces sincères remerciements pour avoir participé à l'élaboration de ce travail.

**A M Nicolas POLY,**

Je vous adresse ces sincères remerciements pour avoir participé par l'intermédiaire de vos contacts à l'écriture de mon manuscrit.



# Table des matières

Liste des figures.....	4
Liste des tableaux.....	6
Liste des abréviations.....	8
Introduction.....	11
<b>Première partie : présentation de la filière vitivinicole.....</b>	<b>13</b>
A. Du fruit à la molécule.....	13
1. <i>La maturation d'une baie</i> .....	13
2. <i>Le raisin</i> .....	14
a. La rafle.....	14
b. La pellicule.....	15
c. La pulpe.....	16
d. Les pépins.....	16
3. <i>La vinification</i> .....	17
a. Le foulage.....	17
b. L'égrappage ou éraflage.....	18
c. La mise en cuve.....	18
d. La fermentation alcoolique et la macération.....	18
e. L'écoulage et le pressurage.....	18
f. La fermentation malolactique.....	18
B. Le marc de raisin : une source de polyphénols.....	20
1. <i>Les flavonoïdes</i> .....	20
2. <i>Les non flavonoïdes</i> .....	21
a. Les acides phénols et leurs dérivés.....	21
b. Les stilbènes.....	21
C. Un stilbène de choix : le resvératrol.....	22
1. <i>Présentation de la molécule</i> .....	22
2. <i>Historique du resvératrol</i> .....	22
3. <i>Sources du resvératrol</i> .....	23
4. <i>La biodisponibilité du resvératrol</i> .....	24
<b>Deuxième partie : propriétés du resvératrol.....</b>	<b>27</b>
A. Les aspects généraux de la réponse au stress oxydatif.....	27
1. <i>Le stress oxydatif</i> .....	27
2. <i>Origines et rôles des espèces réactives à l'oxygène (ERO)</i> .....	27
3. <i>Les cibles des espèces réactives à l'oxygène (ERO)</i> .....	29
4. <i>La réponse des antioxydants au stress oxydatif</i> .....	29
5. <i>Le resvératrol en tant qu'antioxydant</i> .....	30
B. Les aspects généraux de la réponse anti-inflammatoire.....	31
1. <i>L'inflammation aiguë</i> .....	31
2. <i>L'inflammation chronique</i> .....	32
3. <i>Les principales cytokines pro-inflammatoires</i> .....	<del>33</del> 33
a. Le Tumor Necrosis Factor (TNF).....	<del>33</del> 33
b. L'interleukine-6 (IL-6).....	33
c. L'interleukine-1 (IL-1).....	33
d. L'interleukine-17 (IL-17).....	33
4. <i>Le resvératrol en tant qu'anti-inflammatoire</i> .....	<del>34</del> 34
C. Applications du pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire.....	34
1. <i>Prévention des maladies cardiovasculaires</i> .....	34
a. Le resvératrol et les fonctions vasculaires.....	34
b. Le resvératrol et l'hypertrophie cardiaque.....	35
c. Le resvératrol et les lésions d'ischémie – reperfusion.....	35
d. Le resvératrol et l'insuffisance cardiaque.....	36



2. Prévention de la cancérogenèse .....	36
a. Le resvératrol au cours de l'initiation .....	37
b. Le resvératrol au cours de la promotion .....	38
c. Le resvératrol au cours de la progression.....	39
3. Prévention du diabète et de ses complications .....	39
a. Resvératrol et complications vasculaires liées au diabète.....	39
b. Resvératrol et complications cardiaques liées au diabète .....	4039
c. Resvératrol et complications rénales liées au diabète .....	40
d. Resvératrol et complications hépatiques liées au diabète.....	40
e. Resvératrol et complications pancréatiques liées au diabète .....	4140
f. Resvératrol et complications sur la rate liées au diabète .....	41
g. Resvératrol et complications sur le système reproducteur liées au diabète .....	41
h. Resvératrol et complications du développement embryonnaire liées au diabète .....	41
4. Prévention dans les maladies oculaires .....	41
5. Prévention des troubles du système nerveux.....	4241
a. Resvératrol et épilepsie .....	4241
b. Resvératrol et douleur nociceptive .....	42
6. Prévention des maladies de l'appareil reproducteur .....	42
7. Prévention des maladies rénales.....	43
a. Le resvératrol face aux lésions rénales d'origine médicamenteuse .....	43
b. Le resvératrol face aux lésions rénales induites par le phénomène d'ischémie/reperfusion .....	4443
c. Le resvératrol face aux lésions rénales induites par le vieillissement.....	44
<b>Troisième partie : applications potentielles du resveratrol et pistes de développement.....</b>	<b>45</b>
A. Un intérêt pour la valorisation des sous-produits de la vinification .....	45
1. Une piste pour les viticulteurs.....	47
2. Une piste pour l'éleveur .....	48
3. Une piste pour l'impact environnemental.....	48
a. Impact environnemental du secteur viticole.....	48
b. Impact environnemental du secteur de l'élevage .....	49
B. Un intérêt zootechnique préventif pour les périodes « à risque ».....	50
1. Le stress oxydatif chez les animaux de rentes .....	50
2. Les phénomènes inflammatoires chez les animaux de rente.....	52
3. Les conséquences du stress oxydatif et des phénomènes inflammatoire sur les performances des animaux .....	52
a. En élevage bovin .....	52
b. En élevage porcin.....	55
c. En élevage de volailles .....	55
4. L'intérêt des antioxydants dans l'alimentation animale .....	56
a. Lutte contre le stress oxydatif .....	56
b. Lutte contre les phénomènes inflammatoires et amélioration de la réponse immunitaire .....	56
c. Le resvératrol : une nouvelle perspective .....	56
C. Des études préliminaires prometteuses .....	57
1. Utilisation de sous-produits de la vinification chez les ruminants.....	57
a. En élevage bovin .....	57
b. En élevage ovin / caprin .....	58
2. Utilisation des sous-produits de la vinification chez les monogastriques .....	59
a. En élevage porcin.....	59
b. En élevage de volaille.....	60
<b>Conclusion.....</b>	<b>67</b>
<b>Liste des références bibliographiques .....</b>	<b>69</b>
<b>Annexe .....</b>	<b>83</b>



# Liste des figures

---

Figure 1 : étapes du développement du raisin (Ribéreau-Gayon <i>et al.</i> , 2012) .....	14
Figure 2 : schématisation d'une rafle (Cabanis <i>et al.</i> , 1998) .....	15
Figure 3 : composition chimique de la rafle (en pourcentage de poids frais) (Cabanis <i>et al.</i> , 1998) .....	15
Figure 4 : composition chimique de la pellicule (en pourcentage de poids frais) (Cabanis <i>et al.</i> , 1998).....	15
Figure 5 : composition chimique d'un jus de raisin (Cabanis <i>et al.</i> , 1998).....	16
Figure 6 : composition chimique d'un pépin (en pourcentage de poids frais) (Cabanis <i>et al.</i> , 1998) .....	16
Figure 7 : représentation schématique de la composition en sucres, acides et polyphénols des différentes structures de la baie de raisin. (« Research on berry composition and ripening », 1989) .....	17
Figure 8: schématisation du procédé de vinification du vin rouge (El Achkar, 2017).....	19
Figure 9 : estimation des quantités des principaux sous-produits obtenus à partir de 1 000 kg de raisin (Montaigne <i>et al.</i> , 1986) .....	20
Figure 10 : structure de base des flavonoïdes (Coste, 2015).....	21
Figure 11 : structure de base d'un stilbène .....	21
Figure 12 : structure du trans- et cis-resvératrol (Wikipédia, 2020).....	22
Figure 13 : hellébore blanc (Ree, 1999) .....	23
Figure 14 : renouée du Japon (Tircis, 2012).....	23
Figure 15 : la voie de biosynthèse du resvératrol (Jeandet <i>et al.</i> , 2002) .....	23
Figure 16 : représentation de l'absorption et du métabolisme des polyphénols chez les monogastriques (Gessner <i>et al.</i> , 2017).....	25
Figure 17 : principales espèces réactives de l'oxygène représentées dans le tableau suivant (Migdal et Serres, 2011).....	28
Figure 18 : différentes sources d'antioxydants pour répondre aux situations de stress oxydant (Durand <i>et al.</i> , 2013) .....	30
Figure 19 : illustration schématique des voies de signalisation des sirtuines (Singh <i>et al.</i> , 2018) ..	31
Figure 20 : schématisation du rôle central NF- $\kappa$ B dans le processus inflammatoire (Liu <i>et al.</i> , 2017) .....	32

Figure 21 : action du resvératrol au cours des étapes de la cancérogenèse **Erreur ! Signet non défini.**<sup>39</sup>

Figure 22 : schéma d'économie circulaire pour une distillerie (Baron, 2015) .....46

Figure 23 : photos de coproduits issus de distilleries : pépins de raisin (A), pulpe de raisin en poudre (B), non broyée (C) et en granulés (D) (Auvray, 2012) .....48

Figure 24 : résultats de l'Analyse de Cycle de Vie de la distillation des marcs de raisin (IFV, 2013) .....49

Figure 25 : représentation des proportions de production de gaz à effet de serre dans le secteur de l'élevage (FAO, 2013) .....50

Figure 26 : origines endogènes ou exogènes de situations de stress oxydatif : (Aurousseau, 2002) .....51

# Liste des tableaux

---

Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'intérêt de l'utilisation du resvératrol ou des sous-produits de la vinification dans un contexte d'élevage d'animaux de rentes.....62



# Liste des abréviations

---

ACV	Analyse de Cycle de Vie
ADN	Acide désoxyribonucléique
AGPI	Acide gras polyinsaturé
AMPK	Adénosine monophosphate kinase
AngII	Angiotensine-II
ATP	Adénosine triphosphate
CH <sub>4</sub>	Méthane
COX	Cyclooxygénase
CYP450	Cytochrome P450
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
eNOS	Oxyde nitrique synthase endothéliale
ERO	Espèce réactive à l'oxygène
FGF	Fibroblast growth factor
GMQ	Gain moyen quotidien
GSH px	Glutathion peroxydase
IL-	Interleukine-
LDL	Lipoprotéines de basse densité
LOX	Lipooxygénase
LPS	Lipopolysaccharide
NADPH	Adénine dinucléotide phosphate
NO	Oxyde nitrique
NOX	NADPH oxydase
PAL	Phénylalanine ammonium lyase
PNN	Polynucléaires neutrophiles
ROS	Reactive oxygen species

SIRT1	Sirtuine 1
SOD	Superoxyde dismutase
STS	Stilbène synthase
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNFR	Tumor Necrosis Factor Receptor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor





# Introduction

---

La production de raisins (*Vitis vinifera*) représente une part importante de la production de fruits dans le monde avec près de 78 millions de tonnes produites sur 7,4 millions d'hectares en 2018. Le raisin, fruit charnu, est obtenu après maturation de plusieurs semaines. Durant cette maturation la vigne est soumise à des conditions de stress physiques (irradiations, UV), chimiques, et biologiques (infections par des agents pathogènes comme *Botrytis cinerea*). En réponse à ces conditions, la vigne synthétise une molécule : le resvératrol (Hasan et Bae, 2017). Celui-ci est un polyphénol de la famille des stilbènes qui est produit de manière naturelle par plus de 72 espèces de végétaux différentes (Soleas *et al.*, 1997). Il a été extrait des racines de l'hellébore blanc (*Veratrum grandiflorum*) pour la première fois par M. Takaoka en 1939 (Takaoka, 1939) et dans la peau de raisin en 1976. C'est à la suite de sa découverte dans le vin rouge en 1992 qu'est né le « *French paradox* » et qu'il est devenu le centre d'intérêt de nombreuses recherches (Renaud et de Lorgeril, 1992).

Aujourd'hui nous retrouvons cette molécule, pour son rôle antioxydant, dans une large gamme de produits cosmétiques. Mais les recherches sur les propriétés du resvératrol continuent dans l'objectif de prouver son utilité dans la prévention ainsi que dans le traitement de certaines affections humaines comme la maladie d'Alzheimer, la polyarthrite rhumatoïde ou encore d'autres maladies cardiovasculaires.

Ce manuscrit présente, dans une première partie, l'une des sources de resvératrol encore trop peu valorisée dans un contexte actuel de recyclage et de développement durable : les sous-produits de la vinification dont le principal est le marc de raisins (62 % des déchets totaux) (Schieber *et al.*, 2001). Dans une deuxième partie, les différentes propriétés du resvératrol démontrées au cours d'études *in vitro* et *in vivo* dans la prévention de plusieurs affections seront explorées. A la suite de ce tour d'horizon, nous verrons que son utilisation peut avoir un réel intérêt dans un contexte d'élevage d'animaux de rente. Enfin, nous finirons par une présentation des résultats de quelques études qui se sont penchées sur l'intérêt de l'utilisation des sous-produits de la vinification comme compléments alimentaires en élevage.



# Première partie : présentation de la filière vitivinicole

---

La vigne (*Vitis vinifera*) représente une part importante de la production de fruits avec une production mondiale de 78 millions de tonnes de raisins sur 7,4 millions d'hectares en 2018. Les principaux producteurs de raisins sont la Chine, l'Italie, les États-Unis et la France. Environ 60 % des récoltes sont utilisées pour la production de vin (Bilan OIV 2019).

## A. Du fruit à la molécule

Avant de commencer à étudier la molécule et ses bienfaits, il est important de comprendre d'où elle vient, où elle se trouve et comment elle a été synthétisée par la vigne. C'est pourquoi dans cette première partie nous nous intéressons à la formation d'une baie de raisin, sa maturation, ainsi que le procédé de vinification qui permet d'obtenir des sous-produits riches en resvératrol, notre molécule d'intérêt. Nous limiterons notre étude au procédé de vinification du vin rouge dont les cépages sont les plus riches en resvératrol.

### 1. La maturation d'une baie

Le développement de la baie de raisin se déroule en trois grandes phases ([Figure 1](#)~~Figure 1~~) :

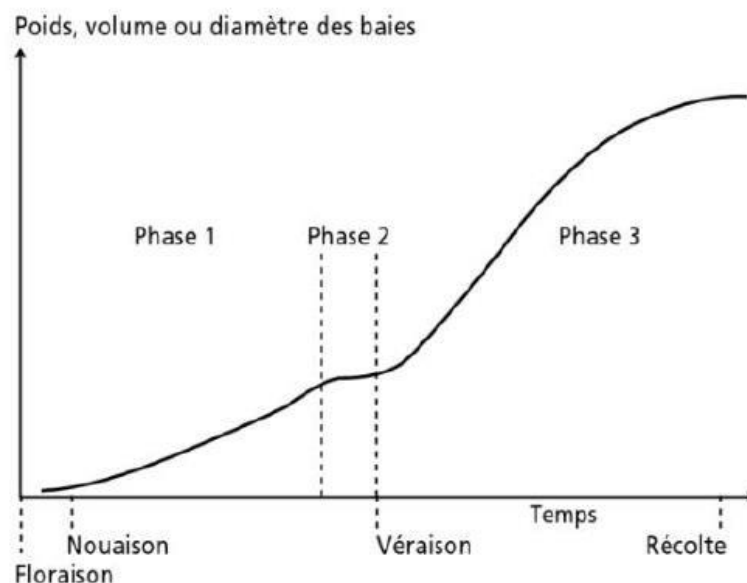
- une première phase de croissance fait suite à la floraison et débutant par la nouaison. La floraison aboutit à une autopollinisation<sup>1</sup> pour la plupart des variétés de *Vitis vinifera* dont la fleur est hermaphrodite<sup>2</sup>. Une fois fécondé, l'ovule donne naissance à un fruit : le grain de raisin ; c'est la nouaison. Durant cette première phase de croissance les grains de raisin s'enrichissent en acides organiques et augmentent de volume. La croissance de la baie se fait essentiellement par augmentation de la taille des cellules ;
- une deuxième phase de ralentissement de croissance : la véraison. Durant cette phase, les hormones de croissance ne sont plus synthétisées. Les baies se chargent alors en pigments colorés et en sucre ;
- une troisième et dernière phase de croissance correspond à la maturation des raisins durant laquelle les raisins accumulent les éléments minéraux, les acides aminés ainsi que les composés phénoliques.

---

<sup>1</sup> « Déplacement d'un grain de pollen d'une fleur vers le stigmate de la même fleur ou d'une fleur de la même plante. » (Wikipédia, 2018)

<sup>2</sup> se dit d'une fleur ayant à la fois étamines et pistil

Figure 1 : étapes du développement du raisin (Ribéreau-Gayon *et al.*, 2012)



## 2. Le raisin

Le raisin est une baie, classée dans le groupe des fruits charnus à pépins. Il est composé de deux parties : la rafle servant de « squelette » et le fruit qui est lui-même composé d'une pellicule, de la pulpe et de pépins.

En général, la rafle représente 3 à 6 % du poids de la grappe mûre et la baie 94 à 97 %. Au sein de la baie, la pellicule représente 15 à 20 % du poids de la baie, comparativement à la pulpe qui en représente 75 à 85 % et aux pépins qui en représentent 3 à 6 % (Cabanis *et al.*, 1998).

### a. La rafle

La rafle, aussi appelée râpe, grappe ou encore bois de la grappe est le support ligneux servant de support aux baies. Elle est rattachée au sarment<sup>3</sup> par un pédoncule. (Figure 2)

La composition chimique de la rafle (Figure 3) se rapproche de celle des feuilles. En effet elle est riche en matières minérales mais plutôt pauvre en sucres et acides organiques. De plus les rafles issues de cépages rouges sont particulièrement riches en tanins.

<sup>3</sup> Branche de vigne de l'année à partir du moment où elle est lignifiée

Figure 2 : schématisation d'une rafle (Cabanis *et al.*, 1998)

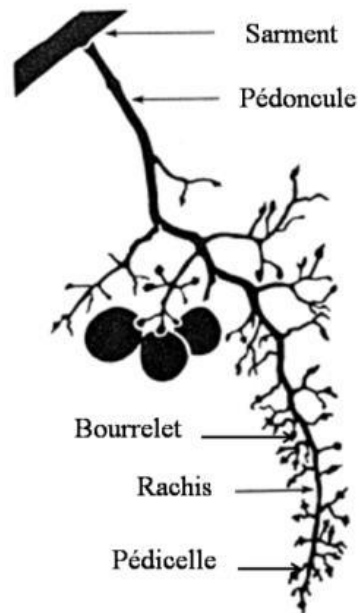


Figure 3 : composition chimique de la rafle (en pourcentage de poids frais) (Cabanis *et al.*, 1998)

Eau.....	78-80
Oses.....	0,5-1,5
Acides organiques.....	0,5-1,6
Tanins.....	2-7
Minéraux.....	2-2,5
Composés azotés.....	1-1,5

### ***b. La pellicule***

La pellicule de la baie, aussi appelée exocarpe, comprend la cuticule (formée de cires lipidiques), les cellules de l'épiderme et les cellules de l'hypoderme. L'épaisseur de ces couches est variable en fonction des cépages (Cabanis *et al.*, 1998).

Cette pellicule est riche en cellulose, pectine et protéines. Elle est, en revanche, pauvre en sucres ([Figure 4](#)).

Figure 4 : composition chimique de la pellicule (en pourcentage de poids frais) (Cabanis *et al.*, 1998)

Eau.....	78-80
Acides organiques.....	0,8-1,6
Tanins.....	0,4-3
Pigments.....	0-0,5
Composés azotés.....	1,5-2
Minéraux.....	1,5-2
Cires.....	1-2

### c. La pulpe

La pulpe, aussi appelée mésocarpe, est constituée de 25 à 30 couches de cellules. Elle représente la fraction la plus importante de la baie de raisin. A maturité, les vacuoles de ces cellules représentent 99 % de leur volume. Les 1 % restants correspondent aux parois cellulosiques très minces des faisceaux fibrovasculaires.

La pulpe est quant à elle, riche en sucres (glucose et fructose) et en acides tartrique et malique (Figure 5).

Figure 5 : composition chimique d'un jus de raisin (Cabanis *et al.*, 1998)

	Teneur (%)
Eau.....	70-80
Oses.....	14-25
Polysaccharides.....	0,3-0,5
Acides organiques.....	0,9-2,7
Polyphénols.....	0,05
Composés azotés.....	0,4-1
Minéraux.....	0,08-0,3

### d. Les pépins

La baie de raisin contient, en temps normal, quatre pépins. Elle peut cependant en contenir moins suite à l'absence ou à l'avortement de certains ovules. Un pépin est composé d'un épiderme enveloppant un albumen et un embryon (Cabanis *et al.*, 1998).

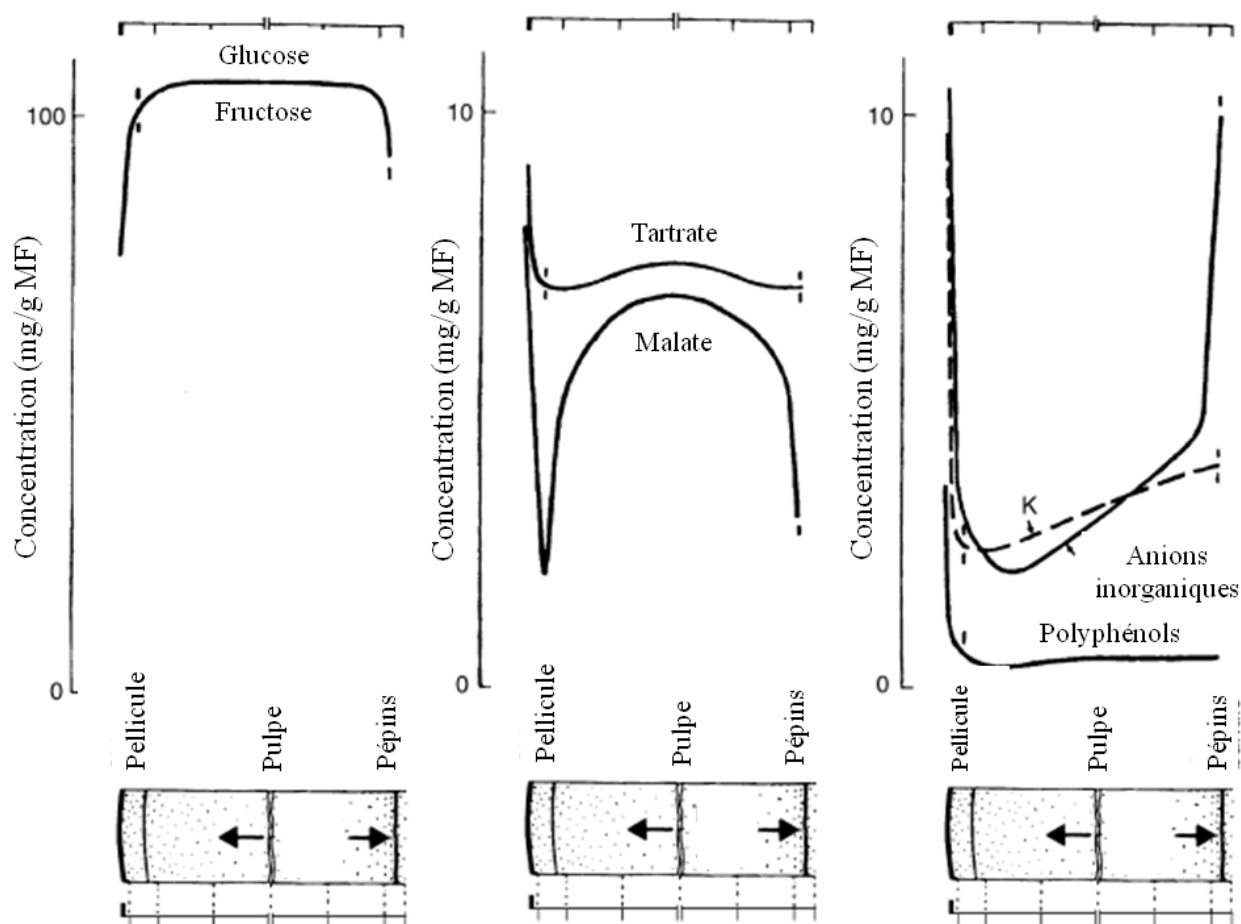
La cuticule du pépin contient principalement des composés phénoliques (tanins), des matières azotées et des phosphates (Figure 6).

Figure 6 : composition chimique d'un pépin (en pourcentage de poids frais) (Cabanis *et al.*, 1998)

Eau.....	25-45
Composés glucidiques.....	34-36
Lipides.....	13-20
Tanins.....	4-10
Composés azotés.....	4-6,5
Minéraux.....	2-4

Voici une représentation schématique de la composition en acides, sucres et polyphénols des différentes structures de la baie de raisin ([Figure 7](#)):

Figure 7 : représentation schématique de la composition en sucres, acides et polyphénols des différentes structures de la baie de raisin. (« Research on berry composition and ripening », 1989)



### 3. La vinification

La vinification est un procédé de transformation du raisin en vin comprenant plusieurs étapes que nous allons présenter dans cette partie. En plus du vin, plusieurs sous-produits sont issus de la vinification. Le vin, fruit de ces plusieurs mois de vinification étant réservé à l'alimentation humaine, c'est la valorisation des sous-produits qui nous intéressera plus particulièrement comme alternative dans la médecine vétérinaire.

#### a. Le foulage

Le foulage est la première étape de la vinification. Il arrive juste après les vendanges, il s'agit de l'écrasement du raisin de façon à rompre la pellicule pour dégager la pulpe et le jus (Gaston, 2016).



### ***b. L'égrappage ou éraflage***

Cette étape vise à séparer les baies des rafles. L'éraflage peut être partiel ou total. Il permet de diminuer le volume de cuverie<sup>4</sup> mais aussi d'augmenter le degré alcoolique et l'acidité du vin. Le foulage et l'éraflage sont souvent réalisés en même temps par un matériel commun (Gaston, 2016).

### ***c. La mise en cuve***

Après foulage et éraflage, la vendange est disposée dans une cuve à fermentation où elle est soumise à plusieurs interventions comme le sulfitage<sup>5</sup>, la correction de l'acidité, l'apport de tanins<sup>6</sup>, etc. (Gaston, 2016).

### ***d. La fermentation alcoolique et la macération***

La fermentation alcoolique permet la transformation des sucres présents dans le jus en éthanol et en dioxyde de carbone.

La macération permet principalement l'extraction des composés phénoliques, des substances minérales, des polysaccharides et des substances azotés à partir des pépins, des pellicules et éventuellement des rafles (Gaston, 2016).

### ***e. L'écoulage et le pressurage***

L'écoulage consiste à transférer le vin, appelé vin de goutte, dans une nouvelle cuve en le séparant des marcs de raisin qui correspondent aux résidus secs.

Le pressurage, consiste à presser ce dernier pour donner les vins de presse, plus riches en extraits divers (Gaston, 2016).

Vins de goutte et vins de presse peuvent être assemblés en fonction des besoins de production.

### ***f. La fermentation malolactique***

La fermentation malolactique est une fermentation qui permet la transformation de l'acide malique responsable d'une acidité importante en acide lactique. Au cours de cette étape, l'acidité diminue et permet au vin de gagner un meilleur profil organoleptique (Gaston, 2016).

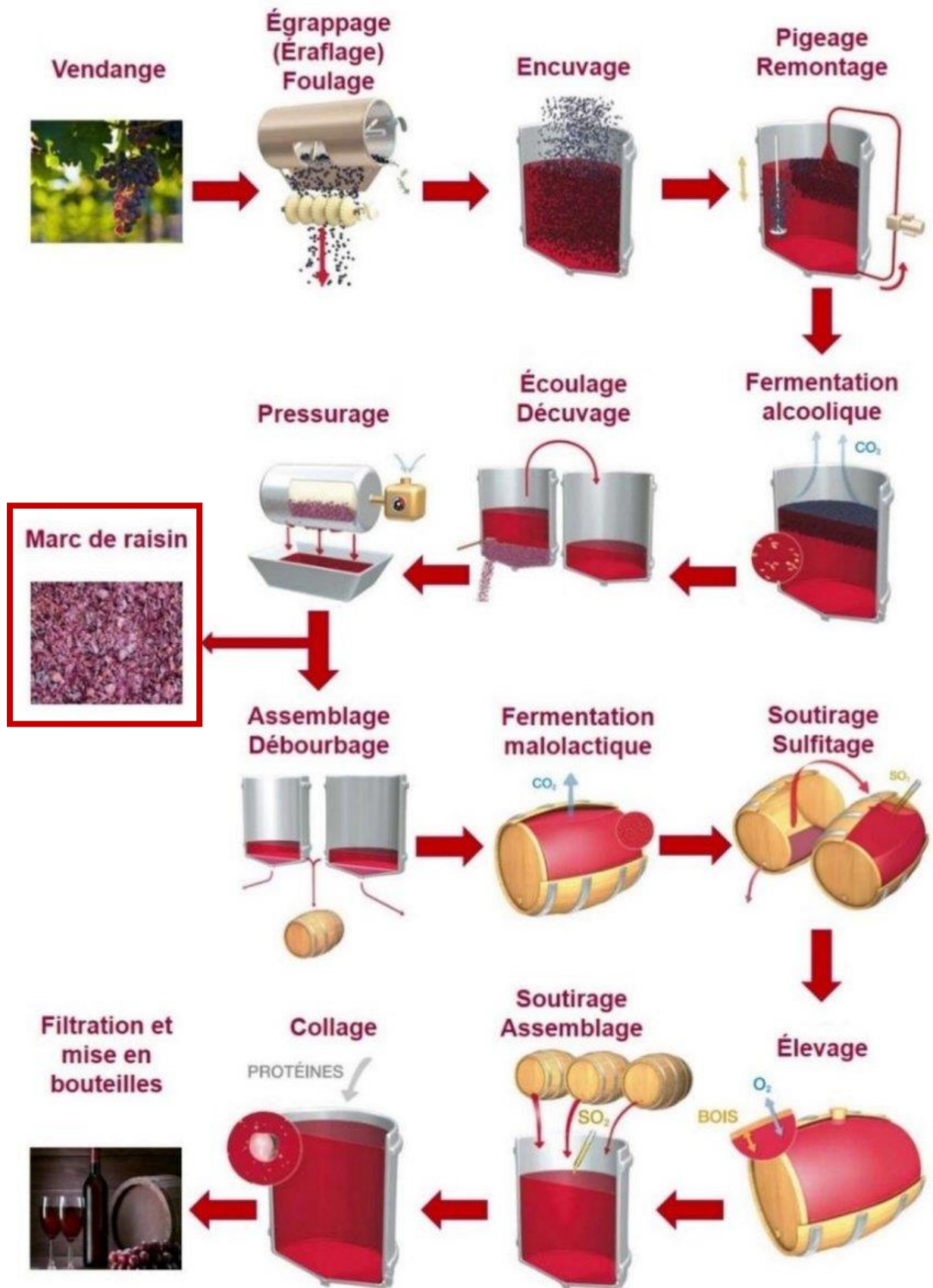
---

<sup>4</sup> Le volume de cuverie correspond au volume de raisin contenu dans l'ensemble des cuves d'une exploitation vinicole

<sup>5</sup> consiste à apporter une quantité d'anhydride sulfureux pour permettre une bonne vinification et favoriser une meilleure conservation

<sup>6</sup> Substances végétales de la famille des polyphénols qui ont la capacité de précipiter les protéines. Ils vont être responsables de la couleur, du caractère et du goût du vin.

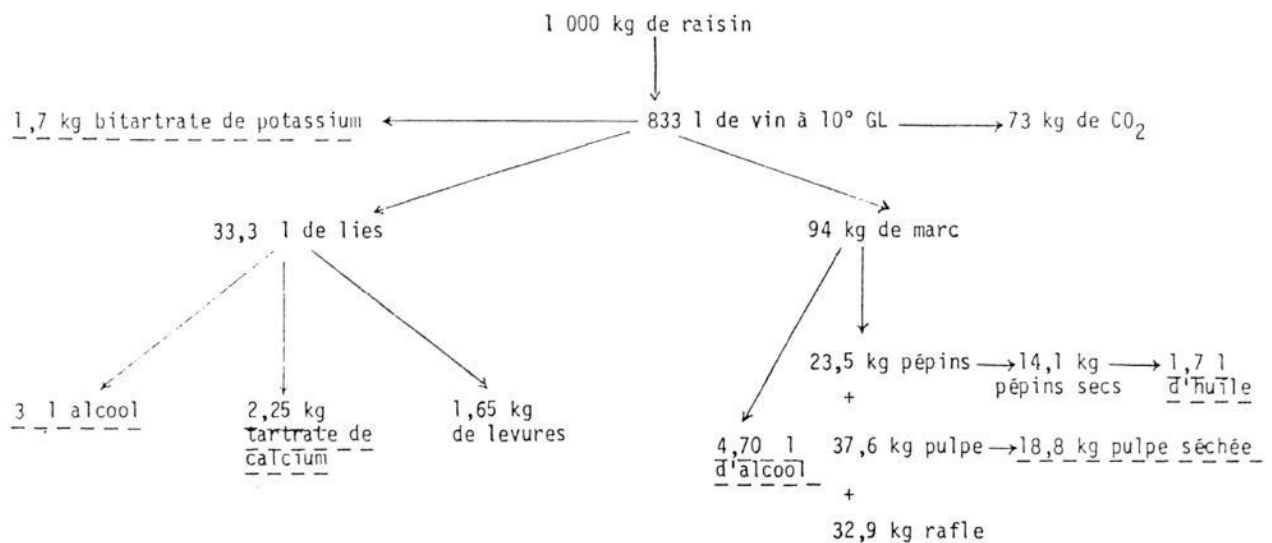
Figure 8: schématisation du procédé de vinification du vin rouge (El Achkar, 2017)



## B. Le marc de raisin : une source de polyphénols

La vinification permet d'obtenir de nombreux sous-produits tels que les marcs de raisin puis les bourbes et les lies de fermentation<sup>7</sup>. Les marcs de raisin (62 % des déchets totaux), correspondant à la partie solide après foulage, égrappage puis pressurage, peuvent représenter de 7 à 23 % du poids des raisins (Figure 9) (Schieber *et al.*, 2001). La composition des marcs varie en fonction des variétés de raisin et du procédé de vinification employé. Nous allons nous intéresser plus particulièrement à l'un de ses constituants : les polyphénols.

**Figure 9 : estimation des quantités des principaux sous-produits obtenus à partir de 1 000 kg de raisin (Montaigne *et al.*, 1986)**



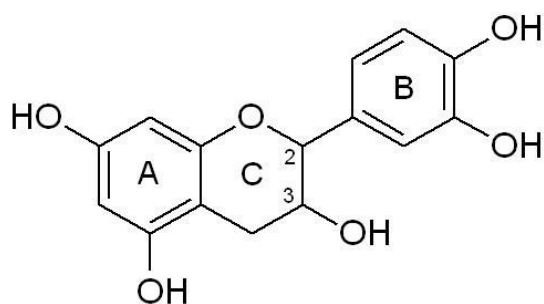
Les polyphénols sont les produits du métabolisme secondaire du règne végétal que l'on retrouve dans les différentes parties de la vigne (sarments, rafles, baies) donc dans le marc de raisin. Ils regroupent un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un cycle benzénique et un ou plusieurs groupes hydroxyles (Escarpa et Gonzalez, 2001). Ils regroupent des molécules simples comme les acides phénols à des composés hautement polymérisés de plus de 30 000 g/mol comme les tanins. Les composés phénoliques peuvent être répartis en deux grands groupes : les flavonoïdes et les non flavonoïdes.

### 1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés comprenant 15 atomes de carbone formant une structure C6-C3-C6 soit deux cycles benzéniques reliés par un pont de trois carbones. Il existe différentes classes de flavonoïdes en fonction du degré d'oxydation de l'hétérocycle central (C) (Figure 10). Dans le marc de raisin, les plus représentés sont les anthocyanes, les flavanols et les flavonols qui ne seront pas développés dans ce travail. En effet la littérature étant conséquente sur ces molécules utilisées comme alternatives à la médecine traditionnelle, nous avons fait le choix de nous concentrer sur les stilbènes et plus précisément le resvératrol.

<sup>7</sup> dépôts restant au fond des cuves après soutirage

Figure 10 : structure de base des flavonoïdes (Coste, 2015)



## 2. Les non flavonoïdes

### a. Les acides phénols et leurs dérivés

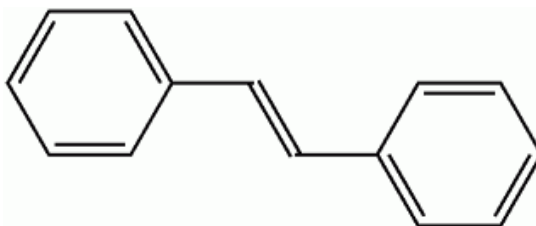
Ils sont représentés essentiellement par des dérivés de l'acide hydroxybenzoïque (acide gallique) et hydroxycinnamique (acide caféique). Pour la même raison que les flavonoïdes, ceux-ci ne seront pas plus développés dans ce manuscrit non plus.

### b. Les stilbènes

Les stilbènes sont des composés polyphénoliques qui ont une structure C6-C2-C6 soit deux cycles benzéniques reliés par un pont éthylène (Figure 11). À partir de ce squelette, il existe de nombreux composés dont la nature varie en fonction de la position des groupements hydroxyles et de la conformation stérique<sup>8</sup>(trans- ou cis-) de la molécule.

Les isomères trans- et cis- du resvératrol et leurs glucosides (trans- et cis-picéïdes) constituent les stilbènes les plus classiquement présents dans le marc de raisin (Kammerer *et al.* 2004).

Figure 11 : structure de base d'un stilbène



<sup>8</sup> Correspond à la configuration géométrique de la molécule en fonction de la position des principaux groupes fonctionnels qui sont capables de tourner autour de la chaîne principale. Si les deux groupes sont situés du même côté on parlera de configuration cis- « ensemble » en latin. Si les deux groupes sont de part et d'autre on parlera de conformation trans- « à travers » en latin.

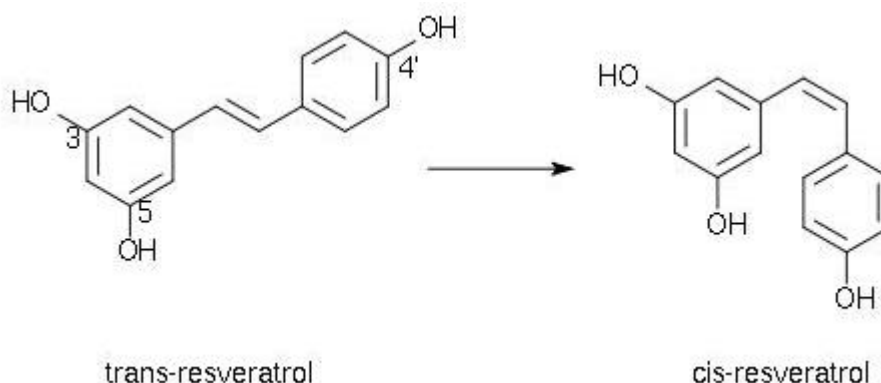
## C. Un stilbène de choix : le resvératrol

### 1. Présentation de la molécule

Comme nous venons de le voir, le resvératrol est un polyphénol de la famille des stilbènes.

Il existe sous deux formes diastéréoisomères<sup>9</sup>, à savoir trans- (E) ou cis- (Z) (Figure 12). La forme trans- est photosensible : une simple exposition à la lumière suffit à transformer de manière irréversible le trans-resvératrol en cis-resvératrol.

Figure 12 : structure du trans- et cis-resvératrol (Wikipédia, 2020)



L'isomère 3,4',5 trihydroxy-trans-stilbène appelé aussi trans-resvératrol est la forme bioactive du resvératrol. C'est donc cette forme de la molécule que nous allons étudier dans le reste de ce document.

### 2. Historique du resvératrol

L'origine de son nom provient d'une plante : l'hellébore blanc (*Veratrum grandiflorum*) (Figure 13) d'où il a été extrait des racines pour la première fois en 1939 par Takaoka (Takaoka, 1939).

En 1963, c'est Nonomura *et al.* qui le décrivent à partir de la renouée du japon (*Polygonum cuspidatum*) (Figure 14) utilisée en médecine traditionnelle chinoise et japonaise sous forme d'infusion pour traiter les inflammations.

C'est ensuite en 1976 qu'il fut mis en évidence dans la peau de raisin et dans le vin rouge en 1992. De là est né le concept du « *French paradox* » (Renaud et de Lorgeril, 1992). En effet la situation de la France est paradoxale dans la mesure où le régime alimentaire des français est riche en graisses saturées mais la mortalité à la suite de maladies cardiovasculaires reste plus faible que dans le reste des pays d'Europe ou qu'aux États-Unis. Renaud et de Lorgeril ont alors mis en évidence un lien entre la consommation de vin et la diminution de la mortalité suite à une maladie cardiovasculaire (Renaud et de Lorgeril, 1992).

<sup>9</sup> Les diastéréoisomères sont des molécules qui ont le même enchaînement d'atomes, mais qui ne sont ni superposables, ni image l'une de l'autre dans un miroir.

Figure 13 : hellébore blanc (Ree, 1999)



Figure 14 : renouée du Japon (Tircis, 2012)

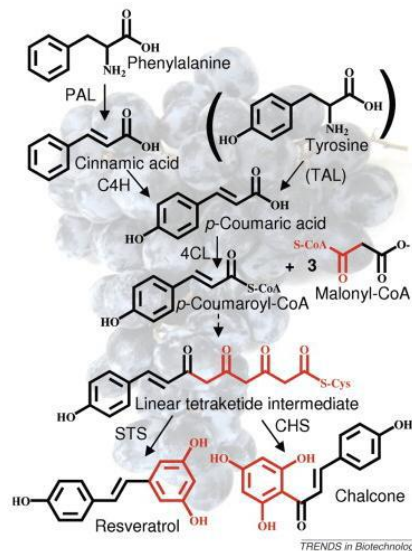


### 3. Sources du resvératrol

Le resvératrol est un polyphénol considéré comme une phytoalexine<sup>10</sup> produite de manière naturelle par plus de 72 espèces différentes (Soleas *et al.*, 1997). Il est synthétisé en réponse à un stress qui peut être d'origine physique (irradiations UV), chimique, biologique (infections par des agents pathogènes, par exemple le champignon *Botrytis cinerea*) ou encore suite à des carences nutritionnelles comme un déficit en eau (Hasan et Bae, 2017).

La plante synthétise le resvératrol grâce à une cascade enzymatique en plusieurs étapes (Figure 15). Premièrement, la synthèse des phénylpropanoïdes et flavonoïdes est réalisée à partir de phénylalanine grâce à la phénylalanine ammonium lyase (PAL). Ensuite l'activation de la stilbène synthase (STS) permet la construction du squelette stilbénique (Jeandet *et al.*, 2002).

Figure 15 : la voie de biosynthèse du resvératrol (Jeandet *et al.*, 2002)



<sup>10</sup> substance chimique produite par les plantes en réponse à un stress comme une agression par des champignons ou des bactéries.



Le trans-resvératrol peut atteindre des concentrations proches de 100 mg/kg de poids frais dans la peau de raisin et de l'ordre de 20 mg/kg dans les pépins pour l'espèce *Vitis riparia* ou chez des hybrides tels que *Vitis monticola x Vitis riparia* (Li *et al.*, 2006).

L'espèce, le cépage<sup>11</sup>, la technique de vinification mais aussi et surtout le climat durant la maturation sont des facteurs qui influencent la concentration des baies et des pépins en trans-resvératrol extractible (Kammerer *et al.*, 2004 ; Li *et al.*, 2006).

Les études concernant la différence de concentration en resvératrol entre la peau et les pépins pour la vigne européenne *Vitis vinifera* sont contradictoires. Pour Li *et al.*, il n'existe aucune différence entre la peau et les pépins (Li *et al.*, 2006). En revanche, une autre équipe a montré que cette concentration était plus élevée dans la peau de la baie que dans les pépins avec des concentrations respectives de l'ordre de 80 et 20 mg/kg de matière sèche (Kammerer *et al.*, 2004).

#### 4. La biodisponibilité du resvératrol

L'absorption du resvératrol se fait, en région intestinale, par diffusion passive ou par liaison avec des transporteurs membranaires de type ABC. Le resvératrol, présentant des caractéristiques lipophiles<sup>12</sup>, a une absorption élevée<sup>13</sup> au sein de l'organisme (Gambini *et al.*, 2015). Cette absorption peut néanmoins varier en fonction de la façon dont il est consommé et du type d'aliment ingéré.

Chez l'homme, le resvératrol est en partie déglycosylé dans la lumière intestinale puis dans les cellules épithéliales de l'intestin par différentes enzymes. Il se retrouve dans le sang essentiellement sous trois formes : libre, monoglucuronide ou monosulfite (Planas *et al.*, 2012). De par sa nature lipophile, le resvératrol se retrouve lié à l'albumine et aux lipoprotéines de basse densité (LDL) pour son transport dans la circulation sanguine. Sa distribution se fait ensuite par le réseau artériel principalement au foie et aux reins où il est métabolisé notamment par des systèmes de détoxification comme le cytochrome P450 (CYP450). Ces métabolites sont rapidement excrétés dans l'urine ou la bile, leur passage dans le sang est donc de courte durée (Gambini *et al.*, 2015). La fraction de polyphénols qui traversent l'intestin grêle sans être absorbés, ainsi que les métabolites conjugués des polyphénols excrétés par le foie *via* la bile, pénètrent dans le côlon et sont transformés en divers métabolites grâce à l'activité enzymatique du microbiote du côlon (Gessner *et al.*, 2017) (Figure 16).

Comme pour beaucoup de polyphénols, le resvératrol a une biodisponibilité faible après ingestion orale chez l'humain (Goldberg *et al.*, 2003) en liaison avec sa faible solubilité dans l'eau (Gambini *et al.*, 2015). En effet sa distribution dans les tissus reste très faible (Gambini *et al.*, 2015). Cependant, malgré sa faible biodisponibilité, le resvératrol présente une efficacité *in vivo* qui peut s'expliquer par l'activité de ses métabolites au sein de l'organisme ou bien par la reconversion des glucuronides en resvératrol dans les organes cibles comme le foie (Gambini *et al.*, 2015).

---

<sup>11</sup> variété de vigne (et de raisin)

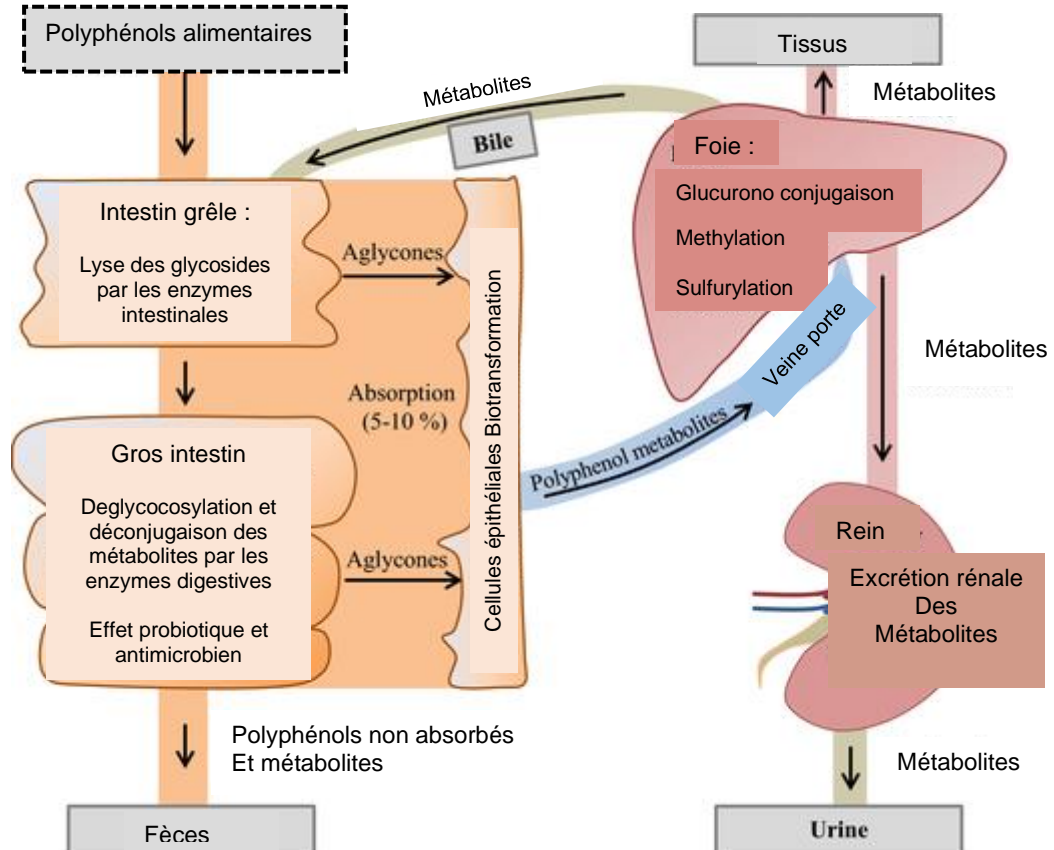
<sup>12</sup> qui a de l'affinité pour les graisses

<sup>13</sup> environ 75 % du resvératrol administré par voie orale ou intraveineuse est absorbé

Pour augmenter le taux de resvératrol circulant, il n'est pas nécessaire d'augmenter la quantité de resvératrol ingérée étant donné la saturation des transporteurs en région intestinale (Vitaglione *et al.*, 2005). Cependant, il pourrait être augmenté artificiellement par l'administration intraveineuse de resvératrol. Cependant, étant donné sa rapidité de métabolisation hépatique, il serait nécessaire de renouveler ces administrations très fréquemment afin d'obtenir un taux circulant élevé permettant à l'organisme de profiter de ses effets biologiques, effets que nous allons détailler par la suite ([Deuxième partie : propriétés du resvératrol](#)) (Gessner *et al.*, 2017).

Contrairement aux animaux monogastriques qui bénéficient d'une littérature abondante, les études sur la biodisponibilité des polyphénols chez les ruminants sont très rares. Aucune étude ne traite de la biodisponibilité et du métabolisme du resvératrol en particulier chez les ruminants. Cependant, pour d'autres polyphénols, des études ont montré qu'ils étaient capables de résister à la fermentation du rumen, pour atteindre l'intestin grêle, principal site d'absorption (Gessner *et al.*, 2017).

**Figure 16 : représentation de l'absorption et du métabolisme des polyphénols chez les monogastriques (Gessner *et al.*, 2017)**





En conclusion, le resvératrol est un stilbène de la famille des polyphénols présents dans de nombreuses plantes et plus principalement dans la vigne *vitis vinifera*. C'est au cours du cycle de développement du raisin, que la synthèse du resvératrol se fait en réponse à divers stress. La concentration en resvératrol varie en fonction des différents cépages de vigne. Elle diffère également entre les différentes parties de la plante (serments, feuilles et baies). Le vin, produit final de la vinification contient du resvératrol. Mais la vinification permet l'obtention de nombreux sous-produits, comme les marcs de raisin qui sont très riches en resvératrol. Malgré une bonne absorption, la diffusion tissulaire et la biodisponibilité de cette molécule reste faible. Cependant une efficacité *in vivo* de cette molécule a été démontrée, c'est pourquoi la valorisation de sous-produits riches en resvératrol constitue une piste intéressante de recherche en médecine vétérinaire.

# Deuxième partie : propriétés du resvératrol

---

Après avoir fait un tour d'horizon sur la synthèse du resvératrol ainsi que sa biodisponibilité et son métabolisme au sein de l'organisme, nous allons nous intéresser dans une seconde partie aux propriétés de cette molécule qui sont répertoriées dans la littérature. Cette littérature montre que les deux principaux rôles du resvératrol sont une action antioxydante et une action anti inflammatoire. C'est pourquoi nous allons présenter dans un premier temps la physiologie du stress oxydatif et de l'inflammation avant de détailler dans un second temps l'implication du resvératrol dans ces deux processus biologiques.

## A. Les aspects généraux de la réponse au stress oxydatif

### 1. Le stress oxydatif

En condition physiologique dans un organisme, il s'opère un équilibre entre des radicaux libres et des molécules antioxydantes. Les radicaux libres sont des molécules contenant du dioxygène à l'origine d'agressions de certains constituants des cellules lorsqu'ils sont en concentration trop importante.

La situation de stress oxydatif résulte donc d'un déséquilibre entre la production de ces radicaux libres aussi appelés espèces réactives à l'oxygène (ERO) et la capacité antioxydante intracellulaire conduisant à une bonne régulation de l'état (oxydé ou réduit) des cellules. Les situations de stress oxydatif peuvent être bénéfiques pour l'organisme agressé tant qu'elles sont maîtrisées. En effet, elles permettent la stimulation de réponses immunitaires, inflammatoires, phagocytaires ou de détoxification. En revanche, lors d'agressions intenses et prolongées de l'organisme, la surproduction d'ERO excède la capacité antioxydante conduisant alors à une situation de stress chronique associée à de nombreuses affections<sup>14</sup> (Delattre *et al.*, 2005).

### 2. Origines et rôles des espèces réactives à l'oxygène (ERO)

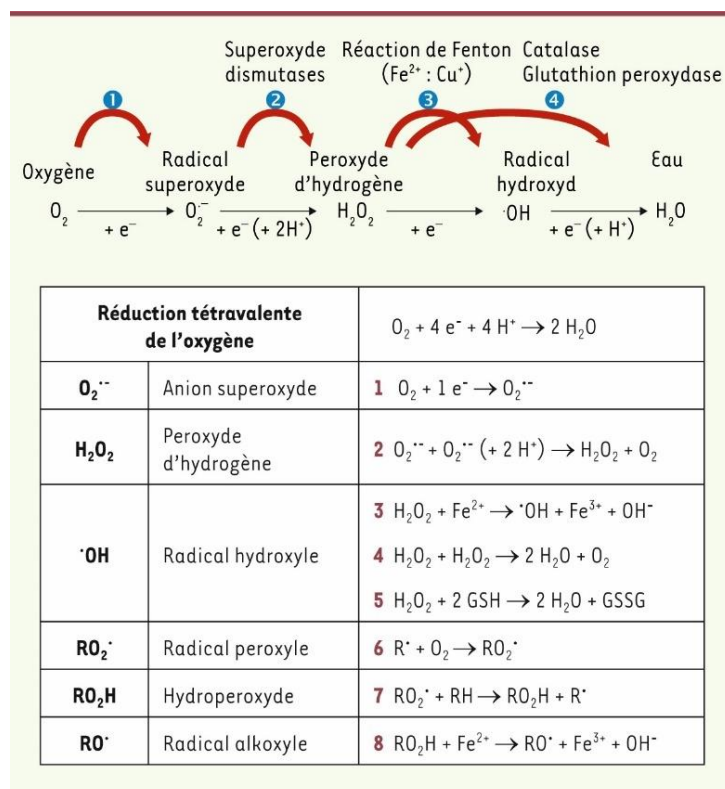
La chaîne respiratoire mitochondriale joue un rôle majeur dans la cellule en lui fournissant une source d'énergie essentielle : les molécules d'adénosine triphosphate (ATP). Au cours de cette production d'ATP, des électrons libres s'échappent et réagissent avec un atome d'oxygène pour donner naissance à des radicaux primaires aussi appelés « espèces réactives de l'oxygène » (ERO) ou « reactive oxygen species » (ROS) en anglais (Migdal et Serres, 2011).

Les ERO sont des atomes, ions ou molécules contenant un ou plusieurs électrons non appariés rendant le composé extrêmement réactif (Figure 17).

---

<sup>14</sup> diabète, cancers, maladies cardiovasculaires, affections articulaires...

Figure 17 : principales espèces réactives de l'oxygène représentées dans le tableau suivant (Migdal et Serres, 2011)



Les ERO primaires, dont le principal est l'anion superoxyde, sont générés soit par réduction incomplète de l'oxygène au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale soit par activation de différents systèmes enzymatiques comme la NADPH oxydase (NOX), la xanthine oxydase ou les enzymes du réticulum endoplasmique (cytochrome P450). Ces réactions se font dans des contextes d'inflammation, d'épisodes infectieux ou d'exposition à des toxiques environnementaux<sup>15</sup> (Gutteridge, 1994). C'est à partir de ces ERO primaires que les ERO secondaires (radical hydroxyle, radical peroxyde) et les espèces non radicalaires (peroxyde d'hydrogène) sont formées.

Les ERO peuvent avoir un rôle physiologique ou au contraire, un effet toxique, en fonction de leur concentration :

- en situation physiologique, les ERO sont générées en faible quantité et sont utiles notamment pour l'adaptation au stress. Plusieurs ERO activent des facteurs de transcription sensibles au stress comme Nrf2 (Zhang et Hannink, 2003). Lors de l'activation de Nrf2, l'expression d'un grand nombre de gènes impliqués dans la cytoprotection<sup>16</sup>, tels que les enzymes antioxydantes, est induite (Kim et al., 2010) ;
- en revanche, si les ERO se retrouvent en trop grande quantité dans l'organisme alors elles deviennent pathologiques en activant des gènes codant pour l'expression de cytokines pro-inflammatoires ou de protéines d'adhésion.

<sup>15</sup> exemple des radicaux hydroxyles hautement réactifs formés à partir du peroxyde d'hydrogène lors de concentrations élevées de métaux comme le fer et le cuivre

<sup>16</sup> processus par lequel les composés chimiques protègent les cellules contre les agents nocifs

### 3. Les cibles des espèces réactives à l'oxygène (ERO)

Les ERO font subir des dommages oxydatifs à plusieurs molécules dont les principales sont l'acide désoxyribonucléique (ADN), les protéines, les lipides membranaires et les lipoprotéines.

L'ADN est une cible privilégiée des ERO. L'attaque de l'ADN entraîne la modification des bases puriques et pyrimidiques ou des cassures au niveau de la double hélice (Badouard, 2006). Si la capacité de réparation de l'ADN est submergée par une accumulation de produits oxydatifs de l'ADN, les ERO ont alors un rôle mutagène potentiel et provoquent des altérations du message génétique à l'origine de la mise place d'un processus de cancérogenèse.

Les protéines sont également impactées par les ERO. L'oxydation des acides aminés provoque la formation de groupements carbonyles qui conduit à la perte d'acides aminés essentiels et à l'agrégation des protéines (Morzel *et al.*, 2006).

Les lipides et principalement les acides gras polyinsaturés (AGPI) sont les cibles des radicaux hydroxyles qui viennent casser les doubles liaisons et former des radicaux peroxydes. Ces réactions aboutissent à une altération de la fluidité membranaire pouvant conduire à la mort cellulaire. De plus les peroxydations des structures membranaires déclenchent la formation de substances pro-inflammatoires (Pré, 1991).

Enfin, les lipoprotéines circulantes peuvent elles aussi être oxydées par une attaque radicalaire et aboutir à la formation de LDL oxydées captées par des récepteurs spécifiques des macrophages. Ces macrophages se transforment petit à petit en cellules spumeuses qui sont retrouvées lors des premières phases de l'athérosclérose. De plus, les LDL oxydées sont immunogènes<sup>17</sup> et les immuns complexes peuvent engendrer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires suite à l'activation de la voie classique du complément (Nakajima *et al.*, 2006).

### 4. La réponse des antioxydants au stress oxydatif

En réponse à l'augmentation des ERO, l'organisme peut se protéger grâce à deux sources d'antioxydant (« *toutes substances qui, présentes à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retardent ou inhibent significativement l'oxydation de ce substrat* » (Bonfont-Rousselot, 2007)).

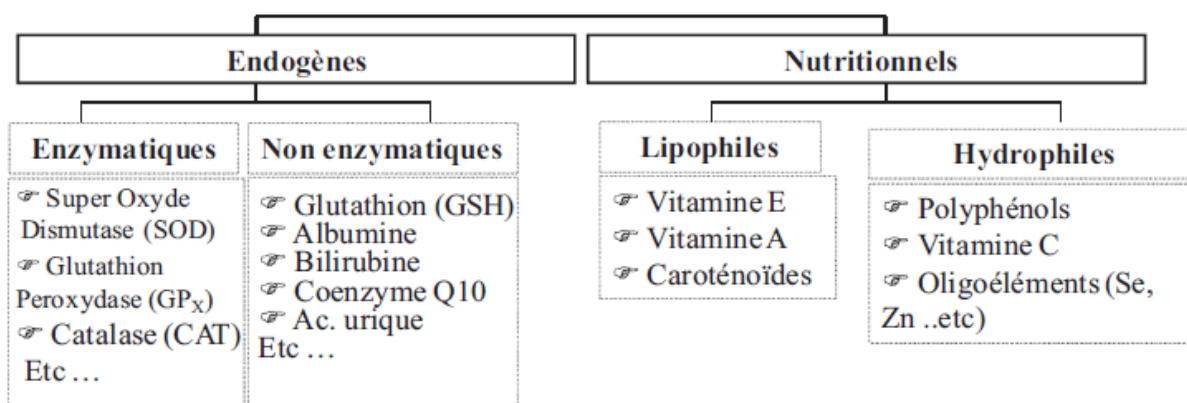
La première source d'antioxydant est endogène, composée d'enzymes (les superoxydes dismutases (SOD), de glutathions peroxydases (GSH px), de protéines (ferritine, transferrine, albumine) ou encore de systèmes de réparation des dommages oxydatifs comme les endonucléases ([Figure 18](#)Figure 18)).

La deuxième source d'antioxydant est exogène et provient de l'alimentation (vitamines A, E, C, polyphénols).

---

<sup>17</sup> capable de provoquer la formation d'anticorps

Figure 18 : différentes sources d'antioxydants pour répondre aux situations de stress oxydant (Durand et al., 2013)



Le stress oxydatif peut être induit par des facteurs alimentaires, tels que les acides gras polyinsaturés ou les acides gras oxydés<sup>18</sup> et une consommation accrue d'antioxydants endogènes, en particulier de vitamine E.

## 5. Le resvératrol en tant qu'antioxydant

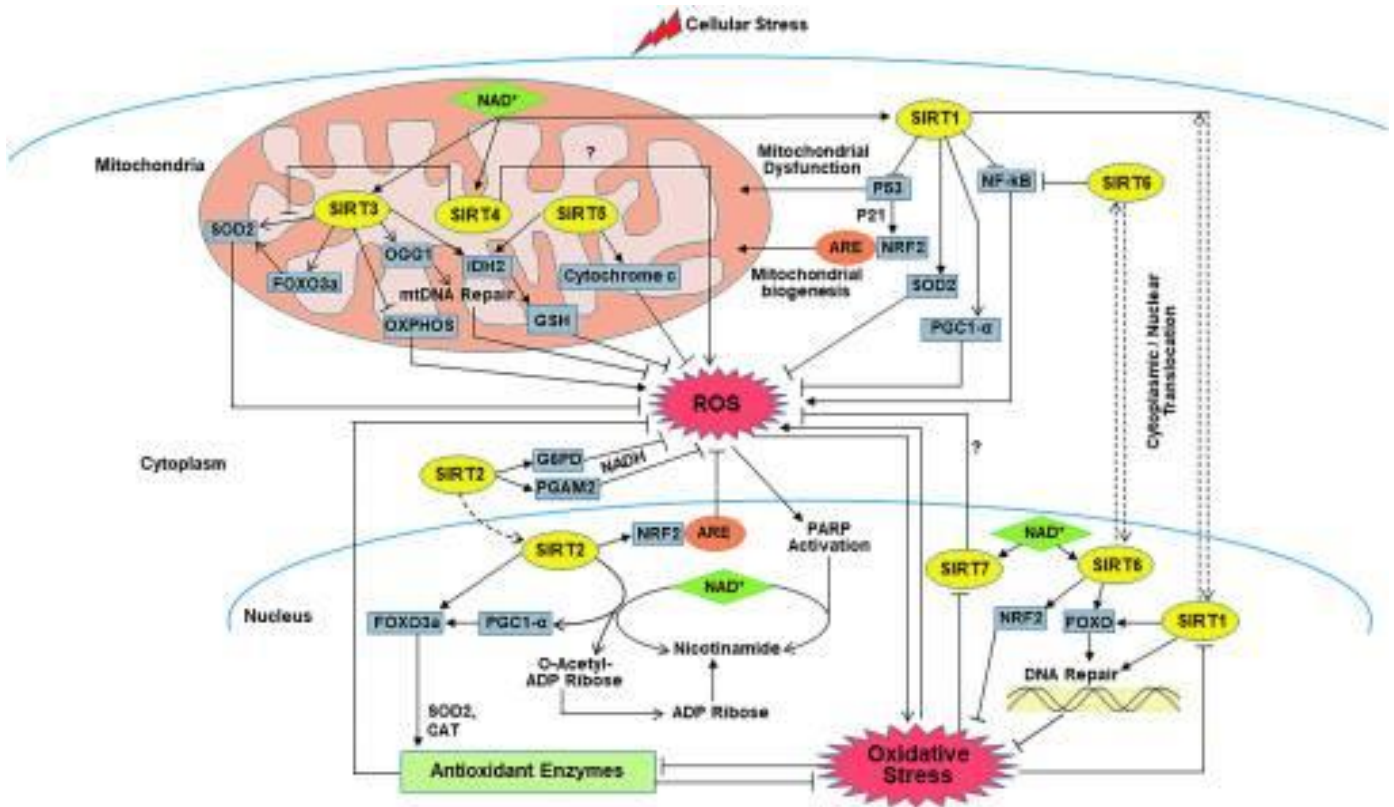
La principale action antioxydante du resvératrol est l'activation de la sirtuine 1 (SIRT1). SIRT1 est une protéine enzymatique qui est impliquée dans la régulation des espèces réactives à l'oxygène (ERO), des enzymes antioxydantes, de la réparation de l'ADN, du dysfonctionnement mitochondrial et du stress oxydatif dans la cellule par le biais de facteurs de transcription clés tels que NRf2, p53, NF-kB, FOXO et PGC-1 (Figure 19) (Singh et al., 2018). Nous ne développerons pas tous ces mécanismes moléculaires au cours de cette thèse mais nous nous limiterons au mécanisme SIRT1 qui est la cible principale du resvératrol et un rôle central dans la régulation du stress oxydatif.

L'activation de SIRT1 permet d'activer l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS), qui engendre une production d'oxyde nitrique vasculaire accrue à partir des cellules endothéliales. Ceci favorise alors la biogenèse mitochondriale, améliore la fonction endothéliale et atténue la mort cellulaire par apoptose<sup>19</sup>.

<sup>18</sup> qui représentent une charge oxydative pour le corps par la formation de produits de peroxydation lipidique

<sup>19</sup> « Mécanisme de mort cellulaire programmée, intervenant pendant le développement de l'embryon et permettant la différenciation des organes définitifs à partir des structures embryonnaires » (Larousse, 2020a)

Figure 19 : illustration schématique des voies de signalisation des sirtuines (Singh *et al.*, 2018)



## B. Les aspects généraux de la réponse anti-inflammatoire

### 1. L'inflammation aigue

L'inflammation est un ensemble de mécanismes de protection par lesquels l'organisme se défend de diverses agressions<sup>20</sup> et répare les tissus lésés. C'est un processus rapide, dynamique et réversible conduisant à sa résolution.

Lors de la première phase de l'inflammation, les cellules inflammatoires résidentes (macrophages tissulaires, mastocytes) sont activées et vont synthétiser des cytokines et chimiokines pro-inflammatoires responsables du recrutement de polynucléaires neutrophiles (PNN). Ces cellules faisant partie du système immunitaire inné vont jouer un rôle dans l'élimination directe du pathogène.

Au niveau moléculaire, le processus inflammatoire est principalement régulé par le nuclear factor-kappa B (NF-κB). Le NF-κB est activé par les ERO, ce qui explique le lien mécanique entre le stress oxydatif et l'inflammation. Il peut également être activé par les virus, les toxines bactériennes, les cytokines pro-inflammatoires et de nombreux autres facteurs de stress. C'est lors de l'activation de NF-κB que les cytokines pro-inflammatoires, les chimiokines, les enzymes inflammatoires et les molécules d'adhésions sont induites (Figure 20) (Vendrame et Klimis-Zacas, 2015).

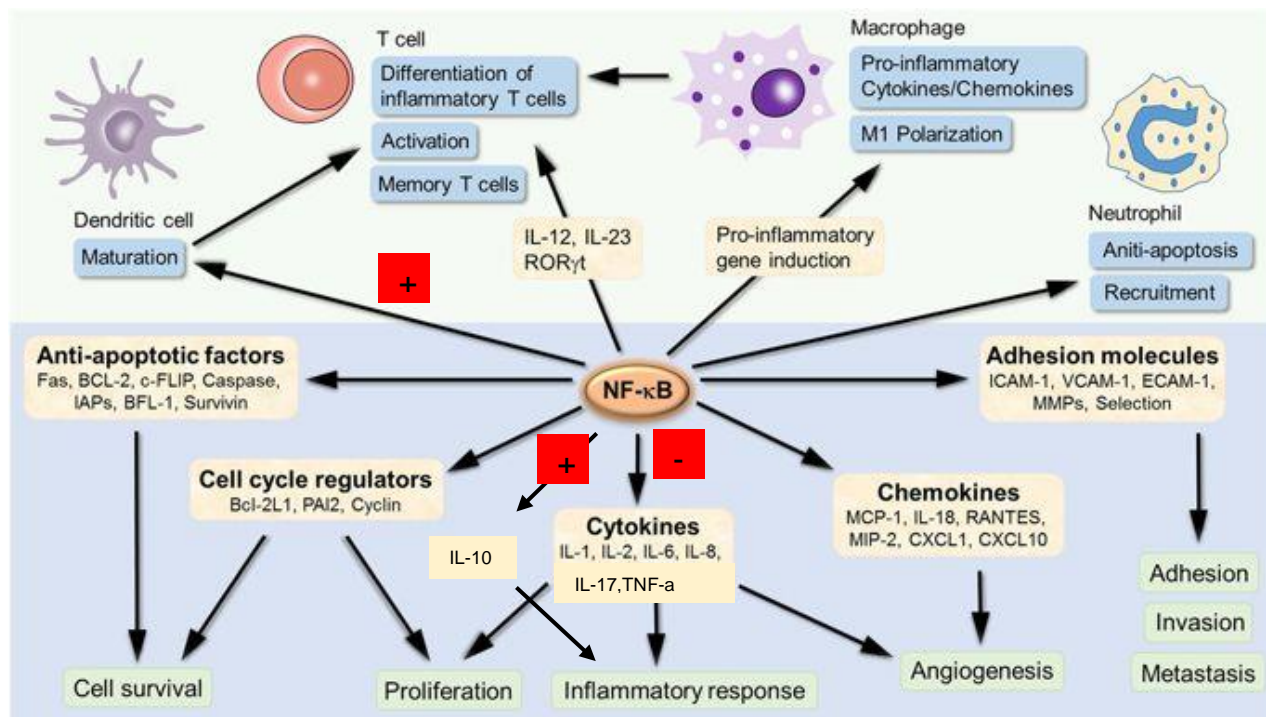
<sup>20</sup> infection par un pathogène, brûlure, allergie...



Une fois l'agression maîtrisée, la réaction inflammatoire est arrêtée. Les macrophages nettoient les débris cellulaires et sécrètent également des cytokines permettant la réparation du tissu par les fibroblastes et les cellules endothéliales.

Des cytokines anti-inflammatoires comme l'interleukine-10 (IL-10) remplacent progressivement les médiateurs de l'inflammation et inhibent leur sécrétion et leurs actions. L'inflammation entre alors en phase de résolution (Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

Figure 20 : schématisation du rôle central NF-κB dans le processus inflammatoire (Liu *et al.*, 2017)



## 2. L'inflammation chronique

L'homéostasie<sup>21</sup> tissulaire est régulée par un équilibre entre recrutement, prolifération, migration et mort des cellules impliquées. Un déséquilibre de cette balance conduit à une réponse inflammatoire soutenue entraînant une inflammation chronique irréversible (Lawrence et Gilroy, 2007). L'inflammation chronique correspond donc à un échec de l'inflammation aiguë et induit de nombreuses affections.

La production de cytokines et chimiokines favorise la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire ce qui peut engendrer une hyperplasie et une destruction du tissu.

<sup>21</sup> « processus de régulation par lequel l'organisme maintient les différentes constantes du milieu intérieur (ensemble des liquides de l'organisme) entre les limites des valeurs normales. » (Larousse, 2020b)

### 3. Les principales cytokines pro-inflammatoires

#### **a. Le Tumor Necrosis Factor (TNF)**

Le TNF est une cytokine produite principalement par les monocytes, macrophages et certains lymphocytes T. Le TNF peut favoriser l'inflammation et la dégradation tissulaire par l'intermédiaire du récepteur 1 (TNFR1) ou avoir un rôle sur les effets homéostatiques locaux tels que la survie cellulaire ou la régénération tissulaire par l'intermédiaire du récepteur 2 (TNFR2).

Une des fonctions pathogéniques principales du TNF est son rôle inflammatoire associé à sa production chronique incontrôlée qui engendre une production de médiateurs pro-inflammatoires comme l'interleukine-6 (IL-6). De plus le TNF favorise la destruction tissulaire à la suite du recrutement et la survie des cellules immunitaires au niveau du site inflammatoire (Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

On retrouve aussi l'implication du TNF dans les maladies cardiovasculaires en induisant l'apoptose des cardiomyocytes et dans la cancérogenèse par son action pro tumorale au sein d'un environnement inflammatoire (Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

#### **b. L'interleukine-6 (IL-6)**

L'IL-6 est une cytokine produite principalement par les cellules stromales et immunitaires. Elle a un rôle important dans la régulation du système immunitaire en modulant l'hématopoïèse et l'accumulation de polynucléaires neutrophiles sur le site infectieux. L'IL-6 intervient également dans la régulation des lymphocytes B et T. Elle permet la différenciation des cellules T naïves en lymphocytes Th17 pro-inflammatoires. Cette cytokine a donc un rôle protecteur dans de nombreuses situations, notamment lors d'infections, mais sa surproduction lors de maladies inflammatoires chroniques est à l'origine de l'évolution vers une chronicité (Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

#### **c. L'interleukine-1 (IL-1)**

L'IL-1 est une cytokine produite principalement par les macrophages, les monocytes et les cellules dendritiques. Cette cytokine est un pyrogène<sup>22</sup> endogène qui permet à l'organisme de se défendre contre des infections en activant les cellules du système immunitaire inné telles que les polynucléaires neutrophiles. Elle agit également sur la différenciation des lymphocytes T en Th17 pro inflammatoires.

L'IL-1 est un facteur pathogénique majeur dans l'auto-inflammation, l'auto-immunité ou les infections. En grande quantité, l'IL-1 est associée aux pathogénèses inflammatoires mais également dans la pathogénèse des maladies cardiaques (Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

#### **d. L'interleukine-17 (IL-17)**

L'IL-17 est une cytokine pro-inflammatoire produite principalement par les lymphocytes Th17. Elle intervient dans la défense de l'hôte contre les infections bactériennes extracellulaires et fongiques. Sa synergie avec d'autres cytokines favorise l'activation des polynucléaires neutrophiles. L'IL-17 va également stimuler la production des métalloprotéases matricielles impliquées dans la destruction tissulaire. Cette cytokine intervient donc dans la destruction tissulaire des maladies inflammatoires (Noack et Kolopp-Sarda, 2018).

---

<sup>22</sup> « se dit d'une substance qui provoque la fièvre » (Larousse, 2020c)



## 4. Le resvératrol en tant qu'anti-inflammatoire

Le resvératrol est un anti-inflammatoire à différents niveaux. Il diminue la production de cytokines pro-inflammatoires et est un inhibiteur de la fonction cyclooxygénase (COX), ce qui inhibe la synthèse de prostaglandines donc limite l'inflammation et la douleur (Das et Das, 2007).

Le resvératrol est un composant actif inhibant la COX-1 mais aussi la transcription de COX-2 par une régulation négative combinée à d'autres voies (Das et Das, 2007). Le resvératrol est également décrit comme inhibiteur de l'activité des lipooxygénases (LOX) qui produisent d'autres signaux inflammatoires (Aggarwal *et al.*, 2006).

Une étude a démontré que le resvératrol était capable de prévenir l'inflammation et le stress oxydatif en activant la signalisation Nrf2 et SIRT1 (Kim *et al.*, 2018). L'activation de ces deux voies, par le biais de la voie NF- $\kappa$ B, permet un rétrocontrôle négatif sur la production des cytokines pro-inflammatoires notamment IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  (Kim *et al.*, 2018). De plus une activation par le resvératrol a été observée sur les marqueurs de l'inflammation aigüe comme la protéine anti-inflammatoire IL-10 (Kim *et al.*, 2018).

Dans des modèles d'inflammation chronique chez des rongeurs, le resvératrol administré par voie orale est capable d'avoir un impact sur la diminution des cytokines inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  et TGF- $\beta$ 1) (Sánchez-Fidalgo *et al.*, 2010 ; Rahal *et al.*, 2012). D'autres auteurs ont rapporté des conclusions semblables sur une inflammation, cette fois-ci aigüe, de l'iléon chez des souris. En plus de la diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires, ils ont mis en évidence une augmentation significative du nombre de cellules T régulatrices mais aussi des cytokines anti-inflammatoires IL-10 dans l'iléon, les nœuds lymphatiques mésentériques et la rate (Bereswill *et al.*, 2010).

## C. Applications du pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire

### 1. Prévention des maladies cardiovasculaires

De nombreuses études ont démontré l'importance du stress oxydatif, de l'inflammation et des lésions endothéliales dans les maladies cardiovasculaires (Banez *et al.*, 2020). Le resvératrol est capable d'agir au niveau cardiovasculaire en stimulant la production endothéliale d'oxyde nitrique (NO) tout en en prévenant l'agrégation plaquettaire mais aussi en réduisant le stress oxydatif et l'inflammation (Li *et al.*, 2012).

#### *a. Le resvératrol et les fonctions vasculaires*

Le resvératrol a montré un intérêt lors d'affections aussi bien aiguës que chroniques sur le système vasculaire. Il a été démontré que les composés phénoliques dont le resvératrol amélioraient la fonction endothéliale en favorisant la vasodilatation de l'artère brachiale chez des patients atteints de maladie coronarienne (Lekakis *et al.*, 2005).

Des traitements de plus longue durée réalisés sur des rats en hypertension artérielle avec une supplémentation alimentaire en resvératrol se sont montrés concluants en stimulant une relaxation de l'endothélium des anneaux aortiques (Rush *et al.*, 2007). Cette vasodilatation endothéliale de l'aorte a également été mise en évidence dans une étude utilisant un modèle de rat initialement sain (Soylemez *et al.*, 2009).

L'effet vasoprotecteur du resvératrol lui est conféré grâce au rétrocontrôle positif qu'il exerce sur l'oxyde nitrique synthase endothéliale (eNOS) qui permet une production accrue de NO vasculaire à partir des cellules endothéliales (Wallerath et al., 2002). A cela, s'ajoute un rôle inhibiteur de molécules vasoconstrictrices telles que l'angiotensine-II (AngII) (Liu et al., 2005).

Le resvératrol a également montré un intérêt dans la prévention de l'athérosclérose<sup>23</sup>. Des études ont été réalisées sur différents modèles animaux (lapins, souris, porc) à plus ou moins long terme à diverses posologies (Azorín-Ortuño *et al.*, 2012a ; Matos *et al.*, 2012 ; Berbée *et al.*, 2013). Ces trois études ont mis en évidence le rôle protecteur du resvératrol contre l'athérosclérose en permettant une amélioration de la fonction vasculaire.

L'athérosclérose et la dysfonction vasculaire sont toutes deux associées à une augmentation de la pression artérielle. Le resvératrol, par son rôle antioxydant en inhibant la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydases (NOX) améliore l'hypertension. En effet, la NADPH oxydase est responsable de l'augmentation de la pression artérielle en présence d'autres facteurs prohypertenseurs comme l'angiotensine II (AngII) (Yousefian *et al.*, 2019). L'intérêt hypotenseur du resvératrol a également été démontré dans une étude sur des rats hypertendus (Dolinsky *et al.*, 2013).

Néanmoins d'après une étude, il apparaît qu'une dose minimale de 10 mg/kg pendant un mois est nécessaire pour abaisser la pression artérielle dans la plupart des modèles animaux (Dolinsky et Dyck, 2011).

#### ***b. Le resvératrol et l'hypertrophie cardiaque***

L'hypertrophie cardiaque est une hypertrophie compensatoire du cœur en réponse à un stress tel que l'hypertension. Des études ont montré dans des modèles de rats en hypertension que le traitement à base de resvératrol s'était avéré bénéfique pour prévenir le développement d'une hypertrophie concentrique<sup>24</sup> (Thandapilly *et al.*, 2010). Dans cette étude, l'hypertrophie concentrique ainsi que le dysfonctionnement systolique et diastolique du ventricule gauche des rats hypertendus ont été améliorés significativement ; en revanche la pression artérielle n'a pas été abaissée.

Une autre étude a montré l'intérêt du resvératrol dans la prévention de l'hypertrophie cardiaque grâce à son action d'inhibition de la synthèse de molécules prohypertrophiques comme par exemple la rapamycine ou la kinase p70S6 qui contribuent à l'hypertrophie du ventricule gauche (Dolinsky *et al.*, 2009).

#### ***c. Le resvératrol et les lésions d'ischémie – reperfusion***

Le stress oxydatif provoque des lésions d'ischémie<sup>25</sup>. Il a ainsi été démontré que le resvératrol protégeait la fonction cardiaque en inhibant la production d'ERO tout en activant la synthèse de molécules antioxydantes durant les processus d'ischémie - reperfusion<sup>26</sup> (Goh *et al.*, 2007).

---

<sup>23</sup> Correspond à une perte d'élasticité des artères.

<sup>24</sup> L'hypertrophie de type concentrique induit un rétrécissement de la cavité ventriculaire.

<sup>25</sup> Ischémie: « diminution ou arrêt de la circulation artérielle dans une région plus ou moins étendue d'un organe ou d'un tissu » (Larousse, 2020d)

<sup>26</sup> Correspond à la reprise de la circulation artérielle au sein de l'organe ou du tissu ayant subi l'ischémie.

La complémentation alimentaire en resvératrol dans des modèles animaux a montré un intérêt dans la protection du myocarde face à des lésions d'ischémie - reperfusion notamment grâce à son action anti-inflammatoire. Une diminution de la fibrose du myocarde a également été observée dans cette étude (Dong *et al.*, 2015), tout comme l'amélioration de la perfusion du myocarde sur un modèle porcin (Robich *et al.*, 2010).

En ce qui concerne l'angiogenèse<sup>27</sup>, la littérature est moins consensuelle. Certains auteurs ont mis en évidence un rôle anti-angiogénique du resvératrol notamment dans l'inhibition de la cancérogenèse. Or il est à noter que dans cette étude, les doses et la durée d'administration étaient variables. Des doses supérieures à 30 mg/kg inhiberaient ainsi l'angiogenèse alors que des doses de 5 à 10 mg/kg seraient pro-angiogéniques (Dolinsky et Dyck, 2011).

#### ***d. Le resvératrol et l'insuffisance cardiaque***

L'insuffisance cardiaque survient à la suite de diverses affections cardiaques comme l'infarctus du myocarde, l'hypertension ou encore la cardiomyopathie dilatée idiopathique<sup>28</sup>.

Le stress oxydatif est impliqué dans la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque congestive<sup>29</sup> (Seddon *et al.*, 2007), il semble donc que le resvératrol soit bénéfique dans ce contexte (Thandapilly *et al.*, 2010).

Enfin, une étude a montré que grâce à de multiples cibles, l'utilisation du resvératrol pouvait être intéressante dans la prévention de l'insuffisance cardiaque qui fait suite à une hypertension (Rimbaud *et al.*, 2011).

## **2. Prévention de la cancérogenèse**

La cancérogenèse correspond à un processus dynamique, comprenant de multiples étapes, qui peut durer de quelques mois à plusieurs années. Durant cette période, une accumulation de plusieurs événements rares et une sélection progressive de cellules de plus en plus altérées est observée.

Une étude a démontré qu'un grand nombre de cibles du resvératrol faisait de lui un potentiel agent chimio préventif majeur (Park et Pezzuto, 2015). Les cibles intracellulaires de ce polyphénol affectent principalement la croissance cellulaire, l'inflammation, l'apoptose, l'angiogenèse ainsi que l'invasion métastatique.

---

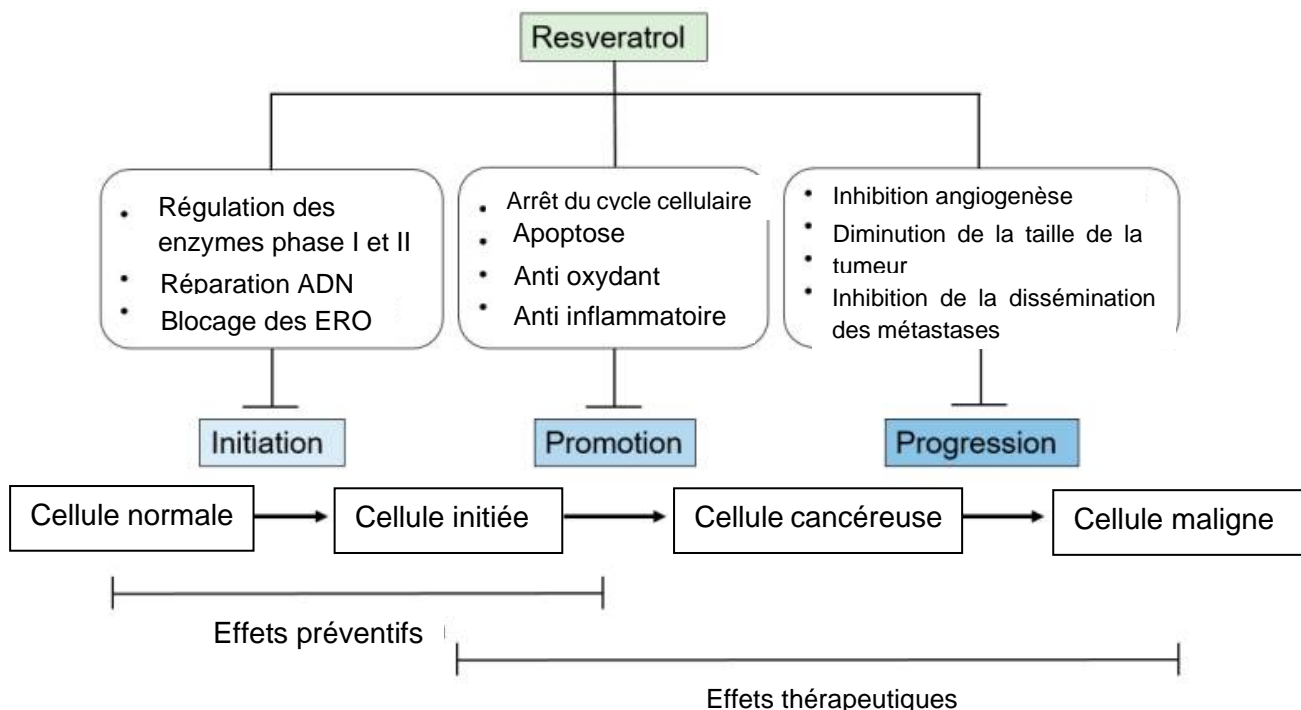
<sup>27</sup> Angiogenèse : « Développement de vaisseaux capillaires à partir de capillaires préexistants. (Ce processus intervient notamment dans la cicatrisation mais pourrait jouer un rôle dans la formation de cancers.) » (Larousse, 2020d)

<sup>28</sup> Idiopathique : « Se dit d'une affection qui est définie en elle-même et n'est ni la conséquence ni la complication d'une autre. » (Larousse, 2020d)

<sup>29</sup> Insuffisance cardiaque congestive : « Incapacité du cœur à pomper suffisamment de sang pour oxygéner correctement l'ensemble des organes. » (Vidal, 2020)

Le modèle <sup>30</sup> expérimental de cancérogenèse proposé en 1948 par Béremlum et Shubik étant applicable à la plupart des cancers, nous allons étudier les actions du resvératrol au cours de ces trois grandes étapes que sont l'initiation, la promotion et la progression du processus cancéreux (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**Figure 24).

Figure 21 : action du resvératrol au cours des étapes de la cancérogenèse



#### a. Le resvératrol au cours de l'initiation

Cette étape correspond à l'altération, par des mutations, du génome<sup>31</sup> d'une cellule normale. Il y a accumulation d'anomalies génétiques touchant des gènes (proto-oncogènes) impliqués dans le maintien de l'intégrité et des caractéristiques propres à la cellule. L'initiation est un phénomène rapide et irréversible : la cellule initiée devient immortelle et insensible aux signaux extérieurs (Gaston, 2016).

Le stress oxydatif et l'inflammation chronique ont tous les deux un rôle important dans l'initiation de la cancérogenèse (Khansari *et al.*, 2009). En effet, l'inflammation chronique induit un stress oxydatif et réduit la capacité antioxydante des cellules. La surproduction d'ERO réagissant avec les acides gras et les protéines membranaires altère les propriétés physiologiques des membranes. De plus la présence d'ERO entraîne des mutations et des lésions de l'ADN (Barzilai et Yamamoto, 2004).

<sup>30</sup> Toutes les cellules qui constituent une tumeur sont, au départ, issues d'une et unique cellule qui s'est dérégulée

<sup>31</sup> Génome : « Ensemble du matériel génétique, c'est-à-dire des molécules d'ADN, d'une cellule » (Larousse, 2020e)

Grâce à son rôle antioxydant<sup>32</sup>, le resvératrol inhibe les événements liés à l'initiation des tumeurs (Leonard *et al.*, 2003). En plus de ce rôle d'antioxydant, le resvératrol posséderait également des propriétés antimutagène (Attia, 2012).

Enfin, le resvératrol régule l'activité et l'expression de certaines enzymes du cytochrome P450 (Ko *et al.*, 2017) mais aussi d'enzymes détoxifiantes de phase II (Wu *et al.*, 2006). Ceci permet de prévenir l'irréversibilité de l'initiation en transformant les molécules cancérigènes en produits moins toxiques et solubles (Guengerich, 2000).

### ***b. Le resvératrol au cours de la promotion***

La promotion est une étape du processus tumoral aboutissant à une dérégulation du cycle cellulaire et à une perte des mécanismes de réparation des mutations. Les cellules initiées se multiplient alors de manière autonome et forment des lésions précancéreuses (Gaston, 2016).

Il a ainsi été montré que le resvératrol exerçait une activité antiproliférative en induisant l'apoptose. Il permet également l'arrêt des cycles cellulaires en phase G1, qui est un processus irréversible et qui aboutit à l'apoptose donc à la mort des cellules cancéreuses (Ahmad *et al.*, 2001).

L'apoptose est un mécanisme physiologique génétiquement programmé pour éliminer les cellules endommagées ou anormales. Elle est également importante dans la régulation de la croissance physiologique et permet le maintien de l'homéostasie tissulaire (Ko *et al.*, 2017).

La protéine p53 est une protéine qui intervient dans la régulation de l'apoptose en activant les gènes pro-apoptotiques (Bax) et en inhibant des gènes anti-apoptotiques (Bcl-2). Le resvératrol est capable d'activer le facteur p53, donc l'apoptose, dans différentes cellules cancéreuses (Hsieh *et al.*, 2011).

Le resvératrol peut aussi inhiber directement la synthèse d'ADN en diminuant l'activité de la ribonucléotide réductase et l'ADN polymérase (Fontecave *et al.*, 1998).

Enfin, il existe une autre voie conduisant à la mort cellulaire qui peut être activée par le resvératrol : celle des sphingomyélines. Cette voie est une réponse à divers stress environnementaux comme les UV, les radiations, le stress oxydatif, certaines cytokines (TNF- $\alpha$  et IL-1 $\beta$ ) ou encore des chimiothérapies dont le céramide est le messager secondaire. En effet le resvératrol est associé, avec un effet dose dépendant, à une augmentation de la synthèse *de novo* de céramide qui provoque l'apoptose (Gaston, 2016).

L'inflammation des tissus apparaît comme étant un facteur significatif impliqué dans les mutations épigénétiques<sup>33</sup> intervenant au stade de l'initiation et de la progression du développement du cancer en induisant des dommages oxydatifs et en favorisant la croissance cellulaire.

La cyclooxygénase-2 (Cox-2) est l'enzyme catalysant la conversion d'acide arachidonique en prostaglandines. Ce phénomène apparaît dans de nombreuses cellules suite à l'action de médiateurs de l'inflammation et de divers stimuli tels que les oncogènes, les facteurs promoteurs de tumeurs ou les facteurs de croissance. Les prostaglandines peuvent stimuler la croissance tumorale, l'angiogenèse et supprimer l'apoptose. Des expressions aberrantes de Cox-2 sont retrouvées dans

---

<sup>32</sup> piège des ERO et protection contre la peroxydation lipidique des membranes

<sup>33</sup> Mutations réversibles

de nombreux cancers tels que le cancer du côlon, de la prostate, du foie, du pancréas, du poumon et de la peau, ce qui témoigne de l'importance de cette enzyme dans le processus de cancérogenèse (Lastra et Villegas, 2005). Lors de la conversion de l'acide arachidonique en prostaglandines par la Cox-2, la production d'ERO est à l'origine de dommages oxydatifs directs sur l'ADN (Nikolic et van Breemen, 2001).

Le resvératrol, d'une part, inhibe directement l'activité de la Cox-2 et, d'autre part, inhibe son expression dans les cellules de peau de souris (Kundu *et al.*, 2006).

### ***c. Le resvératrol au cours de la progression***

C'est au cours de cette étape du processus tumoral que les lésions précancéreuses se transforment en tumeurs. Les cellules tumorales évoluent de manières instables sur le plan génétique et phénotypique. Ces tumeurs peuvent causer une compression des organes voisins, un envahissement ou une destruction des tissus adjacents entraînant des perturbations physiologiques. Des mécanismes de néoangiogenèse<sup>34</sup> seront mis en place pour assurer l'irrigation sanguine et la croissance des cellules tumorales. Pendant l'angiogenèse, les cellules endothéliales peuvent être stimulées par divers facteurs de croissance comme le facteur de croissance des fibroblastes (FGF) et le VEGF. Une étude a ainsi montré que le resvératrol agissait comme un inhibiteur de l'angiogenèse lorsqu'il est administré par voie orale notamment en intervenant sur la voie de signalisation de FGF et de VEGF (Bråkenhielm *et al.*, 2001).

L'invasion métastatique est le dernier stade et correspond à la migration des cellules tumorales hors de leur localisation initiale *via* la circulation sanguine ou lymphatique.

Le blocage de l'angiogenèse par le resvératrol entraîne une réduction de l'apport de nutriments et d'oxygène et, par conséquent, une diminution de la taille de la tumeur et une inhibition de la dissémination des métastases.

## **3. Prévention du diabète et de ses complications**

Le diabète est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie. Cette maladie s'explique par un défaut de sécrétion et/ou d'action de l'insuline. Le resvératrol se montre prometteur en tant que traitement seul ou combiné aux traitements antidiabétiques actuels de cette affection (Öztürk *et al.*, 2017).

Le diabète peut avoir des conséquences sur plusieurs organes. Nous allons voir que le resvératrol a son rôle à jouer dans le traitement de ces lésions secondaires.

### ***a. Resvératrol et complications vasculaires liées au diabète***

Une étude a démontré que le resvératrol avait une action bénéfique sur les vasculopathies liées au diabète. En effet après avoir reçu un régime à base de resvératrol, les rats diabétiques ont présenté une diminution de l'épaississement des parois vasculaires, les dépôts de collagène dans l'aorte ont été également diminués et la perméabilité vasculaire a été normalisée dans l'aorte, la rétine, les reins et la barrière hémato-encéphalique (Jing *et al.*, 2010).

---

<sup>34</sup> Angiogenèse ne se rapportant qu'au cancer

### ***b. Resvératrol et complications cardiaques liées au diabète***

La cardiomyopathie diabétique se caractérise par une hypertrophie du ventricule gauche, une dysfonction diastolique de ce ventricule et/ou une dysfonction systolique du ventricule gauche. Le diabète accélère également l'apparition d'insuffisance cardiaque (Lugat *et al.*, 2018). Grâce à différentes voie de signalisation telle que celle impliquant sirtuine 1 (SIRT1), le resvératrol atténue l'apoptose des cardiomyocytes et permet d'améliorer la fonction cardiaque d'individus diabétiques en réduisant l'hypertrophie (Wang *et al.*, 2014).

### ***c. Resvératrol et complications rénales liées au diabète***

La néphropathie diabétique est l'une des complications les plus graves du diabète et aboutit le plus fréquemment à une insuffisance rénale terminale (Kitada *et al.*, 2010). Plusieurs études ont montré que le resvératrol était capable d'améliorer cette néphropathie dans plusieurs modèles animaux atteints de diabète. Les effets antioxydant et anti-inflammatoire ont permis de normaliser la protéinurie, la clairance de l'urée et la créatinine qui étaient augmentées chez les rats diabétiques (Sharma *et al.*, 2006 ; Palsamy et Subramanian, 2011). Le traitement au resvératrol par voie orale a amélioré le fonctionnement des enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase (SOD) dans les reins. Les facteurs représentant la fonction rénale (créatinine plasmatique et azote uréique sanguin) ont également été normalisés (Chang *et al.*, 2011).

En plus des effets antioxydants, le resvératrol possède d'autres propriétés qui améliorent les lésions rénales induites par le diabète en activant les voies de signalisation de l'adénosine monophosphate kinase (AMPK) ou SIRT1 (Ding *et al.*, 2010 ; Wu *et al.*, 2012). Enfin, l'hypertrophie rénale induite par le diabète est également contrôlée par le resvératrol *via* la voie TGF- $\beta$  (Chen *et al.*, 2011a).

### ***d. Resvératrol et complications hépatiques liées au diabète***

L'hyperglycémie engendre des complications hépatiques, c'est pourquoi une étude s'est intéressée à l'intérêt du resvératrol dans la gestion de ces complications. Cette étude a permis de mettre en avant le rôle antioxydant du resvératrol dans la protection structurelle des hépatocytes sans affecter leurs fonctions. Avec une complémentation en resvératrol à une dose de 5 mg/kg pendant 30 jours, une diminution significative des cytokines hépatiques pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, NF $\kappa$ B) a été observée (Palsamy *et al.*, 2010). Une autre étude nuance cependant ces résultats concernant les paramètres inflammatoires. En effet, dans cette autre étude, les auteurs n'observent une diminution significative que pour IL-1 $\beta$  chez des rats diabétiques complétement en resvératrol à une dose de 20 mg/kg durant dix semaines (Szkudelska *et al.*, 2020). Mais ces deux études s'accordent sur la capacité anti-inflammatoire du resvératrol dans le foie chez des sujets diabétiques.

Une diminution des teneurs en hydroperoxydes, protéines carbonyles et peroxydes lipidiques hépatiques ont été également mis en avant dans la première étude. Les enzymes liées à la fonction hépatique (ALAT, ASAT, PAL, gamma GT) et les niveaux accrus de bilirubine dans le sérum ont aussi été normalisés (Palsamy *et al.*, 2010). Le resvératrol a aussi normalisé bon nombre d'enzymes clés du métabolisme des glucides dans le foie permettant notamment d'augmenter le glycogène hépatique (Palsamy et Subramanian, 2009).

Enfin, dans une autre étude, le resvératrol s'est montré bénéfique pour le maintien de l'équilibre du métabolisme énergétique grâce à la voie de signalisation AMPK et SIRT1 hépatique dans un modèle de rats diabétiques (Chen *et al.*, 2011b).

#### ***e. Resvératrol et complications pancréatiques liées au diabète***

L'exposition chronique des cellules  $\beta$  du pancréas à une hyperglycémie provoque un dysfonctionnement de ces cellules. Une étude a montré que l'administration par voie orale de resvératrol chez des rats permettait de protéger les cellules  $\beta$  des réactions d'oxydation tout en conservant leurs fonctions et leur intégrité structurale. En effet l'hyperglycémie a été atténuée en améliorant la sécrétion d'insuline et en rétablissant le pouvoir antioxydant dans les cellules bêta-pancréatiques des rats diabétiques (Palsamy et Subramanian, 2010).

#### ***f. Resvératrol et complications sur la rate liées au diabète***

Le traitement au resvératrol de rats diabétiques a permis de mettre en avant son pouvoir antioxydant en diminuant la teneur en anions superoxydes et en protéines carbonyles dans la rate. Cependant il s'est montré pro-inflammatoire en augmentant la quantité d'IL-6 et de NF-kB (Chang *et al.*, 2012).

#### ***g. Resvératrol et complications sur le système reproducteur liées au diabète***

Chez les rats diabétiques, il est reconnu que le diabète est associé à une augmentation du nombre de sujets atteints de dysfonction érectile. Une étude a ainsi montré que l'administration de resvératrol activait l'expression de SIRT 1 et restaurait la fonction érectile. Dans cette même étude, d'autres biomarqueurs dérégulés par le diabète dans les corps caverneux ont également été normalisés (Yu *et al.*, 2013).

#### ***h. Resvératrol et complications du développement embryonnaire liées au diabète***

Le diabète peut induire des altérations de l'expression de certains gènes au cours du développement embryonnaire qui conduisent à une spécialisation tissulaire prématurée et incorrecte. Une étude a ainsi montré que le resvératrol avait la capacité de supprimer cette déficience induite par le diabète au cours de l'organogenèse embryonnaire (Singh *et al.*, 2012).

## **4. Prévention dans les maladies oculaires**

La baisse de vision, voir même la cécité sont des problèmes de santé important. Parmi les pathologies les plus courantes, on retrouve la rétinopathie diabétique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), le glaucome mais aussi les cataractes. Ces dernières représentent l'une des causes les plus importantes de perte de vision (Goutham *et al.*, 2017).

L'implication du resvératrol de par son rôle antioxydant et anti inflammatoire a été démontré dans la prévention et le traitement des maladies oculaires telles que la cataracte sénile (Doganay *et al.*, 2006) ou encore lors de glaucome primitif à angle ouvert (Luna *et al.*, 2009). D'autres études ont démontré l'effet inhibiteur du resvératrol sur l'inflammation oculaire ainsi que sur les mécanismes cellulaires et moléculaires sous-jacents comme dans l'uvéite induite par les endotoxines (Kubota *et al.*, 2009).

Enfin, il a été montré que le resvératrol pouvait atténuer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins nocifs lors de néovascularisation choroïdienne (responsable à 90 % de la perte de vision) dans la forme exsudative de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (Kanavi *et al.*, 2014).



## 5. Prévention des troubles du système nerveux

Les troubles nerveux touchent de nombreuses personnes dans le monde. En effet, si l'on prend l'exemple de l'épilepsie, elle affecte environ 50 millions de personnes dans le monde et touche de 0,5 à 5 % de la population canine. C'est pourquoi, plusieurs auteurs se sont intéressés à l'intérêt du resvératrol dans le traitement de ces troubles (Meng *et al.*, 2014 ; Saha et Chakrabarti, 2014 ; Bastianetto *et al.*, 2015).

### **a. Resvératrol et épilepsie**

Une étude a ainsi montré que le resvératrol avait un rôle protecteur lors d'épilepsie grâce à une combinaison de multiples effets biologiques et pourrait potentiellement être utilisé dans le traitement antiépileptique (Meng *et al.*, 2014). Une autre étude a montré que le resvératrol, molécule dose-dépendante, était capable d'augmenter la période entre deux crises et de diminuer l'intensité de ces crises (Saha et Chakrabarti, 2014).

### **b. Resvératrol et douleur nociceptive**

Le resvératrol a présenté des effets analgésiques dans plusieurs modèles animaux. Il est capable d'inhiber l'expression de COX-2 dans le cortex (Bazzo *et al.*, 2013). Enfin, une autre étude a montré l'action du resvératrol sur l'AMPK, cette enzyme étant impliquée dans le soulagement de la nociception périphérique (Tillu *et al.*, 2012).

## 6. Prévention des maladies de l'appareil reproducteur

De nombreux troubles de la reproduction comme la baisse de la fertilité sont directement liés à des facteurs tels que le vieillissement ou le stress oxydatif. Des études ont donc été menées pour discuter de l'intérêt d'une complémentation alimentaire à base de resvératrol pour palier à ces troubles.

Une étude a mis en évidence le rôle du resvératrol par voie orale contre la baisse de fertilité due au vieillissement chez les souris. Le resvératrol a montré ses effets sur la quantité mais aussi sur la qualité des ovocytes. Ces effets bénéfiques apparaissent progressivement après complémentation du régime alimentaire en resvératrol des souris sur plus d'un an (Liu *et al.*, 2013).

Le resvératrol a également montré des effets bénéfiques sur un modèle de lapin mâle ayant reçu un régime hypercholestérolémiant avec du resvératrol durant six semaines. L'hypercholestérolémie étant l'une des causes fréquentes de la dysfonction érectile, le resvératrol permet de rétablir les principaux changements sur les corps caverneux et ainsi de prévenir les dysfonctions érectiles et dysfonctions de l'endothélium (Soner *et al.*, 2010).

D'autres études ont montré l'effet protecteur du resvératrol sur l'endométriose chez des rats nourris au resvératrol après induction chirurgicale d'endométriose (Dull *et al.*, 2019). C'est grâce à son effet anti-inflammatoire et anti-angiogénique que le resvératrol a permis la réduction de la taille de l'implant ainsi que des changements histologiques dans les foyers d'endométriose (Ergenoğlu *et al.*, 2013 ; Rudzitis-Auth *et al.*, 2013). Le resvératrol est donc un agent prometteur dans la lutte contre l'endométriose.

Dernièrement, dans une étude *in vitro*, le resvératrol a montré un intérêt au cours de la décidualisation<sup>35</sup>. En effet, dans cette étude, les niveaux d'expression de la prolactine et de l'insulin growth factor-BP1<sup>36</sup> ont été augmentés après supplémentation en resvératrol. Ceci témoigne d'une amélioration de la décidualisation (Citrinovitz *et al.*, 2020).

Une autre étude a mis en évidence que le resvératrol administré chez des femelles primates obèses gravides entraînait des améliorations des phénotypes maternel et placentaire tels qu'une augmentation du flux sanguin utérin, une amélioration de la fonction placentaire et une atténuation des complications liées au régime trop riche en lipides de ces animaux. Des effets bénéfiques sur le foie fœtal ont également été observés avec notamment une réduction des dépôts lipidiques dans celui-ci. Cependant une altération inexplicée du développement du pancréas fœtal, augmentation de 42 % de sa masse, a été constatée (Roberts *et al.*, 2014).

Enfin, une dernière étude s'est intéressée à l'ajout de resvératrol dans les paillettes lors de la conservation du sperme de bélier à 5°C. Cette étude montre que l'ajout de resvératrol permet d'accroître la motilité des spermatozoïdes. Une augmentation de la SOD a également été relevée par cet auteur d'où une diminution du stress oxydatif des spermatozoïdes durant les sept jours de stockage au frais (Al-Mutary *et al.*, 2020). Cette dernière observation a été également faite dans une autre étude portant sur du sperme de buffle (Ahmed *et al.*, 2020). Le resvératrol permet aussi de protéger la morphologie des spermatozoïdes conservés à 5°C et améliore la fertilité du sperme *in vitro* refroidi 72 h (Al-Mutary *et al.*, 2020).

## 7. Prévention des maladies rénales

L'insuffisance rénale chronique est une maladie rénale d'évolution silencieuse. Progressivement la fonction de filtration glomérulaire se dégrade et engendre une protéinurie ou albuminurie. Elle est reconnue comme un facteur de risque dans l'évolution de la maladie rénale vers un stade terminal mais aussi dans l'apparition de maladies cardiovasculaires entraînant alors une diminution de la qualité de vie ainsi qu'une augmentation du risque de mortalité (Kitada et Koya, 2013).

L'insuffisance rénale aiguë est également une maladie qui peut se montrer grave avec un risque de mortalité important. Cette lésion peut également engendrer l'aggravation d'une maladie rénale chronique sous-jacente vers un stade terminal. Par conséquent, l'utilisation d'un traitement tel que le resvératrol<sup>37</sup> pour prévenir ces deux types de lésions rénales (aiguë comme chronique) semble intéressant (Kitada et Koya, 2013).

### ***a. Le resvératrol face aux lésions rénales d'origine médicamenteuse***

La néphrotoxicité est l'effet secondaire le plus courant lors de l'utilisation de cisplatine en chimiothérapie. Cette néphrotoxicité est essentiellement la conséquence des dommages à l'ADN, de l'inflammation et du stress oxydatif induits par cette molécule dans les tubules proximaux des reins (Miller *et al.*, 2010). Il a ainsi été démontré que l'administration de resvératrol permettait de

---

<sup>35</sup> étape qui entraîne des modifications importantes des cellules de l'endomètre en préparation de la nidation lors d'une gestation

<sup>36</sup> deux hormones produites par les cellules différenciées

<sup>37</sup> grâce à ses effets antioxydants et à son action d'activation de SIRT1

limiter ces lésions structurelles et fonctionnelles rénales induites par le cisplatine (Do Amaral *et al.*, 2008).

D'autres études ont montré l'intérêt antioxydant et anti-inflammatoire du resvératrol dans la prévention de lésions rénales suite à l'utilisation d'autres médicaments tels que le glycérol (de Jesus Soares *et al.*, 2007) (Chander et Chopra, 2006a), la gentamicine (Morales *et al.*, 2002 ; Silan *et al.*, 2007) ou encore la cyclosporine (Chander *et al.*, 2005).

#### ***b. Le resvératrol face aux lésions rénales induites par le phénomène d'ischémie/reperfusion***

L'ischémie rénale est un phénomène courant lors d'insuffisance rénale aiguë. La reperfusion est alors essentielle à la survie du tissu rénal ischémique. Cependant cette reperfusion aboutit régulièrement à d'autres lésions rénales de types tubulaires, précoces et irréversibles (Weight *et al.*, 1996). Ces lésions sont principalement liées au stress oxydatif. Des études ont démontré le rôle du resvératrol dans la réduction de ces lésions notamment sur la dysfonction glomérulaire, la nécrose des cellules tubulaires, l'infiltration de cellules inflammatoires, la thrombose glomérulaire, le stress oxydatif ou encore l'excrétion urinaire d'IL-6 (Giovannini *et al.*, 2001). L'effet antioxydant du resvératrol atténuant les lésions de reperfusion a également été démontré par une autre étude sur des rats (Chander et Chopra, 2006b).

Une autre conséquence de l'insuffisance rénale aiguë est la microcirculation rénale qui a pour origine l'augmentation du stress oxydatif (Mayer *et al.*, 2011). Une étude a montré la capacité du resvératrol à protéger les cellules tubulaires rénales en améliorant la perfusion capillaire et en éliminant les espèces réactives à l'azote (Holthoff *et al.*, 2012).

#### ***c. Le resvératrol face aux lésions rénales induites par le vieillissement***

Le vieillissement provoque une détérioration progressive de la fonction rénale, avec par exemple l'apparition d'une fibrose secondaire à l'hypoxie rénale qui peut alors être observée. Une étude a montré la capacité du resvératrol à supprimer les marqueurs clés de la fibrose interstitielle, y compris l'accumulation de myofibroblastes, le dépôt de matrice extracellulaire et l'accumulation de macrophages. Le resvératrol a donc la capacité d'inhiber la fibrose rénale (Li *et al.*, 2010).

Cette partie du manuscrit nous montre bien que la physiologie du stress oxydatif et de l'inflammation sont deux processus complexes qui restent intimement liés. Ces deux processus font appel à un grand nombre d'intermédiaires dont nous avons développé de façon succincte les plus importants comme la voie SIRT1. Le rôle du resvératrol démontré par des études *in vitro* et *in vivo* présenté ci-dessus dans la prévention et le traitement de certaines affections passe essentiellement par la régulation de ces deux grands mécanismes. Cette deuxième partie du manuscrit présente l'intérêt du resvératrol dans la prévention de maladies cardiovasculaires et rénales, mais aussi dans la prévention du diabète, de la cancérogénèse ou encore de troubles du système nerveux comme l'épilepsie. Bien que le but ultime de ces recherches soit d'étoffer la littérature en médecine humaine, nous avons fait le choix de sélectionner les propriétés du resvératrol qui sont intéressantes et potentiellement transposables à la médecine vétérinaire. Les études présentant des résultats sur des maladies purement humaines telles que la maladie d'Alzheimer par exemple ont été écartées.

# Troisième partie : applications potentielles du resvératrol et pistes de développement

---

Après avoir étudié l'origine du resvératrol ainsi que ses propriétés qui ont été démontrées dans des études *in vivo* sur des animaux de laboratoires, nous allons nous intéresser, dans cette troisième partie, aux applications potentielles de celui-ci dans un contexte de développement durable avec la valorisation de sous-produits vinicoles. Dans ce manuscrit, nous nous limiterons aux applications potentielles en élevage d'animaux de rente. En effet, ces animaux étant herbivores ou omnivores<sup>38</sup>, la valorisation de ces sous-produits sera beaucoup moins complexe pour profiter de la molécule dans la mesure où elle ne nécessiterait pas d'extraction au préalable, les sous-produits pouvant être intégrés directement dans la formulation des rations alimentaires distribuées aux animaux.

## A. Un intérêt pour la valorisation des sous-produits de la vinification

La vinification engendre des résidus solides (marcs de raisins) et liquides (lies de vin et bourbes), appelés « sous-produits vinicoles » qui, conformément à la réglementation européenne (réglementation d'application (CE) 555/2008 du 27 juin 2008), doivent être éliminés dans le respect de la réglementation environnementale (Articles D665-31 à D665-36). Pour les viticulteurs français, cette obligation communautaire se traduit par l'obligation de livrer la totalité des sous-produits en distillerie vinicole, à un centre de méthanisation ou encore de compostage (FranceAgriMer, 2017).

Dans la liste des sous-produits issus de la vinification, on retrouve :

- les marcs de raisins : résidus de pressurage des raisins frais, fermentés ou non ;
- les lies de vin : résidus se déposant dans les récipients contenant du vin après fermentation ;
- les bourbes : résidus issus du stockage des moûts de raisins ;
- les marcs de raisins distillés : marcs de raisins dont on a extrait au minimum l'alcool ;
- les jus d'égouttage des marcs de raisins : jus endogènes aux marcs de raisins. La quantité de jus d'égouttage varie en fonction du taux de matière sèche des marcs de raisins, du mode et du temps de stockage, du mode de vinification.

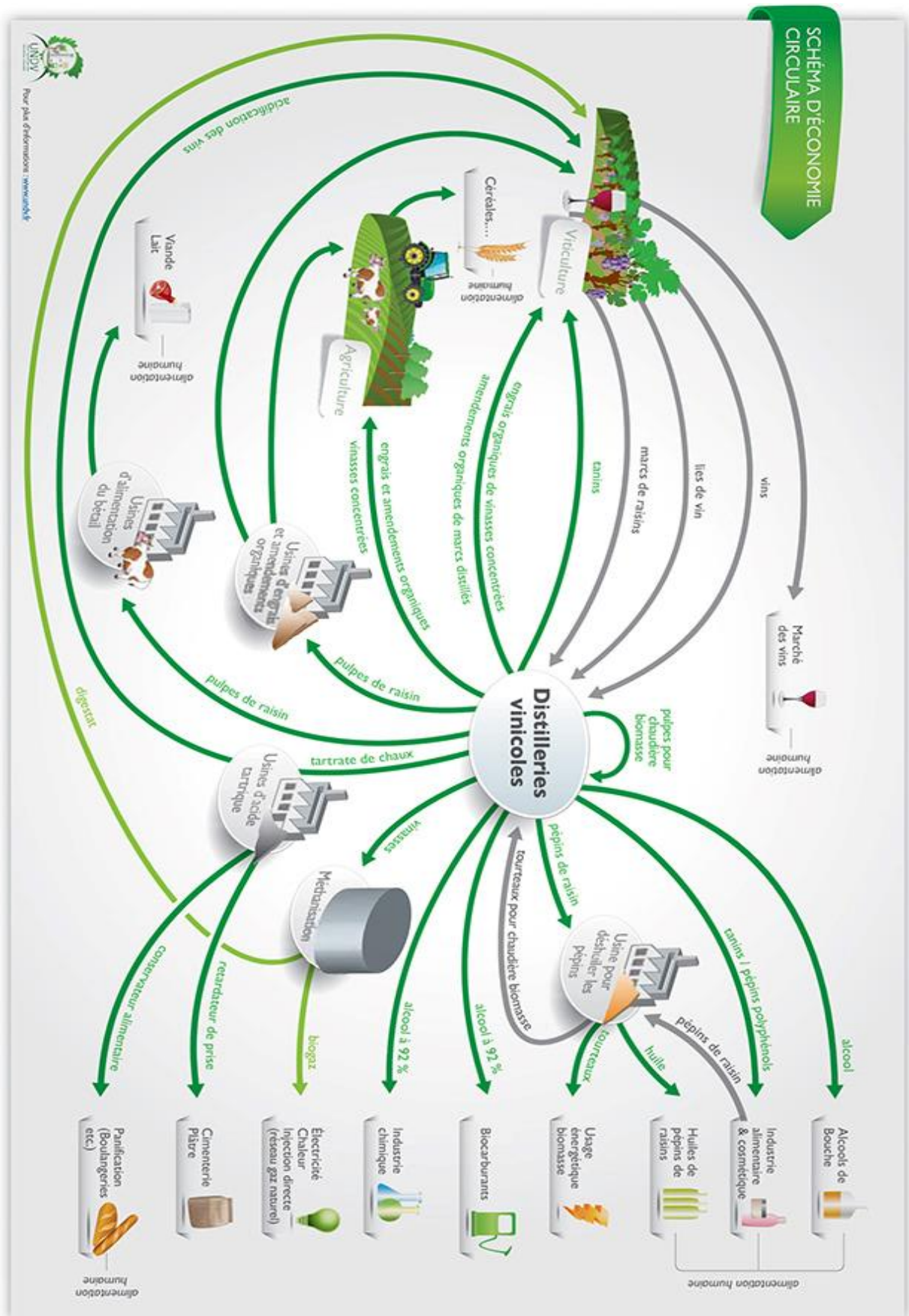
Comme nous l'avons vu en première partie, les sous-produits les plus intéressants pour la valorisation des polyphénols et plus particulièrement du resvératrol sont les sous-produits issus de la vinification. Les marcs de raisins étant très riches en resvératrol (Boussenna, 2015), c'est pourquoi nous nous intéresserons principalement à la valorisation de celui-ci pour la suite du manuscrit.

Les coproduits obtenus à partir de la valorisation des marcs de raisins sont très nombreux (alimentation animale, encre permanente, colorants alimentaires, bioénergie, composte, alcool, biocarburant, amendement des terres agricoles...) (Nerantzis et Tataridis, 2006) (Figure 22). L'objectif de cette thèse étant d'étudier les applications potentielles du resvératrol en médecine vétérinaire, nous limiterons notre étude à la valorisation du marc de raisin dans l'alimentation animale pour la prévention de certaines affections.

---

<sup>38</sup> pour l'élevage porcin

Figure 22 : schéma d'économie circulaire pour une distillerie (Baron, 2015)



## 1. Une piste pour les viticulteurs

D'un point de vue économique, pour la gestion de ses sous-produits, un viticulteur paye le transport du marc de raisins vers un centre de distillerie, de compostage ou de méthanisation. Ces coûts évoluent logiquement en fonction de la distance parcourue et une étude a ainsi montré qu'ils pouvaient varier de 7 à 25 €/tonne de marcs de raisin (€/t) (IFV, 2013).

Cependant, dans la majorité des cas, du fait de l'aide à la collecte<sup>39</sup> et de l'aide à la transformation, le transport et la valorisation des sous-produits vinicoles en distillerie se font à coût zéro pour les producteurs de vin. Lorsqu'un coût est facturé, il est déterminé par les distilleries et varie en fonction des régions et des campagnes de 21 à 26 €/t (IFV, 2013).

A titre comparatif, le coût de l'épandage d'une tonne de marc de raisins peut varier de 70 €/t<sup>40</sup> à 110 €/t<sup>41</sup>. Le coût du compostage d'une tonne de marc de raisins peut varier de 63 à 100 €/t. Le coût de la méthanisation d'une tonne de marc de raisins peut varier de 20 à 82 €/t en fonction de la facturation ou non d'un coût de traitement par l'unité de méthanisation (IFV, 2013).

Aujourd'hui, la réglementation ne permet pas aux viticulteurs de déposer leurs marcs de raisins directement chez des éleveurs, pourtant plus proches que la distillerie pour certains viticulteurs, ce qui limiterait les coûts de transport et l'impact environnemental.

Certaines distilleries sont en mesure de stocker les marcs de raisins sous forme de silos anaérobies et de les transformer en sous-produits comme la pulpe déshydratée et autres coproduits à destination de l'alimentation du bétail (Figure 23). Un exemple de composition est présenté en Annexe 1.

Si l'intérêt du resvératrol est prouvé dans l'alimentation animale, une piste intéressante pour les viticulteurs serait alors de doser le taux de resvératrol présent dans leurs marcs de raisins. Les distilleries pourraient attribuer une bonification aux vigneronns en fonction du taux de resvératrol sur le même principe que les laiteries avec les taux protéiques et butyreux du lait.

Cette piste de développement présente un réel intérêt économique pour les viticulteurs en zone plus « défavorisée » par des conditions météorologiques affectant leur niveau de production. Par exemple, une humidité trop importante lors de la maturation du raisin est impliquée dans le développement de maladies cryptogamiques<sup>42</sup> comme la « pourriture grise » impactant la production de vin (Gatti, 2012). En revanche, une étude a montré que l'humidité pendant la maturation favorisait la formation de trans-resvératrol dans la baie (Bavaresco *et al.*, 2007). Une bonne valorisation du marc, accompagnée d'une bonification en fonction de son taux de resvératrol, pourrait alors compenser, à *minima*, la perte économique liée à la baisse de production. Ce raisonnement peut s'appliquer également à d'autres conditions climatiques, qui sont certes délétères pour la production de vin mais bénéfiques pour la valorisation du resvératrol présent dans les baies (Bavaresco *et al.*, 2007).

---

<sup>39</sup> aide reversée au producteur de vin lorsqu'il assure le transport

<sup>40</sup> pour un épandage collectif

<sup>41</sup> pour un épandage sur l'exploitation

<sup>42</sup> maladies des plantes dues à un champignon microscopique

Figure 23 : photos de coproduits issus de distilleries : pépins de raisin (A), pulpe de raisin en poudre (B), non broyée (C) et en granulés (D) (Auvray, 2012)



## 2. Une piste pour l'éleveur

Le principal intérêt de la valorisation des marcs de raisins pour l'éleveur est la capacité d'obtenir un complément alimentaire bénéfique pour la prévention de pathologies dans son bétail à moindre coût. De plus, cette pratique participerait à améliorer l'image de la filière de l'élevage, montrée du doigt aujourd'hui, en limitant son impact environnemental.

## 3. Une piste pour l'impact environnemental

Le réchauffement climatique est un sujet préoccupant dans la société actuelle. Les activités permettant une réduction de l'impact de l'Homme sur l'environnement montrent un intérêt croissant. Parmi ces activités, la gestion des déchets représente un élément clé des stratégies de réduction de la pollution. En effet la gestion et le recyclage des déchets est l'un des objectifs prioritaires dans le « *bon pour l'environnement, notre santé et nos portefeuilles* » du « *7<sup>e</sup> objectif prioritaire du programme d'action de l'UE pour l'environnement de l'UE* » (European Commission, 2019).

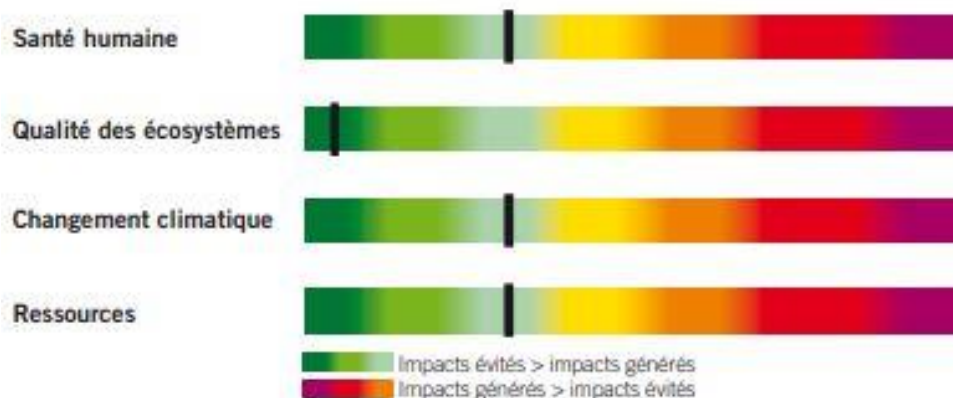
### *a. Impact environnemental du secteur viticole*

Afin d'analyser l'impact environnemental de la distillation des marcs de raisins, qui permet d'obtenir les coproduits vus précédemment, l'institut français de la vigne et du vin utilise l'Analyse de Cycle de Vie (ACV). Cette méthode consiste à quantifier les flux entrants et sortants puis à traduire ces flux en impacts environnementaux. Les indicateurs d'impact environnemental retenus sont les dommages sur la santé humaine, la qualité des écosystèmes, le changement climatique et l'épuisement des ressources non renouvelables (IFV, 2013).



L'ACV de la distillation des marcs de raisins a été réalisée à partir de données collectées auprès de quatre distilleries vinicoles représentatives de la filière. Les impacts environnementaux générés par la filière sont liés notamment aux émissions dans l'air et au transport. Les impacts environnementaux évités sont liés aux différents coproduits<sup>43</sup> de la filière. Pour les quatre indicateurs étudiés, on peut noter que les impacts évités sont plus importants que les impacts générés (Figure 24). (IFV, 2013)

**Figure 24 : résultats de l'Analyse de Cycle de Vie de la distillation des marcs de raisin (IFV, 2013)**



### ***b. Impact environnemental du secteur de l'élevage***

Le secteur de l'agriculture et principalement de l'élevage est particulièrement montré du doigt car les émissions de gaz à effet de serre issus de ce secteur font de lui un contributeur important du réchauffement climatique. En 2019, l'Institute For Climate Economics<sup>44</sup> a rapporté que la part de l'élevage représentait environ 18 % des émissions mondiales. Ces émissions proviennent de la production de l'alimentation, du transport des aliments, des fermentations entériques des animaux ainsi que de leurs déjections, de l'utilisation d'énergie sur les lieux d'élevage, de la transformation des produits alimentaires et de la gestion des déchets (Figure 25).

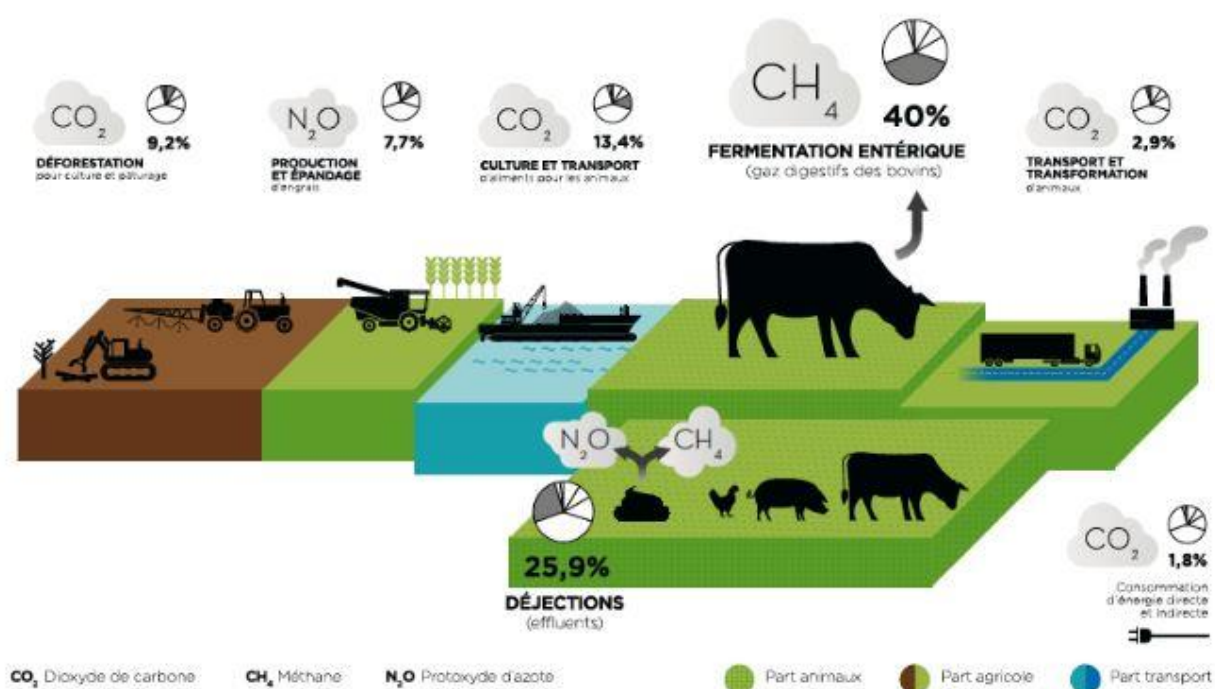
La gestion des sous-produits du secteur de l'agro-industrie dont font partie les sous-produits de la vinification ont alors un rôle important à jouer. En effet, l'impact environnemental de la production de l'aliment sera réduit. De plus, nous verrons par la suite que les polyphénols, dont fait partie le resvératrol, ont également un rôle à jouer sur la diminution de l'excrétion de méthane par les ruminants.

<sup>43</sup> production industrielle de carburants, engrais de synthèse, acide tartrique de synthèse, huile de colza, arômes et parfums, alimentation animale

<sup>44</sup> L'Institut de l'économie pour le climat est une association experte de l'économie et de la finance dont la mission est de faire avancer l'action contre les changements climatiques



Figure 25 : représentation des proportions de production de gaz à effet de serre dans le secteur de l'élevage (FAO, 2013)



## B. Un intérêt zootechnique préventif pour les périodes « à risque »

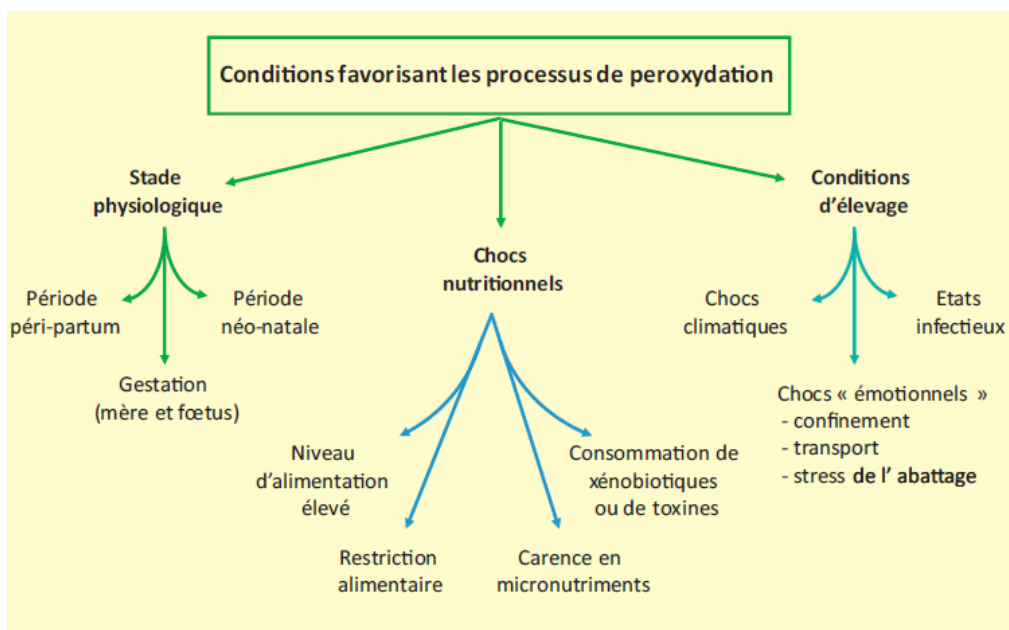
Outre tous les effets potentiels que nous avons vus dans la partie 2, le resvératrol présente un intérêt potentiel majeur pour la gestion des périodes à risque en élevage d'animaux de rentes. Le péripartum est un exemple de ces périodes « à risque » pendant laquelle l'incidence des maladies infectieuses et métaboliques est maximale chez les bovins. En effet, l'existence d'un état d'immunodépression physiologique a été mise en évidence par différents auteurs au cours de cette période (Drackley *et al.*, 2005). Ce déficit de la fonction immunitaire intervient, directement ou indirectement, dans les troubles observés pendant ces six semaines cruciales qui entourent le part. Il favorise notamment l'expression clinique et la sévérité des affections telles que les mammites et les infections utérines (Drackley, 1999 ; Drackley *et al.*, 2005).

### 1. Le stress oxydatif chez les animaux de rentes

Depuis les années 1993, il a été montré que le stress oxydatif avait un impact dans l'étiologie de certains désordres chez les animaux de rente comme la rétention placentaire, les mammites et les œdèmes de la mamelle (Miller *et al.*, 1993). Les animaux connaissent des situations de stress oxydatif liés à leurs conditions d'élevage ou de transport au cours de leur vie. Ces situations peuvent alors impacter leur santé, mais aussi leurs performances et la qualité des produits qu'ils fournissent (Durand *et al.*, 2013).

Voici une illustration des différentes origines endogènes<sup>45</sup> ou exogènes de situations de stress oxydatif :(Aurousseau, 2002) (Figure 26)

**Figure 26 : origines endogènes ou exogènes de situations de stress oxydatif : (Aurousseau, 2002)**



Nous nous intéressons, ici, plus particulièrement à la période péripartum qui est l'une des plus grande « période à risque » avec une augmentation marquée du stress oxydatif chez les animaux de rente.

Comme nous l'avons vu au début de la deuxième partie, le stress oxydatif est le résultat soit d'une exposition majeure à des ERO, soit d'une disponibilité insuffisante d'antioxydants, ou alors une association de ces deux facteurs.

Certains auteurs se sont intéressés aux antioxydants endogènes et à leur concentration plasmatique en période péripartum. Ils ont ainsi démontré qu'en période péripartum, il existait une diminution de la quantité d'antioxydants, à l'origine d'un stress oxydatif chez ces animaux. De plus, les ERO sont présentes en quantité augmentée après le part, secondairement à l'augmentation de l'activité métabolique. Ceci constitue une seconde composante du stress oxydatif subi par les animaux au cours de cette période. Il a été souligné par ces auteurs l'importance de l'état corporel des vaches au tarissement vis-à-vis du stress oxydatif. En effet, ils ont montré que les vaches ayant une note d'état corporel plus importante étaient plus sensibles au stress oxydatif (Bernabucci *et al.*, 2005).

Concernant les antioxydants exogènes, il a été mis en évidence que les concentrations plasmatiques en vitamine E, principale source d'antioxydant exogène, sont diminuées parallèlement à l'augmentation du taux d'infections intra mammaires et à la diminution d'efficacité des PNN observées en péripartum (Smith *et al.*, 1997). Cette étude montre que les animaux connaissent des périodes de carence en antioxydants en plus d'avoir des concentrations plasmatiques d'ERO beaucoup trop importantes. Ces deux facteurs contribuent à l'importance du stress oxydatif en période péripartum.

<sup>45</sup> qui est produit par la structure elle-même, en dehors de tout apport extérieur

Le stress oxydatif est également à l'origine de lésions sur l'ADN, mais aussi sur les lipides et les protéines. Ces lésions débouchent sur des perturbations physiologiques et métaboliques chez les bovins (Bernabucci *et al.*, 2002) qui peuvent notamment affecter le système immunitaire.

## **2. Les phénomènes inflammatoires chez les animaux de rente**

L'inflammation est un processus mettant en jeu de nombreux phénomènes physiologiques et pathologiques. En réponse à une infection et/ou des lésions tissulaires, les composants du système immunitaire inné et du système immunitaire acquis se coordonnent et déclenchent une réponse inflammatoire. Tout comme pour le stress oxydatif, on retrouve un lien entre inflammation, modifications métaboliques et altération du système immunitaire (Trevisi *et al.*, 2012).

Lors de périodes à risques comme le part, l'existence de phénomènes inflammatoires ont été mis en évidence par de nombreux auteurs (Bertoni *et al.*, 2008 ; LeBlanc, 2014). Les lésions utérines provoquées au cours du part, les altérations subies par le foie, le tissu adipeux, les muscles et le tube digestif suite au changement de ration, ou encore les différentes infections auxquelles sont plus sensibles les animaux en transition vont être des facteurs favorisant le processus inflammatoire (Bradford *et al.*, 2015). Il a également été montré que, pendant cette période, les phénomènes inflammatoires étaient plus intenses et plus marqués qu'en dehors du péripartum, pour un même stimulus. En conséquence de cette inflammation, les modifications métaboliques sont exacerbées et les infections peuvent être favorisées (Trevisi *et al.*, 2011).

La production de cytokines n'est pas seulement importante pour la régulation des réponses immunologiques contre les agents pathogènes ou les toxines. Les cytokines ont aussi des effets sur des voies métaboliques directement liées à la performance des animaux d'élevage. Une étude récente a montré que les cytokines circulantes et les médiateurs inflammatoires augmentaient la production et la libération de cytokines dans l'hypothalamus, ce qui engendre un milieu inflammatoire au sein de celui-ci, initiant des changements dans l'activité des neurones. Les neurones les plus touchés sont ceux qui régulent l'appétit, la température corporelle, les réponses métaboliques contrôlant la masse corporelle et l'homéostasie énergétique (Burfeind *et al.*, 2016).

## **3. Les conséquences du stress oxydatif et des phénomènes inflammatoire sur les performances des animaux**

### ***a. En élevage bovin***

#### ***i. Les conséquences du stress oxydatif***

Chez les vaches laitières, en période péripartum, le stress oxydatif est à l'origine d'une augmentation significative de peroxydations lipidiques. Les produits de ces réactions peuvent entraîner des dommages des membranes et des organites, altérant ainsi leur fonction et modifiant la transduction des signaux. Diverses études menées sur les cellules endothéliales ont montré que cette réaction en chaîne conduisait à une augmentation du profil pro-inflammatoire de ces cellules.

L'accumulation d'ERO affecte la réponse inflammatoire par une action en tant que messenger secondaire dans les cellules, notamment par l'activation du facteur de transcription NFκ-B qui est sensible au potentiel redox du milieu. En effet l'activation du facteur NFκ-B conduit à l'activation de l'expression de diverses cytokines de l'inflammation aiguë comme les molécules d'adhésion vasculaire. Bien que ces molécules d'adhésion soient essentielles à la migration des leucocytes à travers les endothéliums pour rejoindre les sites d'infection, une activation accrue peut conduire à une réaction inflammatoire pathologique. Ainsi, une production accrue de cytokines pro-

inflammatoires et de molécules d'adhésions entraîne un stress oxydatif, ce qui impacte la sensibilité des animaux aux maladies en période péripartum (Sordillo *et al.*, 2009).

### *ii. Les conséquences de l'état inflammatoire*

Au cours de ces dernières années, plusieurs études ont montré que les vaches laitières hautes productrices se retrouvaient dans un contexte pro-inflammatoire pendant la phase péripartum (Bradford *et al.*, 2015). Ce contexte pro-inflammatoire est causé par divers stimuli, tels que le lipopolysaccharide<sup>46</sup> (LPS) des bactéries gram-négatives (Sheldon *et al.*, 2018), les cytokines et les ERO libérés au cours de maladies infectieuses<sup>47</sup> (Bradford *et al.*, 2015). Bien que cette inflammation soit principalement de nature subclinique, elle aurait également un impact sur la santé et les performances des vaches en début de lactation.

Chez les non ruminants, il a été démontré qu'il existait un phénomène d'inflammation non spécifique lié à une accumulation de lipides dans le foie de patients diabétiques ou obèses. Ce mécanisme n'a pas été exploré chez les vaches en péripartum mais des preuves de l'existence d'un lien entre le développement d'une inflammation non-spécifique et la présence de maladies métaboliques ou de lipidose hépatique commencent à apparaître dans la littérature. En effet une étude a ainsi montré que la quantité d'ARN messagers codant pour la cytokine pro-inflammatoire TNF- $\alpha$  augmentait autour de la mise-bas. Ceci témoigne donc d'une inflammation non spécifique (Janovick *et al.*, 2011).

Des études sur des vaches laitières, qui ont été soumises à une inflammation systémique induite par une injection de LPS ou de cytokines pro-inflammatoires, ont constaté une diminution de l'apport alimentaire (Yuan *et al.*, 2013) et une forte réduction du rendement laitier (Trevisi *et al.*, 2009 ; Yuan *et al.*, 2013).

### *iii. Exemples d'affections d'origines métaboliques et infectieuses*

En plus de la détérioration des performances de l'animal, il est rapporté que l'induction de l'inflammation est associée à une augmentation de la concentration en acides gras non estérifiés due à une augmentation de la lipolyse dans le tissu adipeux et d'une augmentation de la concentration en  $\beta$ -hydroxybutyrate faisant suite à la stimulation de la cétogenèse dans le foie (Trevisi *et al.*, 2009 ; Bradford *et al.*, 2015).

De plus, les vaches soumises à une inflammation induite par le TNF- $\alpha$  avaient une incidence plus importante de maladies telles que cétose, mammite, maladies respiratoires, métrite et fièvre de lait<sup>48</sup> (Yuan *et al.*, 2013).

---

<sup>46</sup> lors d'une exposition au LPS, la réponse inflammatoire est réduite à cause d'une réduction de sécrétion d'interleukines car c'est un phénomène très coûteux en énergie et les animaux sont dans un état de stress métabolique donc ils présentent une disponibilité du glucose et de la glutamine qui est moindre (Sheldon *et al.*, 2018).

<sup>47</sup> mammites ou métrites par exemple

<sup>48</sup> aussi appelée hypocalcémie puerpéral, c'est une maladie métabolique qui correspond à une chute du taux de calcium sanguin souvent dans les jours suivant le vêlage

#### iv. Les infections utérines

Pendant le gestation, l'utérus est stérile, mais au moment de la mise-bas, le col de l'utérus se dilate pour laisser passer le veau et se referme en deux à trois jours, ce qui autorise la pénétration de bactéries dans le tractus génital et donc une contamination virale ou bactérienne<sup>49</sup> de l'utérus chez près de 90 % des animaux dans les 21 jours suivant le part (Segovia, 2015).

Le développement d'une maladie clinique dépend de l'équilibre entre l'immunité de l'hôte et la pathogénicité des bactéries. Lorsque cette contamination est trop importante et insuffisamment maîtrisée par le système immunitaire, elle peut être à l'origine de métrites<sup>50</sup>, phénomène observé chez près de 40 % des vaches laitières dans les 10 jours suivant la mise-bas (Sheldon *et al.*, 2009).. Par la suite, 15 à 20 % des bovins présentent une maladie clinique qui persiste au-delà de trois semaines post-partum (endométrite clinique<sup>51</sup>) et environ 30 % ont une inflammation chronique de l'utérus sans signes cliniques (endométrite subclinique<sup>52</sup>) (Sheldon *et al.*, 2009). Il existe des facteurs de risques dans l'apparition de ces affections comme la rétention placentaire, la dystocie<sup>53</sup>, les naissances gémellaires et la mortinatalité (Sheldon *et al.*, 2009). La présence permanente de bactéries à la suite de la mise-bas provoque une inflammation sévère et peut aussi être à l'origine d'un retard d'involution de l'utérus (Segovia, 2015) et donc d'un état d'infertilité (Sheldon *et al.*, 2009). En effet les vaches atteintes d'infections utérines sont moins susceptibles d'ovuler car elles ont une croissance plus lente du follicule dominant post-partum dans l'ovaire et une perturbation de la fonction hypothalamique et hypophysaire (Sheldon *et al.*, 2009).

En *post-partum*, les cellules de l'endomètre sécrètent des cytokines lorsqu'elles détectent les molécules associées aux agents pathogènes. Ces cytokines attirent les neutrophiles et les macrophages dans l'utérus et permettent une augmentation de leur activité oxydative pour favoriser l'élimination des bactéries. Seulement, la persistance des neutrophiles dans l'endomètre en l'absence de bactéries serait la caractéristique principale de l'endométrite subclinique (Sheldon *et al.*, 2009). De plus, lorsque le taux d'œstrogènes est élevé, en péripartum, un grand nombre de mastocytes sont présents dans l'endomètre des bovins (Segovia, 2015).

---

<sup>49</sup> par *Escherichia coli*, *Trueperella pyogenes*, des bactéries anaérobies telles que les espèces *Fusobacteria*, ou *Prevotella* et herpèsvirus bovin 4 (Sheldon *et al.*, 2018).

<sup>50</sup> « La métrite puerpérale doit être définie comme un animal avec un utérus anormalement élargi et un écoulement utérin rouge-brun aqueux fétide, associé à des signes de maladie systémique (diminution de la production de lait, matité ou autres signes de toxémie) et fièvre > 39,5 °C, dans les 21 jours après la mise bas. Les animaux qui ne sont pas atteints de maladie systémique, mais qui ont un utérus anormalement élargi et un écoulement utérin purulent détectable dans le vagin, dans les 21 jours suivant l'accouchement, peuvent être classés comme atteints de métrite clinique » (Sheldon *et al.*, 2006).

<sup>51</sup> « L'endométrite clinique est caractérisée par la présence d'écoulement utérin purulent (> 50 % de pus) détectable dans le vagin 21 jours ou plus après la mise bas, ou d'écoulement mucopurulent (environ 50 % de pus, 50 % de mucus) détectable dans le vagin après 26 jours après l'accouchement » (Sheldon *et al.*, 2006).

<sup>52</sup> « En l'absence d'endométrite clinique, une vache atteinte d'endométrite subclinique est définie par plus de 18 % de neutrophiles dans des échantillons de cytologie utérine prélevés 21 à 33 jours post partum, ou plus de 10 % de neutrophiles à 34 à 47 jours » (Sheldon *et al.*, 2006).

<sup>53</sup> accouchement difficile

#### *v. Les mammites*

Les phénomènes inflammatoires au cours du péripartum ont des répercussions localement sur la santé de la mamelle. En effet, les cytokines pro-inflammatoires semblent jouer un rôle prépondérant dans la réponse de la glande mammaire aux agents pathogènes tels que *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus uberis* et *Escherichia coli*. Ainsi, une étude a montré que la sévérité de la mammite coliforme pendant la période péripartum était liée à la présence de cytokines telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IL-6, l'IL-8 et le TNF- $\alpha$ . Il a notamment été mis en évidence que l'expression de TNF- $\alpha$  dans les nœuds lymphatiques supramammaires et dans la circulation était plus importante en période péripartum qu'en milieu de lactation lors d'infection (Segovia, 2015).

De plus, une corrélation inverse entre l'activité des antioxydants et la production de TNF- $\alpha$  a été mise en évidence, ce qui affaiblit d'autant plus les défenses de la mamelle.

#### **b. En élevage porcin**

Chez le porc, il existe, tout comme chez les bovins, de nombreuses situations qui provoquent un état inflammatoire chez les animaux. Plusieurs études ont montré qu'un état inflammatoire, induit par une injection de LPS d'*Escherichia coli* chez des porcs, provoquait une réduction de la prise alimentaire, une augmentation de la température corporelle ainsi qu'une augmentation de la concentration plasmatique en cytokine pro-inflammatoire (IL-1b, IL-6, TNF-a). Une diminution du gain de poids moyen quotidien (GMQ) a également été observée (Webel *et al.*, 1997 ; Campos *et al.*, 2014 ; Wyns *et al.*, 2015).

Le sevrage est une étape importante de la vie des porcelets à l'origine d'une inflammation locale de l'intestin, appelé inflammation intestinale associée au sevrage. Cette inflammation crée des anomalies morphologiques au niveau des villosités intestinales suite à la stimulation de cytokines pro-inflammatoires (McCracken *et al.*, 1995 ; McCracken *et al.*, 1999 ; Pié *et al.*, 2004). Le processus d'inflammation intestinale associé au sevrage impacte donc la santé et les performances de croissance des porcelets (Pié *et al.*, 2004).

Une autre étude a montré que la lactation constitue également, chez les truies aussi, une période « à risque » en ce qui concerne les conséquences du stress oxydatif et les processus inflammatoires sur le foie par exemple (Rosenbaum *et al.*, 2012). Il est probable que ce stress oxydatif ainsi que l'état inflammatoire soient la conséquence d'un métabolisme élevé, ou faisant suite à la survenue de maladies infectieuses comme les mammites ou les métrites qui sont couramment observées chez les truies après la mise-bas (Gessner *et al.*, 2017). Cette période doit donc être prise en considération aussi dans ce type d'élevage.

#### **c. En élevage de volailles**

Chez les poulets de chair, l'inflammation systémique induite par le LPS de *Salmonella typhimurium* entraîne une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires et de la température corporelle (Boever *et al.*, 2009 ; Shen *et al.*, 2010 ; Zhang *et al.*, 2010).

La littérature montre également un impact des processus inflammatoires sur les performances des animaux. Une diminution de la prise alimentaire, une réduction du gain de poids corporel et une augmentation du taux de conversion alimentaire ont été observées chez les poulets soumis à l'injection de LPS (Shen *et al.*, 2010 ; Tan *et al.*, 2014). De plus, il a été montré que les poulets ayant reçu du LPS avaient un poids relatif augmenté de différents organes comme le foie (Shen *et al.*, 2010), la rate et l'intestin (Korver *et al.*, 1998).

## 4. L'intérêt des antioxydants dans l'alimentation animale

Comme nous venons de le voir, l'organisme des animaux est soumis à de nombreuses situations de stress oxydatif. Cette exposition impacte l'intégrité du système immunitaire et favorise le développement de phénomènes inflammatoires.

### **a. Lutte contre le stress oxydatif**

Les réserves en antioxydants de l'organisme permettent une protection contre les dommages occasionnés par le stress oxydatif par captation des ERO. Cependant nous avons vu précédemment que la concentration en antioxydants endogènes ou exogènes<sup>54</sup> présents dans l'organisme est insuffisante pour neutraliser cette trop grande quantité d'ERO durant les périodes où l'exposition au stress est importante.

Ainsi, une des stratégies permettant de lutter contre ce phénomène pourrait reposer sur l'apport d'une complémentation en antioxydants *via* l'alimentation.

### **b. Lutte contre les phénomènes inflammatoires et amélioration de la réponse immunitaire**

Les antioxydants agissent en neutralisant les ERO qui stimulent la libération d'activateurs de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires. Chez les bovins, plusieurs micronutriments agissent sur ce phénomène *via* une action antioxydante. C'est plus particulièrement le cas de la vitamine E et du sélénium qui sont les micronutriments dont les effets ont été les plus étudiés dans la littérature.

La vitamine E est un antioxydant de rupture de chaîne permettant de limiter la peroxydation des lipides. Les cellules activées du système immunitaire inné sont particulièrement sensibles aux lésions causées par la peroxydation des lipides puisqu'elles produisent des ERO en grand nombre et contiennent de nombreux acides gras polyinsaturés au sein de leurs membranes. Ainsi, l'apport de nutriments permet de limiter la peroxydation. Ceci permet de limiter les effets du stress oxydatif et donc de limiter les phénomènes inflammatoires qui en découlent.

### **c. Le resvératrol : une nouvelle perspective**

Notons que plusieurs études ont démontré que le resvératrol, administré par voie orale, était capable de diminuer la production de cytokines pro-inflammatoires notamment IL-1B, IL-6, TNF  $\alpha$ , et TGF- $\beta$ 1 à partir de modèles de maladies inflammatoires chez les rongeurs (Sánchez-Fidalgo *et al.*, 2010 ; Rahal *et al.*, 2012). Les mécanismes du resvératrol face à l'inflammation sont complexes mais la plupart sont liés à une inhibition de NF- $\kappa$ B, *via* des facteurs de transcription qui ont un rôle central dans la régulation de l'inflammation (Chuang et McIntosh, 2011 ; Gessner *et al.*, 2017).

De plus nous avons vu que le resvératrol était capable de piéger les ERO et d'activer la voie de Nrf 2 lui-même à l'origine de l'activation de diverses enzymes antioxydantes (Kim *et al.*, 2018).

Au-delà de toutes les applications potentielles que nous avons vues en partie 2 sur lesquelles des études *in vivo* ont été réalisées, cette perspective nouvelle pourrait donc être intéressante à explorer chez les animaux de rente dans le but de réduire les phénomènes oxydatifs et inflammatoires lors des périodes « à risque ».

---

<sup>54</sup> comme la vitamine E apportée par la ration

## C. Des études préliminaires prometteuses

Plusieurs études sur l'intérêt de l'apport du resvératrol chez des animaux monogastriques ou ruminants ont été conduites. Ces études se montrent plutôt prometteuses pour l'utilisation de cette molécule dans un contexte d'élevage. Nous allons ainsi présenter dans cette première partie les résultats d'études faites chez des ruminants et chez des monogastriques.

### 1. Utilisation de sous-produits de la vinification chez les ruminants

Il existe une littérature importante sur le rôle des polyphénols alimentaires (principalement des tanins condensés) dans l'alimentation des ruminants. Cependant, au sein d'un même sous-produit, l'attribution d'un effet spécifique à son polyphénol est assez difficile car ils sont souvent caractérisés par des compositions chimiques complexes. De plus, plusieurs travaux ne rapportent que le contenu des polyphénols totaux ou les principales classes de polyphénols, en omettant leurs profils complets. C'est pourquoi nous avons décidé de parler seulement des études utilisant le resvératrol comme source principale de complémentation ainsi que les études utilisant des sous-produits de la vinification, ces sous-produits étant très riches en resvératrol. Les autres études ont été écartées bien que montrant aussi des effets intéressants (Correddu *et al.*, 2020).

#### a. En élevage bovin

Dans la littérature, plusieurs études se sont intéressées à l'incorporation de polyphénols issus de sous-produits de la vinification dans la ration sur la production de méthane en élevage bovin. Cependant les études n'ont pas toutes abouti aux mêmes conclusions. Certains auteurs ont conclu que le marc de raisin n'avait aucun impact sur la production de méthane rapporté au gain de poids ou à l'apport énergétique chez des broutards allaitant de 14 mois ayant reçu une complémentation de leur ration de base avec 300 g/kg de matière sèche de marcs de raisins (Caetano *et al.*, 2019).

D'autres auteurs ont, quant à eux, complétement la ration de vaches laitières en fin de lactation avec 5 kg de matière sèche de marcs de raisins séchés ou ensilés pendant 18 jours. Ils ont observé une réduction des émissions de méthane (CH<sub>4</sub>) d'environ 20 % (Moate *et al.*, 2014). La réduction des émissions de méthane est associée à des changements dans les populations bactériennes du rumen. Le composant responsable de cette diminution n'a pas été identifié de façon certaine (Moate *et al.*, 2014).

Cette étude montre également que le rendement laitier et la concentration du lait des vaches en protéines n'ont pas été affectés de façon significative par l'apport de marcs de raisins séchés dans la ration (Moate *et al.*, 2014). Ces conclusions sur le niveau de production ont été les mêmes dans une autre étude utilisant une complémentation d'ensilage de marcs de raisins sur 21 jours à une concentration de 0, 50, 75 et 100 g/kg de matière sèche (Santos *et al.*, 2014). Cette étude rapporte en revanche une amélioration de l'activité antioxydante du lait et suggère la possibilité d'amélioration de la qualité des matières grasses laitières. Une autre étude a observé, en contradiction avec les deux études précédentes qu'une complémentation en extrait de pépins de raisin et de marcs de raisin avait permis une augmentation inattendue de la production de lait (Gessner *et al.*, 2015).

En ce qui concerne l'effet antioxydant des polyphénols chez les bovins, les résultats divergent également. Une étude a montré qu'une complémentation (10 g/j) en polyphénols de raisin chez des génisses en période péripartum permettait une augmentation de l'activité de la superoxyde dismutase (enzyme antioxydante) mais n'affectait pas l'activité de la glutathion peroxydase. Ces



résultats suggèrent que les polyphénols de raisins peuvent induire des mécanismes cytoprotecteurs après le vêlage pour faire face au stress oxydatif et inflammatoire (Colitti et Stefanon, 2006).

Or une autre étude a conclu que le pouvoir antioxydant du plasma restait inchangé même après une supplémentation de 1 % de pépins de raisin et d'extrait de farine de raisin chez des vaches laitières. En effet, les paramètres plasmatiques liés au système antioxydant n'ont pas été améliorés de manière significative (Gessner *et al.*, 2015).

Cette étude est également l'une des seules à avoir étudié l'intérêt de l'apport de polyphénols issus de sous-produits de la vinification sur les processus inflammatoires chez les bovins. Il en ressort que la complémentation en extrait de pépins de raisins et de marcs de raisins est capable d'atténuer l'inflammation et le stress du réticulum endoplasmique dans le foie des vaches laitières. En effet, bien que les résultats ne soient pas statistiquement significatifs, on peut observer une baisse de tous les marqueurs de l'inflammation. On remarque également une diminution significative de la concentration hépatique en FGF-21 qui est une hormone métabolique stimulant l'oxydation des acides gras, la néoglucogenèse et la céto-genèse. Cette diminution ainsi que l'augmentation de la concentration plasmatique de rétinol témoignent d'une diminution des conditions de stress oxydatif ou inflammatoires dans le foie et pourraient être responsable de l'amélioration significative des performances laitières (Gessner *et al.*, 2015).

#### **b. En élevage ovin / caprin**

Une seule étude, *in vivo*, s'est penchée sur l'intérêt, dans les émissions de méthane, du resvératrol incorporé dans une ration chez des brebis laitières. Pour cela, les auteurs ont complété la ration avec 0,25 g de resvératrol par jour et par mouton. Cette étude montre que les émissions de CO<sub>2</sub> et de méthane sont toutes les deux réduites de façon significative aussi bien en quantité totale qu'ajusté à la quantité de matière sèche ingérée par rapport à la ration de base. De plus, selon ces auteurs, la complémentation en resvératrol augmenterait la digestibilité des nutriments en participant à la synthèse de certaines enzymes dans l'intestin grêle des moutons et augmenterait la digestibilité apparente de l'énergie (Chen *et al.*, 2015).

Alors que ces auteurs ont montré l'intérêt du resvératrol sur la digestibilité des nutriments, d'autres auteurs (Abarghuei *et al.*, 2010) ont montré que la supplémentation en marcs de raisins durant 21 jours était délétère pour les paramètres du rumen: une diminution de la digestibilité neutre des fibres détergentes, une diminution de la digestibilité de la matière organique ainsi qu'une diminution de la digestibilité des protéines brutes. Ceci montre qu'il existe des interactions entre les différents constituants des sous-produits et qu'il est difficile de comprendre le rôle précis de chacun.

Les autres études que l'on trouve dans la littérature parlent de l'intérêt de la complémentation en sous-produits de raisins riches en polyphénols de façon générale. Une étude a montré qu'une complémentation de 300 g/j et par mouton de pépins de raisins durant 10 semaines n'avait influencé de manière significative ni la production ni la composition laitière des brebis. Dans cette étude les paramètres hématologiques, rénaux et hépatiques n'ont également pas été affectés par la complémentation de la ration. Cependant cette complémentation a montré un effet immunomodulateur en provoquant une réduction significative des paramètres immunologiques. L'ajout de pépins de raisin dans une ration de brebis laitière est donc sans effets néfastes sur leur production laitière et leur état de santé (Nudda *et al.*, 2015).

Enfin une dernière étude s'est intéressée à la supplémentation de 1 % et 2 % en farine de résidus de raisin dans une ration de moutons pour son effet antioxydant dans la lutte contre le stress

thermique. Ils ont observé une augmentation significative de la capacité antioxydante grâce à l'augmentation de la concentration plasmatique en enzymes antioxydantes (SOD et GSH px) lors d'une complémentation à 2 %. La peroxydation lipidique a également été diminuée chez ces moutons (Alba *et al.*, 2019). Cette étude rejoint les conclusions des études précédentes sur le fait que la production et la composition laitière n'aient pas été affectées. Cette étude conclut qu'une supplémentation à 2 % de farine de résidus de raisin chez des moutons soumis à un stress thermique entraîne des réponses antioxydantes et anti-inflammatoires (Alba *et al.*, 2019).

L'utilisation de marc de raisin comme complément alimentaire chez des ovins laitiers pourrait être adoptée comme stratégie pour réduire les coûts d'alimentation et également faire face à la nécessité de recycler les déchets<sup>55</sup> sans effets négatifs sur les performances<sup>56</sup> des animaux (Manso *et al.*, 2016).

## **2. Utilisation des sous-produits de la vinification chez les monogastriques**

### ***a. En élevage porcin***

Plusieurs études se sont intéressées aux effets des polyphénols et plus particulièrement du resvératrol sur la physiopathologie de certaines maladies chez le porc comme modèle animal.

Une étude a montré que la complémentation d'un régime alimentaire en resvératrol de l'ordre de 100 mg/kg/j chez le porc était capable d'améliorer le métabolisme du glucose, notamment lors d'insulino-résistance, dans le foie et les muscles squelettiques (Burgess *et al.*, 2011). De plus une complémentation de plusieurs mois empêche le développement de lésions d'athérosclérose dans l'aorte chez les porcs (Azorín-Ortuño *et al.*, 2012b). Le resvératrol, toujours à une dose de 100 mg/kg/j joue également un rôle préventif dans la lutte contre les maladies coronariennes et améliore la fonction cardiaque dans des modèles porcins hypercholestérolémiques et dans des modèles d'ischémie myocardique chronique (Robich *et al.*, 2010).

Dans la littérature on ne trouve en revanche pas d'études traitant de l'intérêt du resvératrol seul en tant que complément alimentaire dans un contexte de porcs d'élevage. Quelques études parlent néanmoins des avantages de la complémentation en polyphénols par l'intermédiaire de sous-produits de la vinification. Le resvératrol est donc inclus dans ces polyphénols mais pas de manière exclusive.

Une étude s'est intéressée à l'effet des polyphénols sur les processus inflammatoires dans l'intestin grêle chez des porcelets de six semaines. Des porcelets ont reçu une complémentation en pépins de raisin et farine de marcs de raisins à la dose de 10 g/kg en plus de leur ration durant quatre semaines. Cette étude a conclu que la complémentation permettait de supprimer l'expression de gènes pro-inflammatoires dans la muqueuse duodénale des porcs en croissance. Ce rôle anti-inflammatoire est utile pour contrer l'inflammation digestive fréquente au moment du sevrage des porcelets. La structure de la muqueuse intestinale a elle aussi été améliorée. La capacité antioxydante du plasma n'a quant à elle pas été influencée. Pour ces auteurs, l'apport d'un tel complément alimentaire en élevage porcin reste une piste pour le maintien de la santé des animaux

---

<sup>55</sup> dont l'élimination est coûteuse

<sup>56</sup> niveau production et composition des sous-produits obtenus

ainsi que pour l'amélioration de leurs performances (Gessner *et al.*, 2013). D'autres auteurs (Fiesel *et al.*, 2014) ont rejoint ces conclusions sur le rôle anti-inflammatoire des polyphénols avec une complémentation de 1 % de la ration, mais dans des portions du tube digestif différentes (duodénum, iléon, côlon) chez les porcelets. Cette étude a mis également en avant la capacité des polyphénols à agir sur la flore microbienne. En effet ils régulent la surpopulation de germes pouvant être pathogènes chez le porc (*Streptococcus* spp, *Clostridium* cluster) (Fiesel *et al.*, 2014). Les deux études précédentes ont relevé une amélioration du rapport gain/alimentation qu'ils attribuent soit à l'inhibition des processus inflammatoires soit à l'effet antimicrobien (Fiesel *et al.*, 2014).

Il existe d'autres études relatives à l'apport en polyphénols, pour leur rôle antioxydant. Celles-ci n'ont pas été développées dans cette thèse car la source des polyphénols n'était pas à partir des sous-produits du raisin.

### **b. En élevage de volaille**

La littérature portant sur les effets des polyphénols et plus particulièrement du resvératrol chez les poulets de chair et les poules pondeuses est limitée. Seules quelques études se sont concentrées sur le système antioxydant ou l'inflammation.

Une seule étude (Sridhar *et al.*, 2015) s'est intéressée à la complémentation en resvératrol d'un régime de base de poulets de chairs recevant, ou non, des aliments contaminés par une aflatoxine. Cette consommation d'aliments contaminés affecte la santé des volailles et entraîne de lourdes pertes économiques. La supplémentation en resvératrol s'est faite sur 42 jours et représentait 1 % de la ration des animaux. Cette étude conclut que le resvératrol a amélioré le statut antioxydant des poulets tout en présentant un effet protecteur des lésions hépatiques induites lorsque l'aflatoxine était présente dans l'alimentation. Cependant, dans cette étude, la complémentation en resvératrol du régime de base seul, a altéré les gains de poids corporel et la prise alimentaire des volailles à la 4<sup>e</sup> et 5<sup>e</sup> semaine.

De ces études, il ressort que la complémentation de l'alimentation des poulets de chairs avec des marcs de raisins allant jusqu'à 60 g/kg n'affecte ni les performances de croissance ni la digestibilité des protéines et des acides aminés des animaux (Goñi *et al.*, 2007 ; Brenes *et al.*, 2008). De plus, avec une complémentation allant jusqu'à 30 g/kg, la capacité antioxydante du sérum des poulets complémentés n'a pas montré de différences significatives (Goñi *et al.*, 2007). Cependant, entre 30 et 60 g/kg, les polyphénols ont montré un intérêt sur la capacité antioxydante du sérum (Brenes *et al.*, 2008). Les auteurs s'accordent sur le fait que la complémentation en marcs de raisins permettrait de retarder la peroxydation lipidique des viandes de poulets lors du stockage réfrigéré (Goñi *et al.*, 2007 ; Brenes *et al.*, 2008).

Enfin une dernière étude s'est intéressée aux différences entre une complémentation à base de marcs de raisins et à base d'extrait de pépins de raisins. Alors que les marcs de raisins ont présenté un intérêt sur la régulation de la population microbienne intestinale ainsi que les caractéristiques physiques de la muqueuse intestinale, la complémentation en extrait de pépins n'a pas fait ressortir les mêmes conclusions. Ceci suggère donc que les polyphénols issus de différentes sources ont des effets biologiques différents (Viveros *et al.*, 2011).

La seule étude ayant, à ce jour, montré un effet bénéfique de l'utilisation des polyphénols sur l'expression des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-10, TNF, IFN- $\gamma$ ) sans rapporter d'impact sur les performances, a utilisé des polyphénols extraits du thé. C'est pourquoi nous ne la développerons pas plus, mais ceci reste prometteur pour la suite des recherches (Li *et al.*, 2015).

Les animaux de rente sont donc soumis à de nombreuses conditions de stress métaboliques, oxydatifs ou inflammatoires au cours de leur vie engendrant des conséquences physiologiques et zootechniques. D'un point de vue théorique, le resvératrol se présente comme un bon candidat dans la prévention de ces affections. La littérature manque cependant de références quant à l'utilisation du resvératrol en tant que complément alimentaire dans un contexte d'élevage. Il en ressort néanmoins que son incorporation dans une ration n'a pas d'effets délétères chez les animaux de rente. De ces études, il ressort également que la dose mais aussi la forme<sup>57</sup> sous laquelle est incorporé le resvératrol au sein d'une ration a toute son importance. Le Tableau 1 ci-dessous présente un résumé de ces études. Bien que les auteurs ne s'accordent pas sur l'intégralité des résultats obtenus, les sous-produits issus de la vinification riches en resvératrol et autres polyphénols ont un rôle anti-inflammatoire et antioxydant qui est retrouvé dans un grand nombre d'études. Afin d'aider la filière de l'élevage à s'ancrer dans une dynamique écoresponsable, la valorisation de ces sous-produits reste une piste d'intérêt car elle permet de limiter d'une part l'impact écologique de la production de l'alimentation animal et, selon certains auteurs, elle permettrait d'autre part de réduire la production de méthane lié aux fermentations entériques chez les ruminants qui, rappelons-le, représente 40 % des productions de gaz à effet de serre dans le secteur de l'élevage. Cette valorisation qui se montre bénéfique pour l'environnement, le serait tout autant pour les viticulteurs en situation géographique difficile qui connaissent des difficultés pour la valorisation de leurs vins suite à la souffrance des raisins au court de leur maturation. Enfin, les éleveurs trouveront également leur intérêt en limitant les frais de production et les frais liés aux traitements suite à une diminution de l'apparition de certaines affections.

---

<sup>57</sup> utilisation de marcs de raisins ou pépins de raisins

**Tableau 1 : Tableau récapitulatif de l'intérêt de l'utilisation du resvératrol ou des sous-produits de la vinification dans un contexte d'élevage d'animaux de rente**

	Source	Quantités ingérées		Conclusions (par rapport à un régime de base)	Auteurs
Broutards allaitants	Marcs de raisins ensilés	300 g/kg MS	41 jours	Aucun impact du marc sur la production de méthane par unité de gain ou d'apport énergétique Digestibilité de la matière sèche plus faible	(Caetano <i>et al.</i> , 2019)
Vaches laitières	Marcs de raisins séchés (DGM)	5 kg MS/j	18 jours	Réduction de 20 % des émissions de CH <sub>4</sub> Rendement laitier et concentration protéiques non affectés Rendement en matières grasses plus faible Gain de poids plus faible	(Moate <i>et al.</i> , 2014)
	Marcs de raisins ensilés (EGM)			Réduction de 20 % des émissions de CH <sub>4</sub> Rendement laitier et concentration protéique plus faible Rendement en matières grasses plus faible Gain de poids plus faible	
	Marcs de raisins ensilés	50 g/kg MS 75 g/kg MS 100 g/kg MS	21 jours	Pouvoir réducteur du lait augmenté Rendement et composition laitière non affectés	(Santos <i>et al.</i> , 2014)
	Pépins et extraits de farine de raisins	1% de la ration MS	84 jours	Rendement laitier amélioré Composition laitière non affectée	(Gessner <i>et al.</i> , 2015)

				Concentration plasmatique des enzymes antioxydantes non affectée Concentration de FGF21 hépatique diminuée	
Génisses	Polyphénols de raisins	10 g/j	44 jours	Activité antioxydante plasmatique augmentée Mécanismes cytoprotecteurs post-velage pour faire face au stress oxydatif et inflammatoire	(Colitti et Stefanon, 2006)
Brebis laitières	Extraits de Resvératrol	0,25 g/j	2 mois	Réduction des émissions de CO2 et de méthane Digestibilité des nutriments augmentée Digestibilité apparente de l'énergie augmentée	(Chen <i>et al.</i> , 2015)
	Marc de raisins	762 g/kg MS	28 jours	Digestibilité de la matière organique diminuée Digestibilité des protéines brutes diminuée Pas d'effets néfastes sur les paramètres du rumen	(Abarghuei <i>et al.</i> , 2010)
	Pépins de raisins	300 g/j	10 semaines	Rendement et composition laitière non affectés Paramètres hématologiques, rénaux et hépatiques non affectés Effet immunomodulateur augmenté	(Nudda <i>et al.</i> , 2015)
	Farines de résidus de raisins	2 % de la ration	15 jours	Rendements et composition laitière non affectés Capacité antioxydante plasmatique augmentée Activité des enzymes SOD et GSHpx du lait augmentée Peroxydation lipidique diminuée	(Alba <i>et al.</i> , 2019)

				Réponse antioxydante et anti-inflammatoire augmentée Réduction du nombre de cellules somatiques	
	Marcs de raisins	5 % de la ration MS	4 semaines	Rendements et composition laitière non affectés Pas de modification du profil laitier en acides gras	(Manso <i>et al.</i> , 2016)
		10% de la ration MS			
Porcelets	Pépins de raisins et farine de marcs	10 g/kg	4 semaines	Diminution de l'expression de gènes pro-inflammatoires en région duodénale Amélioration de la structure de la muqueuse duodénale Capacité antioxydante plasmatique non affectée Amélioration du rapport gain/alimentation	(Gessner <i>et al.</i> , 2013)
	Extrait de pépins et de marcs de raisins	1 % de la ration	4 semaines	Diminution de l'expression de gènes pro-inflammatoires dans plusieurs portions (duodénum, iléon, côlon) Amélioration de la structure de la muqueuse intestinale Régulation positive de la flore intestinale Digestibilité totale des nutriments améliorée Amélioration du rapport gain/alimentation	(Fiesel <i>et al.</i> , 2014)
Poulets de chair	Resvératrol	1 % de la ration	42 jours	Capacité antioxydante plasmatique améliorée Gain de poids diminué sur les semaines 4 et 5	(Sridhar <i>et al.</i> , 2015)

				Protection contre les lésions hépatiques liées à l'aflatoxine	
	Marcs de raisins	5 g/kg 15 g/kg 30 g/kg	7 jours	Performances de croissances non affectées Digestibilité des acides aminés non affectée Peroxydation lipidique lors du stockage réfrigéré retardée	(Goñi <i>et al.</i> , 2007)
	Marcs de raisins	10 g/kg 30 g/kg 60 g/kg	7 jours	Performances de croissances non affectées Digestibilité des acides aminés non affectée Capacité antioxydante plasmatique augmentée Peroxydation lipidique lors du stockage réfrigéré retardée	(Brenes <i>et al.</i> , 2008)
	Marcs de raisins	60 g/kg GPC	21 jours	Performances de croissances non affectées Augmentation des populations bactériennes bénéfiques dans l'iléon (Enterococcus) Diminution des populations bactériennes potentiellement pathogènes dans l'iléon (Clostridium perfringens) Amélioration de la morphologie de la muqueuse jéjunale	(Viveros <i>et al.</i> , 2011)
	Extraits de pépins de raisins	7.2 g/kg GSE		Performances de croissances diminuées Augmentation des populations bactériennes bénéfiques dans l'iléon (Enterococcus) Diminution des populations bactériennes potentiellement pathogènes dans l'iléon (Clostridium perfringens)	





# Conclusion

---

Les études dans la littérature portant sur l'intérêt du resvératrol sont nombreuses. Les résultats en laboratoire démontrent que cette molécule est prometteuse. Son rôle antioxydant et anti-inflammatoire lui confère une grande partie de son efficacité dans la prévention de diverses affections. L'état des lieux de la littérature montre son intérêt pour la prévention de maladies cardiovasculaires, oculaires, hépatiques, rénales, mais aussi dans la prévention du développement de cancers et des lésions secondaires au diabète ou à l'obésité. Le resvératrol a aussi un rôle à jouer dans certaines affections de la fonction de reproduction.

Les sous-produits de la vinification sont une source de resvératrol considérable. Cependant, dans un contexte de valorisation de ces sous-produits en élevage, les études ont montré des effets variables en fonction des sous-produits pour une même dose (marcs de raisin séchés, marcs de raisins distillés, pépins de raisins, *etc.*). Mais la littérature montre également que le resvératrol est une molécule dose-dépendante. Cela met en jeu la connaissance de la cinétique de cette molécule au sein des organismes, de son absorption à son excrétion en passant par sa métabolisation

Beaucoup de zones d'ombre restent encore à élucider au sujet du resvératrol. En effet, au sein d'un même sous-produit il est très difficile d'attribuer l'effet à sa molécule parmi les nombreux composés présents. Cependant il ressort de notre étude bibliographique que l'ajout de sous-produits issus de la vinification dans une ration ne semble pas avoir d'effets délétères pour les animaux. La littérature ne reste cependant pas très développée en ce qui concerne les effets de l'ajout de ces sous-produits dans une ration d'animaux de rente.

Pour poursuivre ce travail bibliographique, il serait intéressant de réaliser un travail expérimental au sein de plusieurs exploitations pour avoir des résultats significatifs. L'impact de l'ajout du même sous-produit provenant de la vinification (le marc de raisins par exemple) sur la survenue de maladies d'origine inflammatoire dans l'exploitation (métrites, mammites, boiteries, *etc.*) pourrait être évalué. En parallèle, on pourra étudier l'impact de ce changement de ration sur le stress métabolique des animaux dans un contexte d'élevage. Au vu des conclusions sur l'effet dose-dépendant du resvératrol, il serait également intéressant de comparer les mêmes critères sur plusieurs lots d'animaux complémentés à des concentrations en sous-produits différentes.



# Liste des références bibliographiques

---

- ABARGHUEI M.J., ROUZBEHAN Y., ALIPOUR D. (2010) The influence of the grape pomace on the ruminal parameters of sheep. *Livest. Sci.* 132(1), 73-79
- AGGARWAL B.B., SHISHODIA S., SANDUR S.K., PANDEY M.K., SETHI G. (2006) Inflammation and cancer: How hot is the link? *Biochem. Pharmacol., Special Issue: Cell Signalling, Transcription and Translation as Therapeutic Targets* 72(11), 1605-1621
- AHMAD N., ADHAMI V.M., AFAQ F., FEYES D.K., MUKHTAR H. (2001) Resveratrol causes WAF-1/p21-mediated G(1)-phase arrest of cell cycle and induction of apoptosis in human epidermoid carcinoma A431 cells. 7(5), 1466-1473
- AHMED H., JAHAN S., ULLAH H., ULLAH F., SALMAN M.M. (2020) The addition of resveratrol in tris citric acid extender ameliorates post-thaw quality parameters, antioxidant enzymes levels, and fertilizing capability of buffalo (*Bubalus bubalis*) bull spermatozoa. *Theriogenology* 152, 106-113
- ALBA D.F., CAMPIGOTTO G., CAZAROTTO C.J., *et al.* (2019) Use of grape residue flour in lactating dairy sheep in heat stress: Effects on health, milk production and quality. *J. Therm. Biol.* 82, 197-205
- AL-MUTARY M.G., AL-GHADI M.Q., AMMARI A.A., *et al.* (2020) Effect of different concentrations of resveratrol on the quality and in vitro fertilizing ability of ram semen stored at 5 °C for up to 168 h. *Theriogenology* 152, 139-146
- ATTIA S.M. (2012) Influence of resveratrol on oxidative damage in genomic DNA and apoptosis induced by cisplatin. *Mutat. Res. Toxicol. Environ. Mutagen.* 741(1), 22-31
- AUROUSSEAU B. (2002) Les radicaux libres dans l'organisme des animaux d'élevage : conséquences sur la reproduction, la physiologie et la qualité de leurs produits. *INRAE Prod. Anim.* 15(1), 67-82
- AUVRAY E. (2012) Coproduits de raisin : les premières vendanges de Désialis. *Rev. Aliment. Anim.* N°653
- AZORÍN-ORTUÑO M., YÁÑEZ-GASCÓN M.J., GONZÁLEZ-SARRÍAS A., *et al.* (2012a) Effects of long-term consumption of low doses of resveratrol on diet-induced mild hypercholesterolemia in pigs: a transcriptomic approach to disease prevention. *J. Nutr. Biochem.* 23(7), 829-837
- AZORÍN-ORTUÑO M., YÁÑEZ-GASCÓN M.J., PALLARÉS F.J., *et al.* (2012b) A Dietary Resveratrol-Rich Grape Extract Prevents the Developing of Atherosclerotic Lesions in the Aorta of Pigs Fed an Atherogenic Diet. *J. Agric. Food Chem.* 60(22), 5609-5620
- BADOUARD C. (2006) Les lésions des acides nucléiques: détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. Thèse de doctorat. Université Joseph Fourier, Grenoble
- BANEZ M.J., GELUZ M.I., CHANDRA A., *et al.* (2020) A systemic review on the antioxidant and anti-inflammatory effects of resveratrol, Curcumin, and dietary nitric oxide supplementation on human cardiovascular health. *Nutr. Res.* 78, 11-26

- BARON P. (resp de publication) (2015) Une distillerie dans le vignoble nantais en Loire Atlantique 44. In *Distillerie Baron*. [<https://www.distillerie-baron.com/>] (consulté le 18/04/2020).
- BARZILAI A., YAMAMOTO K.-I. (2004) DNA damage response to oxidative stress. *DNA Repair* 3, 1109-15
- BASTIANETTO S., MÉNARD C., QUIRION R. (2015) Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* 1852(6), 1195-1201
- BAVARESCO L., PEZZUTTO S., GATTI M., MATTIVI F. (2007) Role of the variety and some environmental factors on grape stilbenes. *Vitis -Geilweilerhof-* 46, 57-61
- BAZZO K.O., SOUTO A.A., LOPES T.G., *et al.* (2013) Evidence for the analgesic activity of resveratrol in acute models of nociception in mice. *J. Nat. Prod.* 76(1), 13-21
- BERBÉE J.F.P., WONG M.C., WANG Y., *et al.* (2013) Resveratrol protects against atherosclerosis, but does not add to the antiatherogenic effect of atorvastatin, in APOE\*3-Leiden.CETP mice. *J. Nutr. Biochem.* 24(8), 1423-1430
- BERESWILL S., MUÑOZ M., FISCHER A., *et al.* (2010) Anti-Inflammatory Effects of Resveratrol, Curcumin and Simvastatin in Acute Small Intestinal Inflammation. *PLoS ONE* 5(12)
- BERNABUCCI U., RONCHI B., LACETERA N., NARDONE A. (2002) Markers of Oxidative Status in Plasma and Erythrocytes of Transition Dairy Cows During Hot Season1. *J. Dairy Sci.* 85(9), 2173-2179
- BERNABUCCI U., RONCHI B., LACETERA N., NARDONE A. (2005) Influence of Body Condition Score on Relationships Between Metabolic Status and Oxidative Stress in Periparturient Dairy Cows. *J. Dairy Sci.* 88(6), 2017-2026
- BERTONI G., TREVISI E., HAN X., BIONAZ M. (2008) Effects of inflammatory conditions on liver activity in puerperium period and consequences for performance in dairy cows. *J. Dairy Sci.* 91(9), 3300-3310
- BOEVER S.D., CROUBELS S., MEYER E., *et al.* (2009) Characterization of an intravenous lipopolysaccharide inflammation model in broiler chickens. *Avian Pathol.* 38(5), 403-411
- BONNEFONT-ROUSSELOT D. (2007) Stress oxydant et vieillissement. *SPECTRA Biol. N°157 Janvier-Février- Mars 2007*, 23-26
- BOUSSENA A. (2015) Effets protecteurs d'extraits de marc de raisin riches en polyphénols dans un modèle d'inflammation colique chez le rat. Thèse de doctorat. Ecole doctorale des sciences de la vie, santé, agronomie environnement, Clermont-Ferrand
- BRADFORD B.J., YUAN K., FARNEY J.K., MAMEDOVA L.K., CARPENTER A.J. (2015) Invited review: Inflammation during the transition to lactation: New adventures with an old flame. *J. Dairy Sci.* 98(10), 6631-6650
- BRÅKENHJELM E., CAO R., CAO Y. (2001) Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes. *FASEB J.* 15(10), 1798-1800
- BRENES A., VIVEROS A., GOÑI I., *et al.* (2008) Effect of Grape Pomace Concentrate and Vitamin E on Digestibility of Polyphenols and Antioxidant Activity in Chickens. *Poult. Sci.* 87(2), 307-316

- BURFEIND K.G., MICHAELIS K.A., MARKS D.L. (2016) The central role of hypothalamic inflammation in the acute illness response and cachexia. *Semin. Cell Dev. Biol.* 54, 42-52
- BURGESS T.A., ROBICH M.P., CHU L.M., BIANCHI C., SELLKE F.W. (2011) Improving Glucose Metabolism With Resveratrol in a Swine Model of Metabolic Syndrome Through Alteration of Signaling Pathways in the Liver and Skeletal Muscle. *Arch. Surg. Chic. Ill 1960* 146(5), 556-564
- CABANIS J.C., CABANIS M.T., CHEYNIER V., TEISSEDRE P.L. (1998) Caractérisation de la matière première et des produits élaborés. In *Oenologie: fondements scientifiques et technologiques, Sciences et techniques agroalimentaires*, Eds Flanzy C. Londres; Paris; New York, Tec & doc-Lavoisier, pp 291-336
- CAETANO M., WILKES M.J., PITCHFORD W.S., LEE S.J., HYND P.I. (2019) Effect of ensiled crimped grape marc on energy intake, performance and gas emissions of beef cattle. *Anim. Feed Sci. Technol.* 247, 166-172
- CAMPOS P.H.R.F., MERLOT E., DAMON M., NOBLET J., LE FLOC'H N. (2014) High ambient temperature alleviates the inflammatory response and growth depression in pigs challenged with *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Vet. J.* 200(3), 404-409
- CHANDER V., TIRKEY N., CHOPRA K. (2005) Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin protects against cyclosporine-induced nephrotoxicity through nitric oxide dependent mechanism. *Toxicology* 210(1), 55-64
- CHANDER V., CHOPRA K. (2006a) Protective Effect of Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin on Glycerol-Induced Acute Renal Failure in Rat Kidney. *Ren. Fail.* 28(2), 161-169
- CHANDER V., CHOPRA K. (2006b) Protective effect of nitric oxide pathway in resveratrol renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Arch. Med. Res.* 37(1), 19-26
- CHANG C.-C., CHANG C.-Y., WU Y.-T., *et al.* (2011) Resveratrol retards progression of diabetic nephropathy through modulations of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and AMP-activated protein kinase. *J. Biomed. Sci.* 18(1), 47
- CHANG C.-C., CHANG C.-Y., HUANG J.-P., HUNG L.-M. (2012) Effect of resveratrol on oxidative and inflammatory stress in liver and spleen of streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Chin. J. Physiol.* 55(3), 192-201
- CHEN K.-H., HUNG C.-C., HSU H.-H., *et al.* (2011a) Resveratrol ameliorates early diabetic nephropathy associated with suppression of augmented TGF- $\beta$ /smad and ERK1/2 signaling in streptozotocin-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 190(1), 45-53
- CHEN K.-H., CHENG M.-L., JING Y.-H., *et al.* (2011b) Resveratrol ameliorates metabolic disorders and muscle wasting in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am. J. Physiol.-Endocrinol. Metab.* 301(5), E853-E863
- CHEN D., CHEN X., TU Y., *et al.* (2015) Effects of mulberry leaf flavonoid and resveratrol on methane emission and nutrient digestion in sheep. *Anim. Nutr.* 1(4), 362-367
- CHUANG C.-C., MCINTOSH M.K. (2011) Potential Mechanisms by Which Polyphenol-Rich Grapes Prevent Obesity-Mediated Inflammation and Metabolic Diseases. *Annu. Rev. Nutr.* 31(1), 155-176

- CITRINOVITZ A.C.M., LANGER L., STROWITZKI T., GERMEYER A. (2020) Resveratrol enhances decidualization of human endometrial stromal cells. *Reproduction* 159(4), 453-463
- COLITTI M., STEFANON B. (2006) Effect of Natural Antioxidants on Superoxide Dismutase and Glutathione Peroxidase mRNA Expression in Leukocytes from Periparturient Dairy Cows. *Vet. Res. Commun.* 30(1), 19-27
- CORREDDU F., LUNESU M.F., BUFFA G., *et al.* (2020) Can Agro-Industrial By-Products Rich in Polyphenols be Advantageously Used in the Feeding and Nutrition of Dairy Small Ruminants? *Anim. Open Access J. MDPI* 10(1)
- COSTE E. (2015) Trente sept plantes chinoises. Caractères botaniques, étude pharmacologique et intérêt thérapeutique. Université Montpellier 1 UFR des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques
- DAS S., DAS D. (2007) Anti-Inflammatory Responses of Resveratrol. *Inflamm. Allergy-Drug Targets* 6(3), 168-173
- DE JESUS SOARES T., VOLPINI R.A., FRANCESCATO H.D.C., *et al.* (2007) Effects of resveratrol on glycerol-induced renal injury. *Life Sci.* 81(8), 647-656
- DELATTRE J., BEAUDEUX J.-L., BONNEFONT-ROUSSELOT D. (2005) Radicaux libres et stress oxydant. In *Radicaux libres et stress oxydant*, TEC & DOC, médicales internationales. ed. Paris, Londres, New-York, Lavoisier
- DÉSIALIS (2020) PULPOGRAP. In *Désialis*. [<https://www.desialis.com/produits/autres-produits/produit-pulpograp>] (consulté le 18/04/2020).
- DO AMARAL C.L., FRANCESCATO H.D.C., COIMBRA T.M., *et al.* (2008) Resveratrol attenuates cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Arch. Toxicol.* 82(6), 363-370
- DOGANAY S., BORAZAN M., IRAZ M., CIGREMIS Y. (2006) The Effect of Resveratrol in Experimental Cataract Model Formed by Sodium Selenite. *Curr. Eye Res.* 31(2), 147-153
- DOLINSKY V.W., CHAN A.Y.M., ROBILLARD FRAYNE I., *et al.* (2009) Resveratrol prevents the prohypertrophic effects of oxidative stress on LKB1. *Circulation* 119(12), 1643-1652
- DOLINSKY V.W., CHAKRABARTI S., PEREIRA T.J., *et al.* (2013) Resveratrol prevents hypertension and cardiac hypertrophy in hypertensive rats and mice. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* 1832(10), 1723-1733
- DOLINSKY V.W., DYCK J.R.B. (2011) Calorie restriction and resveratrol in cardiovascular health and disease. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.* 1812(11), 1477-1489
- DONG W., YANG R., YANG Jian, *et al.* (2015) Resveratrol pretreatment protects rat hearts from ischemia/reperfusion injury partly via a NALP3 inflammasome pathway. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 8(8), 8731-8741
- DRACKLEY J.K. (1999) Biology of Dairy Cows During the Transition Period: the Final Frontier? *J. Dairy Sci.* 82(11), 2259-2273
- DRACKLEY J.K., DANN H.M., DOUGLAS N., *et al.* (2005) Physiological and pathological adaptations in dairy cows that may increase susceptibility to periparturient diseases and disorders. *Ital. J. Anim. Sci.* 4(4), 323-344

- DULL A.-M., MOGA M.A., DIMIENESCU O.G., *et al.* (2019) Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules* 24(4), 1-21
- DURAND D., DAMON M., GOBERT M. (2013) Le stress oxydant chez les animaux de rente : principes généraux. *Cah. Nutr. Diététique* 48(5), 218-224
- ERGENOĞLU A.M., YENIEL A.Ö., ERBAŞ O., *et al.* (2013) Régression des implants endométriaux par le resvératrol dans un modèle d'endométriose induite expérimentalement chez le rat. *Reprod. Sci.* 20(10), 1230-1236
- ESCARPA A., GONZALEZ M. (2001) An Overview of Analytical Chemistry of Phenolic Compounds in Foods. *Crit. Rev. Anal. Chem.* 31, 57-139
- EUROPEAN COMMISSION (2019) Objectifs - Programme d'action pour l'environnement In Commission européenne. [<https://ec.europa.eu/environment/action-programme/objectives.htm#natural>] (consulté le 12/04/2020).
- FIESEL A., GESSNER D.K., MOST E., EDER K. (2014) Effects of dietary polyphenol-rich plant products from grape or hop on pro-inflammatory gene expression in the intestine, nutrient digestibility and faecal microbiota of weaned pigs. *BMC Vet. Res.* 10(1), 196
- FONTECAVE M., LEPOIVRE M., ELLEINGAND E., GEREZ C., GUITTET O. (1998) Resveratrol, a remarkable inhibitor of ribonucleotide reductase. *FEBS Lett.* 421(3), 277-279
- FRANCEAGRIMER (2017) Les sous produits de la vinification. In *FranceAgriMer*. [<https://www.franceagrimer.fr/filieres-Vin-et-cidre/Vin/Accompagner/Les-sous-produits-de-la-vinification>] (consulté le 12/04/2020).
- GAMBINI J., INGLÉS M., OLASO G., *et al.* (2015) Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2015
- GASTON É. (2016) Les polyphénols du vin rouge: des propriétés pour prévenir les cancers? Thèse de pharmacie. Université de Bordeaux
- GATTI M. (2012) Evaluation de l'effet du terroir sur la teneur en stilbènes du vin. phd thesis. Université d'Angers
- GESSNER D.K., FIESEL A., MOST E., *et al.* (2013) Supplementation of a grape seed and grape marc meal extract decreases activities of the oxidative stress-responsive transcription factors NF- $\kappa$ B and Nrf2 in the duodenal mucosa of pigs. *Acta Vet. Scand.* 55(1), 18
- GESSNER D.K., KOCH C., ROMBERG F.-J., *et al.* (2015) The effect of grape seed and grape marc meal extract on milk performance and the expression of genes of endoplasmic reticulum stress and inflammation in the liver of dairy cows in early lactation. *J. Dairy Sci.* 98(12), 8856-8868
- GESSNER D.K., RINGSEIS R., EDER K. (2017) Potential of plant polyphenols to combat oxidative stress and inflammatory processes in farm animals. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 101(4), 605-628
- GIOVANNINI L., MIGLIORI M., LONGONI B.M., *et al.* (2001) Resveratrol, a polyphenol found in wine, reduces ischemia reperfusion injury in rat kidneys. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 37(3), 262-270



- GOH S.S.C., WOODMAN O.L., PEPE S., *et al.* (2007) The red wine antioxidant resveratrol prevents cardiomyocyte injury following ischemia-reperfusion via multiple sites and mechanisms. *Antioxid. Redox Signal.* 9(1), 101-113
- GOLDBERG D.M., YAN J., SOLEAS G.J. (2003) Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects. *Clin. Biochem.* 36(1), 79-87
- GOÑI I., BRENES A., CENTENO C., *et al.* (2007) Effect of Dietary Grape Pomace and Vitamin E on Growth Performance, Nutrient Digestibility, and Susceptibility to Meat Lipid Oxidation in Chickens. *Poult. Sci.* 86(3), 508-516
- GOUTHAM G., MANIKANDAN R., BEULAJA M., *et al.* (2017) A focus on resveratrol and ocular problems, especially cataract: From chemistry to medical uses and clinical relevance. *Biomed. Pharmacother.* 86, 232-241
- GUENGERICH F.P. (2000) Metabolism of chemical carcinogens. *Carcinogenesis* 21(3), 345-351
- GUTTERIDGE J.M.C. (1994) Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem. Biol. Interact.* 91(2), 133-140
- HASAN Md.M., BAE H. (2017) An Overview of Stress-Induced Resveratrol Synthesis in Grapes: Perspectives for Resveratrol-Enriched Grape Products. *Mol. J. Synth. Chem. Nat. Prod. Chem.* 22(2)
- HOLTHOFF J.H., WANG Z., SEELY K.A., GOKDEN N., MAYEUX P.R. (2012) Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury. *Kidney Int.* 81(4), 370-378
- HSIEH T.-C., WONG C., JOHN BENNETT D., WU J.M. (2011) Regulation of p53 and cell proliferation by resveratrol and its derivatives in breast cancer cells: an in silico and biochemical approach targeting integrin  $\alpha\beta 3$ . *Int. J. Cancer* 129(11), 2732-2743
- IFV (2013) Marcs de raisins, lies de vin et bourbes: Quelle gestion des sous produits vinicoles? *Itinér. N°25*, 1-4
- JANOVICK N.A., BOISCLAIR Y.R., DRACKLEY J.K. (2011) Prepartum dietary energy intake affects metabolism and health during the periparturient period in primiparous and multiparous Holstein cows<sup>1</sup>. *J. Dairy Sci.* 94(3), 1385-1400
- JEANDET P., DOUILLET-BREUIL A.-C., BESSIS R., *et al.* (2002) Phytoalexins from the Vitaceae: Biosynthesis, Phytoalexin Gene Expression in Transgenic Plants, Antifungal Activity, and Metabolism. *J Agric Food Chem* 50(10), 2731-2741
- JING Y.-H., CHEN K.-H., YANG S.-H., KUO P.-C., CHEN J.-K. (2010) Resveratrol ameliorates vasculopathy in STZ-induced diabetic rats: role of AGE-RAGE signalling. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 26(3), 212-222
- KAMMERER D., CLAUS A., CARLE R., SCHIEBER A. (2004) Polyphenol screening of pomace from red and white grape varieties (*Vitis vinifera* L.) by HPLC-DAD-MS/MS. *J. Agric. Food Chem.* 52(14), 4360-4367
- KANAVI M.R., DARJATMOKO S., WANG S., *et al.* (2014) The Sustained Delivery of Resveratrol or a Defined Grape Powder Inhibits New Blood Vessel Formation in a Mouse Model of Choroidal Neovascularization. *Molecules* 19(11), 17578-17603

- KHANSARI N., SHAKIBA Y., MAHMOUDI M. (2009) Chronic inflammation and oxidative stress as a major cause of age-related diseases and cancer. *Recent Pat. Inflamm. Allergy Drug Discov.* 3(1), 73-80
- KIM J., CHA Y.-N., SURH Y.-J. (2010) A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. *Mutat. Res. Mol. Mech. Mutagen.* 690(1), 12-23
- KIM E.N., LIM J.H., KIM M.Y., *et al.* (2018) Resveratrol, an Nrf2 activator, ameliorates aging-related progressive renal injury. *Aging* 10(1), 83-99
- KITADA M., ZHANG Z., MIMA A., KING G.L. (2010) Molecular mechanisms of diabetic vascular complications. *J. Diabetes Investig.* 1(3), 77-89
- KITADA M., KOYA D. (2013) Renal Protective Effects of Resveratrol. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2013
- KO J.-H., SETHI G., UM J.-Y., *et al.* (2017) The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 18(12)
- KORVER D.R., ROURA E., KLASING K.C. (1998) Effect of dietary energy level and oil source on broiler performance and response to an inflammatory challenge. *Poult. Sci.* 77(8), 1217-1227
- KUBOTA S., KURIHARA T., MOCHIMARU H., *et al.* (2009) Prevention of Ocular Inflammation in Endotoxin-Induced Uveitis with Resveratrol by Inhibiting Oxidative Damage and Nuclear Factor- $\kappa$ B Activation. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 50(7), 3512-3519
- KUNDU J.K., SHIN Y.K., KIM S.H., SURH Y.-J. (2006) Resveratrol inhibits phorbol ester-induced expression of COX-2 and activation of NF- $\kappa$ B in mouse skin by blocking I $\kappa$ B kinase activity. *Carcinogenesis* 27(7), 1465-1474
- LAROUSSE (2020a) Définitions: apoptose. *In Dictionnaire de français Larousse.* [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/apoptose/4581>] (consulté le 15/06/2020).
- LAROUSSE (2020b) Définitions: homéostasie. *In Dictionnaire de français Larousse.* [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/hom%C3%A9ostasie/40213>] (consulté le 15/06/2020).
- LAROUSSE (2020c) Définitions: pyrogène. *In Dictionnaire de français Larousse.* [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pyrog%C3%A8ne/65301>] (consulté le 15/06/2020).
- LAROUSSE (2020d) Définitions: ischémie. *In Dictionnaire de français Larousse.* [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/isch%C3%A9mie/44380>] (consulté le 15/06/2020).
- LAROUSSE (2020e) Définitions: génome. *In Dictionnaire de français Larousse.* [<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/g%C3%A9nome/36594>] (consulté le 15/06/2020).
- LASTRA C.A. de la, VILLEGAS I. (2005) Resveratrol as an anti-inflammatory and anti-aging agent: Mechanisms and clinical implications. *Mol. Nutr. Food Res.* 49(5), 405-430
- LAWRENCE T., GILROY D.W. (2007) Chronic inflammation: a failure of resolution? *Int. J. Exp. Pathol.* 88(2), 85-94

- LEBLANC S.J. (2014) Reproductive tract inflammatory disease in postpartum dairy cows. *Anim. Int. J. Anim. Biosci.* 8 Suppl 1, 54-63
- LEKAKIS J., RALLIDIS L.S., ANDREADOU I., *et al.* (2005) Polyphenolic compounds from red grapes acutely improve endothelial function in patients with coronary heart disease. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 12(6), 596-600
- LEONARD S.S., XIA C., JIANG B.-H., *et al.* (2003) Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 309(4), 1017-1026
- LI X., WU B., WANG L., LI S. (2006) Extractable amounts of trans-resveratrol in seed and berry skin in *Vitis* evaluated at the germplasm level. *J. Agric. Food Chem.* 54(23), 8804-8811
- LI J., QU X., RICARDO S.D., BERTRAM J.F., NIKOLIC-PATERSON D.J. (2010) Resveratrol Inhibits Renal Fibrosis in the Obstructed Kidney. *Am. J. Pathol.* 177(3), 1065-1071
- LI H., XIA N., FÖRSTERMANN U. (2012) Cardiovascular effects and molecular targets of resveratrol. *Nitric Oxide* 26(2), 102-110
- LI H., LI Z., WEI Z., *et al.* (2015) Long-term effects of oral tea polyphenols and *Lactobacillus brevis* M8 on biochemical parameters, digestive enzymes, and cytokines expression in broilers. *J. Zhejiang Univ.-Sci. B* 16(12), 1019-1026
- LIU Zhaoping, SONG Y., ZHANG Xiaopeng, *et al.* (2005) Effects of trans-resveratrol on hypertension-induced cardiac hypertrophy using the partially nephrectomized rat model. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 32(12), 1049-1054
- LIU M., YIN Y., YE X., *et al.* (2013) Resveratrol protects against age-associated infertility in mice. *Hum. Reprod.* 28(3), 707-717
- LIU T., ZHANG L., JOO D., SUN S.-C. (2017) NF- $\kappa$ B signaling in inflammation. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2(1), 1-9
- LUGAT A., JOUBERT M., CARIOU B., PRIEUR X. (2018) Au cœur de la cardiomyopathie diabétique - Les souris lipodystrophiques SKO comme modèle d'étude de la glucotoxicité. *Med Sci (Paris)* 34(6-7), 563-570
- LUNA C., LI G., LITON P.B., *et al.* (2009) Resveratrol prevents the expression of glaucoma markers induced by chronic oxidative stress in trabecular meshwork cells. *Food Chem. Toxicol.* 47(1), 198-204
- MANSO T., GALLARDO B., SALVÁ A., *et al.* (2016) Influence of dietary grape pomace combined with linseed oil on fatty acid profile and milk composition. *J. Dairy Sci.* 99(2), 1111-1120
- MATOS R.S., BARONCINI L.A.V., PRÉCOMA L.B., *et al.* (2012) Resveratrol causes antiatherogenic effects in an animal model of atherosclerosis. *Arq. Bras. Cardiol.* 98(2), 136-142
- MAYEUR N., MINVILLE V., JAAFAR A., *et al.* (2011) Morphologic and functional renal impact of acute kidney injury after prolonged hemorrhagic shock in mice. *Crit. Care Med.* 39(9), 2131-2138
- MCCRACKEN B.A., GASKINS H.R., RUWE-KAISER P.J., KLASING K.C., JEWELL D.E. (1995) Diet-dependent and diet-independent metabolic responses underlie growth stasis of pigs at weaning. *J. Nutr.* 125(11), 2838-2845

- MCCRACKEN B.A., SPURLOCK M.E., ROOS M.A., ZUCKERMANN F.A., GASKINS H.R. (1999) Weaning Anorexia May Contribute to Local Inflammation in the Piglet Small Intestine. *J. Nutr.* 129(3), 613-619
- MENG X.J., WANG F., LI C.K. (2014) Resveratrol is Neuroprotective and Improves Cognition in Pentylene-tetrazole-kindling Model of Epilepsy in Rats. *Indian J. Pharm. Sci.* 76(2), 125-131
- MIGDAL C., SERRES M. (2011) Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Med Sci (Paris)* 27(4), 405-412
- MILLER J.K., BRZEZINSKA-SLEBODZINSKA E., MADSEN F.C. (1993) Oxidative Stress, Antioxidants, and Animal Function. *J. Dairy Sci.* 76(9), 2812-2823
- MILLER R.P., TADAGAVADI R.K., RAMESH G., REEVES W.B. (2010) Mechanisms of Cisplatin Nephrotoxicity. *Toxins* 2(11), 2490-2518
- MOATE P.J., WILLIAMS S.R.O., TOROK V.A., *et al.* (2014) Grape marc reduces methane emissions when fed to dairy cows. *J. Dairy Sci.* 97(8), 5073-5087
- MONTAIGNE E., ANTONA M., QUINTON V. (1986) Les filières des sous-produits des distilleries coopératives vinicoles du Midi. *Econ. rurale (Paris)* n°176, 29-36
- MORALES A.I., BUITRAGO J.M., SANTIAGO J.M., *et al.* (2002) Protective effect of trans-resveratrol on gentamicin-induced nephrotoxicity. *Antioxid. Redox Signal.* 4(6), 893-898
- MORZEL M., GATELLIER P., SAYD T., RENERRE M., LAVILLE E. (2006) Chemical oxidation decreases proteolytic susceptibility of skeletal muscle myofibrillar proteins. *Meat Sci.* 73(3), 536-543
- NAKAJIMA K., NAKANO T., TANAKA A. (2006) The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: The comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. *Clin. Chim. Acta* 367(1), 36-47
- NERANTZIS E., TATARIDIS P. (2006) Integrated Enology Utilization of winery by-products into high added value products. *J Sci Tech* 1, 1-12
- NIKOLIC D., VAN BREEMEN R.B. (2001) DNA Oxidation Induced by Cyclooxygenase-2. *Chem. Res. Toxicol.* 14(4), 351-354
- NOACK M., KOLOPP-SARDA M.-N. (2018) Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Rev. Francoph. Lab.* 2018(499), 28-37
- NUDDA A., CORREDDU F., MARZANO A., *et al.* (2015) Effects of diets containing grape seed, linseed, or both on milk production traits, liver and kidney activities, and immunity of lactating dairy ewes. *J. Dairy Sci.* 98(2), 1157-1166
- ÖZTÜRK E., ARSLAN A.K.K., YERER M.B., BISHAYEE A. (2017) Resveratrol and diabetes: A critical review of clinical studies. *Biomed. Pharmacother.* 95, 230-234
- PALSAMY P., SIVAKUMAR S., SUBRAMANIAN S. (2010) Resveratrol attenuates hyperglycemia-mediated oxidative stress, proinflammatory cytokines and protects hepatocytes ultrastructure in streptozotocin–nicotinamide-induced experimental diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 186(2), 200-210

- PALSAMY P., SUBRAMANIAN S. (2009) Modulatory effects of resveratrol on attenuating the key enzymes activities of carbohydrate metabolism in streptozotocin–nicotinamide-induced diabetic rats. *Chem. Biol. Interact.* 179(2), 356-362
- PALSAMY P., SUBRAMANIAN S. (2010) Ameliorative potential of resveratrol on proinflammatory cytokines, hyperglycemia mediated oxidative stress, and pancreatic  $\beta$ -cell dysfunction in streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats. *J. Cell. Physiol.* 224(2), 423-432
- PALSAMY P., SUBRAMANIAN S. (2011) Resveratrol protects diabetic kidney by attenuating hyperglycemia-mediated oxidative stress and renal inflammatory cytokines via Nrf2-Keap1 signaling. *Biochim. Biophys. Acta* 1812(7), 719-731
- PARK E.-J., PEZZUTO J.M. (2015) The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis., Resveratrol: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes* 1852(6), 1071-1113
- PIÉ S., LALLÈS J.P., BLAZY F., *et al.* (2004) Weaning Is Associated with an Upregulation of Expression of Inflammatory Cytokines in the Intestine of Piglets. *J. Nutr.* 134(3), 641-647
- PLANAS J.M., ALFARAS I., COLOM H., JUAN M.E. (2012) The bioavailability and distribution of trans-resveratrol are constrained by ABC transporters. *Arch. Biochem. Biophys., 5th International Conference on Polyphenols and Health* 527(2), 67-73
- PRÉ J. (1991) [Lipid peroxidation]. *Pathol. Biol. (Paris)* 39(7), 716-736
- RAHAL K., SCHMIEDLIN-REN P., ADLER J., *et al.* (2012) Resveratrol has anti-inflammatory and antifibrotic effects in the peptidoglycan-polysaccharide rat model of Crohn's disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 18(4), 613-623
- REE R.H. (1999) Image/JPEG: *Veratrum grandiflorum*. In *eFloras.org*. [[http://www.efloras.org/object\\_page.aspx?object\\_id=89549&flora\\_id=800](http://www.efloras.org/object_page.aspx?object_id=89549&flora_id=800)] (consulté le 18/04/2020).
- RENAUD S., DE LORGERIL M. (1992) Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *The Lancet* 339(8808), 1523-1526
- Research on berry composition and ripening. (1989) . In *Proceedings of the 7th Australian Wine Industry Technology Conference*, Adelaide, South Australia, Adelaide [S. Aust.]: Winetitles, 1990, pp 150-152
- RIBÉREAU-GAYON P., DUBOURDIEU D., DONÈCHE B. (2012) *Traité d'oenologie. Pratiques vitivinicoles. Série Oenologie Tome 1: Microbiologie du vin, vinification.*(6e édition)
- RIMBAUD S., RUIZ M., PIQUEREAU J., *et al.* (2011) Resveratrol Improves Survival, Hemodynamics and Energetics in a Rat Model of Hypertension Leading to Heart Failure. *PLoS ONE* 6(10)
- ROBERTS V.H.J., POUND L.D., THORN S.R., *et al.* (2014) Beneficial and cautionary outcomes of resveratrol supplementation in pregnant nonhuman primates. *FASEB J.* 28(6), 2466-2477
- ROBICH M.P., OSIPOV R.M., NEZAFAT R., *et al.* (2010) Resveratrol Improves Myocardial Perfusion in a Swine Model of Hypercholesterolemia and Chronic Myocardial Ischemia. *Circulation* 122(11 Suppl), S142-S149

- ROSENBAUM S., RINGSEIS R., HILLEN S., *et al.* (2012) The stress signalling pathway nuclear factor E2-related factor 2 is activated in the liver of sows during lactation. *Acta Vet. Scand.* 54(1), 59
- RUDZITIS-AUTH J., MENGER M.D., LASCHKE M.W. (2013) Resveratrol is a potent inhibitor of vascularization and cell proliferation in experimental endometriosis. *Hum. Reprod.* 28(5), 1339-1347
- RUSH J.W.E., QUADRILATERO J., LEVY A.S., FORD R.J. (2007) Chronic resveratrol enhances endothelium-dependent relaxation but does not alter eNOS levels in aorta of spontaneously hypertensive rats. *Exp. Biol. Med. Maywood NJ* 232(6), 814-822
- SAHA L., CHAKRABARTI A. (2014) Understanding the anti-kindling role and its mechanism of Resveratrol in Pentylentetrazole induced-kindling in a rat model. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 120, 57-64
- SÁNCHEZ-FIDALGO S., CÁRDENO A., VILLEGAS I., TALERO E., DE LA LASTRA C.A. (2010) Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *Eur. J. Pharmacol.* 633(1), 78-84
- SANTOS N.W., SANTOS G.T.D., SILVA-KAZAMA D.C., *et al.* (2014) Production, composition and antioxidants in milk of dairy cows fed diets containing soybean oil and grape residue silage. *Livest. Sci.* 159, 37-45
- SCHIEBER A., STINTZING F.C., CARLE R. (2001) By-products of plant food processing as a source of functional compounds — recent developments. *Trends Food Sci. Technol.* 12(11), 401-413
- SEDDON M., LOOI Y.H., SHAH A.M. (2007) Oxidative stress and redox signalling in cardiac hypertrophy and heart failure. *Heart* 93(8), 903-907
- SEGOVIA I. (2015) Alimentation et immunité en période péripartum chez les bovins. Thèse de doctorat. Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
- SHARMA S., ANJANEYULU M., KULKARNI S.K., CHOPRA K. (2006) Resveratrol, a polyphenolic phytoalexin, attenuates diabetic nephropathy in rats. *Pharmacology* 76(2), 69-75
- SHELDON I.M., LEWIS G.S., LEBLANC S., GILBERT R.O. (2006) Defining postpartum uterine disease in cattle. *Theriogenology* 65(8), 1516-1530
- SHELDON I.M., CRONIN J., GOETZE L., DONOFRIO G., SCHUBERTH H.-J. (2009) Defining Postpartum Uterine Disease and the Mechanisms of Infection and Immunity in the Female Reproductive Tract in Cattle. *Biol. Reprod.* 81(6), 1025-1032
- SHELDON I.M., CRONIN J.G., POSPIECH M., TURNER M.L. (2018) Symposium review: Mechanisms linking metabolic stress with innate immunity in the endometrium. *J. Dairy Sci.* 101(4), 3655-3664
- SHEN Y.B., PIAO X.S., KIM S.W., WANG L., LIU P. (2010) The effects of berberine on the magnitude of the acute inflammatory response induced by *Escherichia coli* lipopolysaccharide in broiler chickens. *Poult. Sci.* 89(1), 13-19
- SILAN C., UZUN O., COMUNOĞLU N.U., *et al.* (2007) Gentamicin-induced nephrotoxicity in rats ameliorated and healing effects of resveratrol. *Biol. Pharm. Bull.* 30(1), 79-83

- SINGH C.K., KUMAR A., LAVOIE H.A., DIPETTE D.J., SINGH U.S. (2012) Resveratrol Prevents Impairment in Activation of Retinoic Acid Receptors and MAP Kinases in the Embryos of a Rodent Model of Diabetic Embryopathy: *Reprod. Sci.*
- SINGH C.K., CHHABRA G., NDIAYE M.A., *et al.* (2018) The Role of Sirtuins in Antioxidant and Redox Signaling. *Antioxid. Redox Signal.* 28(8), 643
- SMITH K.L., HOGAN J.S., WEISS W.P. (1997) Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality. *J. Anim. Sci.* 75(6), 1659-1665
- SOLEAS G.J., DIAMANDIS E.P., GOLDBERG D.M. (1997) Resveratrol: A molecule whose time has come? And gone? *Clin. Biochem.* 30(2), 91-113
- SONER B.C., MURAT N., DEMIR O., *et al.* (2010) Evaluation of vascular smooth muscle and corpus cavernosum on hypercholesterolemia. Is resveratrol promising on erectile dysfunction? *Int. J. Impot. Res.* 22(4), 227-233
- SORDILLO L., CONTRERAS BRAVO G., AITKEN S. (2009) Metabolic factors affecting the inflammatory response of periparturient dairy cows. *Anim. Health Res. Rev. Conf. Res. Work. Anim. Dis.* 10, 53-63
- SOYLEMEZ S., SEPICI A., AKAR F. (2009) Resveratrol supplementation gender independently improves endothelial reactivity and suppresses superoxide production in healthy rats. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 23(6), 449-458
- SRIDHAR M., SUGANTHI R.U., THAMMIAHA V. (2015) Effect of dietary resveratrol in ameliorating aflatoxin B1-induced changes in broiler birds. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr.* 99(6), 1094-1104
- SZKUDELKA K., OKULICZ M., HERTIG I., SZKUDELSKI T. (2020) Resveratrol ameliorates inflammatory and oxidative stress in type 2 diabetic Goto-Kakizaki rats. *Biomed. Pharmacother.* 125, 110026
- TAKAOKA M. (1939) Resveratrol, a new phenolic compound, from *Veratrum grandiflorum*. *J. Chem. Soc. Jpn.* 1939 60(11), 1090-1100
- TAN J., LIU S., GUO Y., APPLGATE T.J., EICHER S.D. (2014) Dietary L-arginine supplementation attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory response in broiler chickens. *Br. J. Nutr.* 111(8), 1394-1404
- THANDAPILLY S.J., WOJCIECHOWSKI P., BEHBAHANI J., *et al.* (2010) Resveratrol prevents the development of pathological cardiac hypertrophy and contractile dysfunction in the SHR without lowering blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 23(2), 192-196
- TILLU D.V., MELEMEDJIAN O.K., ASIEDU M.N., *et al.* (2012) Resveratrol engages AMPK to attenuate ERK and mTOR signaling in sensory neurons and inhibits incision-induced acute and chronic pain. *Mol. Pain* 8, 5
- TIRCIS (2012) Renouée du Japon (fleurs et feuilles). *In Visoflora*. [<https://www.visoflora.com/photos-nature/photo-renouee-du-japon-fleurs-et-feuilles.html>] (consulté le 18/04/2020).
- TREVISI E., AMADORI M., BAKUDILA A.M., BERTONI G. (2009) Metabolic changes in dairy cows induced by oral, low-dose interferon-alpha treatment. *J. Anim. Sci.* 87(9), 3020-3029
- TREVISI E., AMADORI M., ARCHETTI I., LACETERA N., BERTONI G. (2011) Inflammatory Response and Acute Phase Proteins in the Transition Period of High-Yielding Dairy Cows.

- TREVISI E., AMADORI M., COGROSSI S., RAZZUOLI E., BERTONI G. (2012) Metabolic stress and inflammatory response in high-yielding, periparturient dairy cows. *Res. Vet. Sci.* 93(2), 695-704
- VIDAL (2020) Insuffisance cardiaque chronique - EurekaSanté par VIDAL. *In EurekaSanté*. [<https://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/insuffisance-cardiaque-chronique.html>] (consulté le 15/06/2020).
- VITAGLIONE P., SFORZA S., GALAVERNA G., *et al.* (2005) Bioavailability of trans-resveratrol from red wine in humans. *Mol. Nutr. Food Res.* 49(5), 495-504
- VIVEROS A., CHAMORRO S., PIZARRO M., *et al.* (2011) Effects of dietary polyphenol-rich grape products on intestinal microflora and gut morphology in broiler chicks. *Poult. Sci.* 90(3), 566-578
- WALLERATH T., DECKERT G., TERNES T., *et al.* (2002) Resveratrol, a Polyphenolic Phytoalexin Present in Red Wine, Enhances Expression and Activity of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Circulation* 106(13), 1652-1658
- WANG B., YANG Q., SUN Y., *et al.* (2014) Resveratrol-enhanced autophagic flux ameliorates myocardial oxidative stress injury in diabetic mice. *J. Cell. Mol. Med.* 18(8), 1599-1611
- WEBEL D.M., FINCK B.N., BAKER D.H., JOHNSON R.W. (1997) Time course of increased plasma cytokines, cortisol, and urea nitrogen in pigs following intraperitoneal injection of lipopolysaccharide. *J. Anim. Sci.* 75(6), 1514-1520
- WEIGHT S.C., BELL P.R., NICHOLSON M.L. (1996) Renal ischaemia--reperfusion injury. *Br. J. Surg.* 83(2), 162-170
- WIKIPÉDIA (2018) Autopollinisation. *In Wikipédia*. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Autopollinisation&oldid=155146589>] (consulté le 24/06/2020).
- WIKIPÉDIA (2020) Resvératrol. *In Wikipédia*. [<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Resv%C3%A9ratrol&oldid=167812986>] (consulté le 18/04/2020).
- WU J., HSIEH T., LU X., WANG Z. (2006) Induction of Quinone Reductase NQO1 by Resveratrol in Human K562 Cells Involves the Antioxidant Response Element ARE and is Accompanied by Nuclear Translocation of Transcription Factor Nrf2. *Med. Chem.* 2(3), 275-285
- WYNS H., MEYER E., PLESSERS E., *et al.* (2015) Modulation by gamithromycin and ketoprofen of in vitro and in vivo porcine lipopolysaccharide-induced inflammation. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 168(3), 211-222
- YOUSEFIAN M., SHAKOUR N., HOSSEINZADEH H., *et al.* (2019) The natural phenolic compounds as modulators of NADPH oxidases in hypertension. *Phytomedicine Int. J. Phytother. Phytopharm.* 55, 200-213
- YU W., WAN Z., QIU X.-F., CHEN Y., DAI Y.-T. (2013) Resveratrol, an activator of SIRT1, restores erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian J. Androl.* 15(5), 646-651



- YUAN K., FARNEY J.K., MAMEDOVA L.K., SORDILLO L.M., BRADFORD B.J. (2013) TNF $\alpha$  Altered Inflammatory Responses, Impaired Health and Productivity, but Did Not Affect Glucose or Lipid Metabolism in Early-Lactation Dairy Cows. *PLOS ONE* 8(11), e80316
- ZHANG X., ZHONG X., ZHOU Y., *et al.* (2010) Dietary RRR - $\alpha$ -tocopherol succinate attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory cytokines secretion in broiler chicks. *Br. J. Nutr.* 104(12), 1796-1805
- ZHANG D.D., HANNINK M. (2003) Distinct Cysteine Residues in Keap1 Are Required for Keap1-Dependent Ubiquitination of Nrf2 and for Stabilization of Nrf2 by Chemopreventive Agents and Oxidative Stress. *Mol. Cell. Biol.* 23(22), 8137-8151


# Annexe

## Annexe 1 : Fiche technique d'un coproduit à base de pulpe de raisin déshydratée (Désialis, 2020)

### FICHE TECHNIQUE

# PULPOGRAP

Pulpe de raisin déshydratée\*



► **PRESENTATION**

En granulés de 6 mm de diamètre

► **COMPOSITION ANALYTIQUE (valeurs indicatives sur brut)**

Humidité	9,0	%
Protéines brutes	12,0	%
Cellulose brute	19,0	%
Matières grasses brutes	5,0	%
Sucres Totaux	4,0	%
Cendres brutes	6,5	%
Calcium	8,5	g/kg
Ca abs	4,8	g/kg
Phosphore	2,5	g/kg
P abs	2,2	g/kg
Potassium	20,0	g/kg
BE	478	mEq/kg
BACA	398	mEq/kg
NDF	53,0	%
ADF	45,0	%
ADL	33,0	%
Lignine	22,0	%


► **VALEURS ALIMENTAIRES INDICATIVES sur brut**

<b>LAPIN:</b>		
E.D. Lapin	1000	kcal/kg
E.M. Lapin	1000	kcal/kg
<b>PORCIN:</b>		
E.M. Truie	1210	kcal/kg
E.N. Truie	710	kcal/kg
E.M. Porc	1050	kcal/kg
E.N. Porc	600	kcal/kg


août 2018 - Version 7

Le document contractuel est le contrat signé  
\*Pulpe de raisin déshydraté. Matière première pour aliment des animaux.

Système qualité certifié selon  
le référentiel ISO 9001 par :



DESIALIS - 27 rue Chateaubriand  
75383 PARIS Cedex 08 - France  
Tél. : 01 42 99 01 01 - Fax : 01 42 99 00 07  
Site : [www.desialis.com](http://www.desialis.com)



# PROPRIÉTÉS ET APPLICATIONS POTENTIELLES DU RESVÉRATROL EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

---

**AUTEUR : Alexandre JOBELIN**

## **RÉSUMÉ :**

La production de raisins (*Vitis vinifera*) représente une part importante de la production de fruits avec près de 78 millions de tonnes produites sur 7,4 millions d'hectares dans le monde en 2018. Le raisin, fruit charnu, est obtenu après maturation de plusieurs semaines. Durant cette maturation la vigne est soumise à des conditions de stress physiques (irradiations, UV), chimiques, et biologiques (infections par des agents pathogènes comme *Botrytis cinerea*). En réponse à ces conditions, la vigne synthétise une molécule : le resvératrol. Celui-ci est un polyphénol de la famille des stilbènes qui est produit de manière naturelle par plus de 72 espèces différentes. C'est à la suite de sa découverte dans le vin rouge en 1992 qu'est né le « *French paradox* » et qu'il est devenu le centre d'intérêt de nombreuses recherches.

Aujourd'hui nous retrouvons cette molécule, essentiellement pour son rôle antioxydant, dans une large gamme de produits cosmétiques. Mais les recherches sur les propriétés du resvératrol continuent dans l'objectif de démontrer son utilité dans la prévention ainsi que dans le traitement de certaines affections humaines comme la maladie d'Alzheimer, la polyarthrite rhumatoïde et bien d'autres maladies encore. Les résultats en laboratoire démontrent que cette molécule est prometteuse. Son rôle antioxydant et anti-inflammatoire lui confère une grande partie de son efficacité dans la prévention de diverses affections. L'état des lieux de la littérature montre un réel intérêt dans la prévention de maladies cardiovasculaires, oculaires, hépatiques, rénales, mais aussi pour limiter le développement de cancers et de lésions secondaires au diabète et à l'obésité. Le resvératrol a également un rôle à jouer dans certaines affections de la reproduction.

Les sous-produits de la vinification sont une source de resvératrol considérable. Cependant, dans un contexte de valorisation de ces sous-produits en élevage, les études ont montré des effets variables en fonction des sous-produits concernés (marcs de raisins séchés, marcs de raisins distillés, pépins de raisins, etc.) mais également en fonction de la dose ingérée par les animaux. En revanche, les études disponibles indiquent que l'ajout de sous-produits issus de la vinification dans une ration ne semble pas avoir d'effets délétères pour les animaux ainsi que leur production dans un contexte d'élevage. Dans un contexte de développement d'une agriculture plus durable et au regard des propriétés démontrées du resvératrol chez l'homme, les applications potentielles chez les animaux d'élevage justifient la poursuite et l'amplification des recherches sur la valorisation de ces sous-produits de la vinification.

**MOTS CLÉS :** RESVERATROL / MEDICAMENT VETERINAIRE / PRINCIPE ACTIF / THERAPEUTIQUE/ NUTRITION ANIMALE

## **JURY :**

Président : Pr Frédéric RELAIX

1<sup>er</sup> Assesseur : Dr Vincent MAUFFRÉ

2<sup>nd</sup> Assesseur : Pr Caroline GILBERT

# PROPERTIES AND POTENTIAL APPLICATIONS OF RESVERATROL IN VETERINARY MEDECINE

---

**AUTHOR:** Alexandre JOBELIN

## **SUMMARY:**

Winegrowing (*Vitis vinifera*) is a major part of the global fruit production, accounting for 78 million tons grown on 7.4 million hectares of land worldwide in 2018. The grape, a fleshy fruit, is obtained after a several week long ripening process. During the process, the vine undergoes physical, chemical, and biological stress conditions (irradiation, UV, infection by pathogens like *Botrytis cinerea*). As a response, the grapevine synthesises resveratrol. This stilbenoid is a naturally produced polyphenol found in more than 72 species. Its finding in red wine in 1992 led to “French paradox” becoming the focus of many studies.

This molecule is now used essentially as an antioxidant in various cosmetics. Research is still being conducted on resveratrol in the hope it could prevent or treat human diseases like Alzheimer’s, rheumatoid arthritis and more. Lab results proved it promising. It has a high efficiency owing to its antioxidant and anti-inflammatory effects. Paper reviews show it cannot only genuinely prevent cardiovascular, ocular, hepatic or renal diseases but also reduce the development of cancers or lesions linked with obesity and diabetes. Resveratrol is also useful in reproductive disorders.

Winemaking by-products are a major source of resveratrol. However, in a context of upcycling of those by-products in animal husbandry, studies showed mixed results depending on their nature (dried grape pomace, distilled grape pomace, grape seed, and so on) and on the quantity ingested by the animals. However, studies show that adding winemaking by-products in the feed ration does not seem to have adverse effects on animals nor does it seem to impact their production.

In a context of more sustainable agriculture and with resveratrol properties demonstrated in humans, the potential applications in farm animals justify the amplification of research on the valorization of these winemaking by-products.

**KEYWORDS:** RESVERATROL/ VETERINARY MEDECINE/ ACTIVE INGREDIENT/ THERAPEUTIC/ ANIMAL NUTRITION

## **JURY:**

Chairperson: Pr Frédéric RELAIX

1<sup>st</sup> Assessor: Dr Vincent MAUFFRÉ

2<sup>nd</sup> Assessor: Pr Caroline GILBERT