



Option de 3^{ème} année - Viticulture-Œnologie (VO)
Master Sciences de la Vigne et du Vin
(Parcours Vigne et Vin M2)

UE DNO5-Management de la qualité et santé

Institut des Hautes Études de la Vigne et du Vin

Institut Agro Montpellier

« Les effets « santé » du vin »

Joseph Vercauteren

Pr Faculté de Pharmacie (retraité)
Université de Montpellier



Institut Agro Montpellier

13 janvier 2025

Vin et Santé Épidémiologie

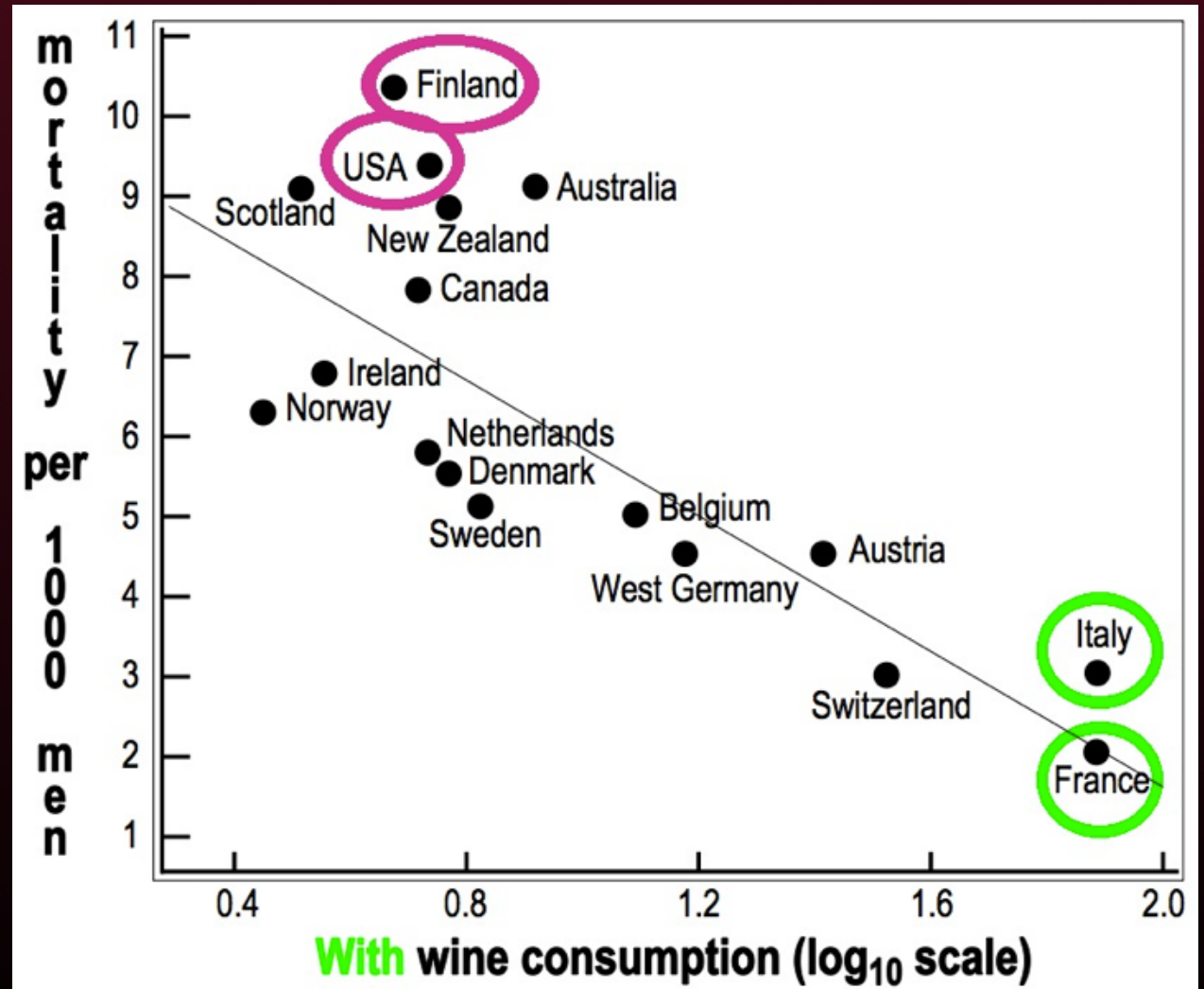
Les raisons de nous intéresser à la vigne :

Vin et santé, en 1979 ...

- la première évocation du **“French Paradox”** !

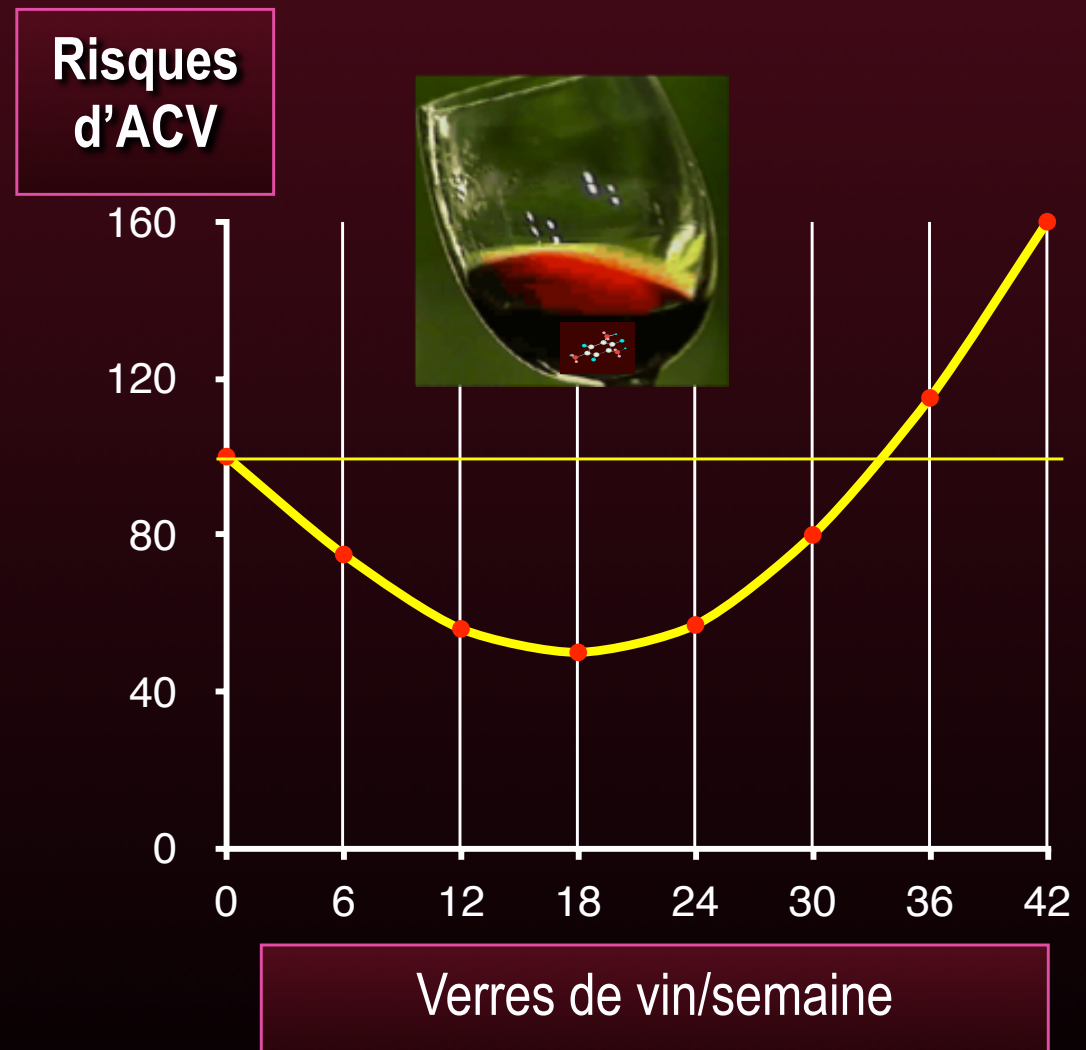
• St Leger, et al.
Lancet (1979), 8124,
1017-1020.

- Un bien meilleur ajustement de la courbe de corrélation !
- Un quart à un cinquième du risque des abstinentes...



Épidémiologie : l'observation des habitudes alimentaires... (travaux de S. Renaud)

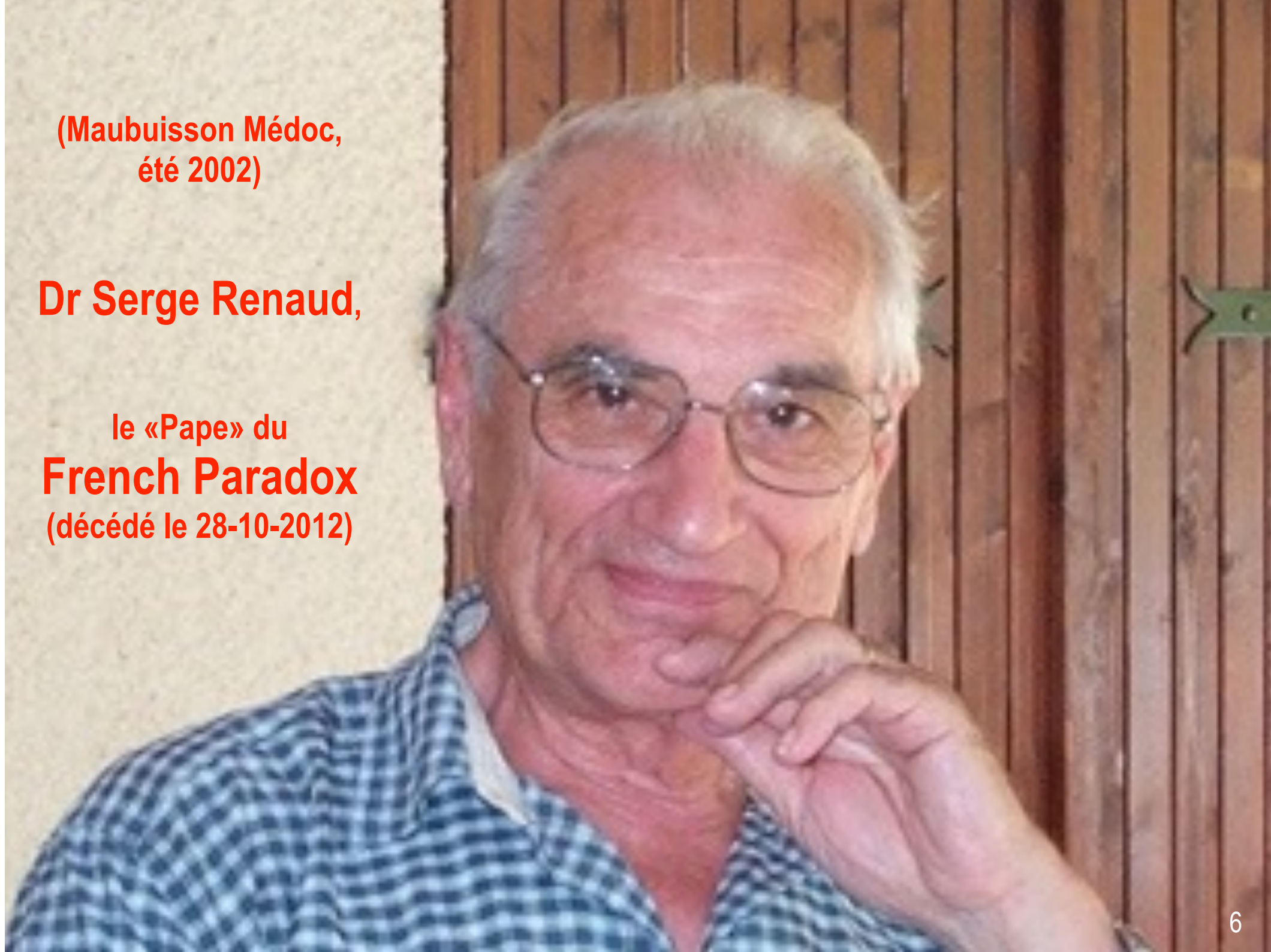
- * Cohortes très nombreuses ... :
- * MONICA (OMS),
- * “Stanislas” (Nancy)
- la meilleure explication du “**French Paradox**” !
 - S. Renaud et M. de Lorgeril, *Lancet* (1992), 339, 1523-1526.
- $\pm$ 50% du risque des abstinentes...
- sans effet “**rebond**” !! (Binge drinking)
 - S. Renaud et J.C. Ruf *Arch Intern Med.* (1999), 1865-1870.
- la maladie d'**Alzheimer**...
 - J.M. Orgogozo et Coll., *Rev. Neurol.* (1997), 153, 185-192.



(Maubuisson Médoc,
été 2002)

Dr Serge Renaud,

le «Pape» du
French Paradox
(décédé le 28-10-2012)



Du paradoxe au dilemme ...



- Mais, " *il faut bien boire quelque chose, ..., et puisque de lourds soupçons pèsent sur l'eau du robinet (cause principale de cas de **maladie d'Alzheimer**", ...) , pourquoi pas du vin !?*

(JF Dartigues, , France-Info, mercredi 14 octobre 1998, enquête PAQUID)

D'abord, le vin > 85% d'eau «pure» ...!



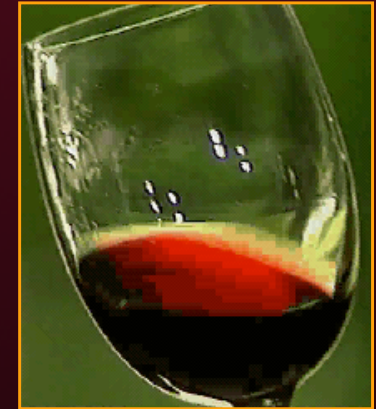
Contre
ACV



Contre
Alzheimer



Contre
cancer



Pour le plaisir

«*Advising all elderly people to drink wine regularly for prevention of dementia would be however premature at this stage*» ... (Pr. JM Orgogozo)

Avec modération ...!

SEULEMENT

UN VERRE



PAR

JOUR

Vin et santé

Vin et Santé

Néo-épidémiologie !?

Les **Néo-épidémiologistes**, revisitent le “**French Paradox**” !

- Accusant les “**vieux**” **épidémiologistes** de “**biais**” :

- Tim Stockwell (2017-18) : « D'abord, il faut être sceptique quand on entend dire qu'un peu d'alcool est bon pour la santé ! »

- “pour mener de bonnes études sur le sujet, il faudrait utiliser les buveurs modérés (± 3 verres/j) comme groupe témoin de référence, car les abstinentes ont des particularités !”

—> “aveugles”... de l’œil gauche !

- Pierre Ducimetière (2017) : « la faible mortalité enregistrée en France n'est due... qu'à une sous-notification des décès dus à un problème coronaire ! ».

Les médecins ne savent pas compter ... !

- « Il n'est pas illogique de penser qu'une partie des gens qui arrêtent l'alcool (les abstinentes !), le font parce qu'ils ont des problèmes de santé » .

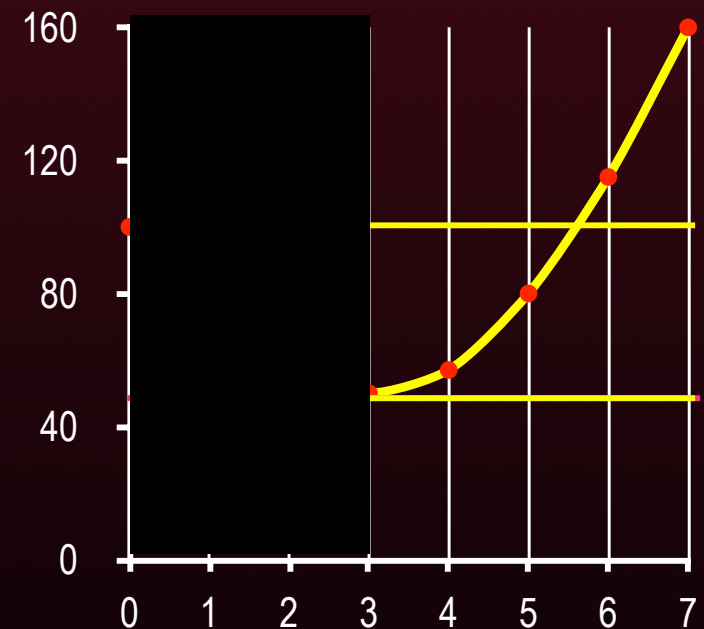
S. Renaud doit se retourner dans sa tombe... !

British Columbia



Risques
d'ACV

Psychologue/**Adictologue** !!!



Verres de vin/jour

2018-... Les pouvoirs publics s'en emparent ...

"Vin et alcool c'est la même chose ..."

- ➔ « *Zéro différence* du point de vue du foie... C'est exactement la même chose de *boire* du *vin*, de la *bière*, de la *vodka* ou du *whisky*. (...) »
- ➔ On a laissé penser à la population française que le vin serait protecteur, qu'il apporterait des bienfaits que n'apporteraient pas les autres alcools. **C'est faux scientifiquement**, le vin est un alcool comme un autre.»...

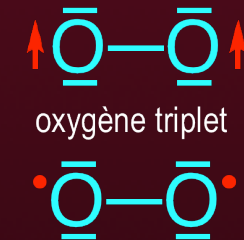


Agnès Buzyn, 7/02/18 (France 2) —> **Dry January !!!**

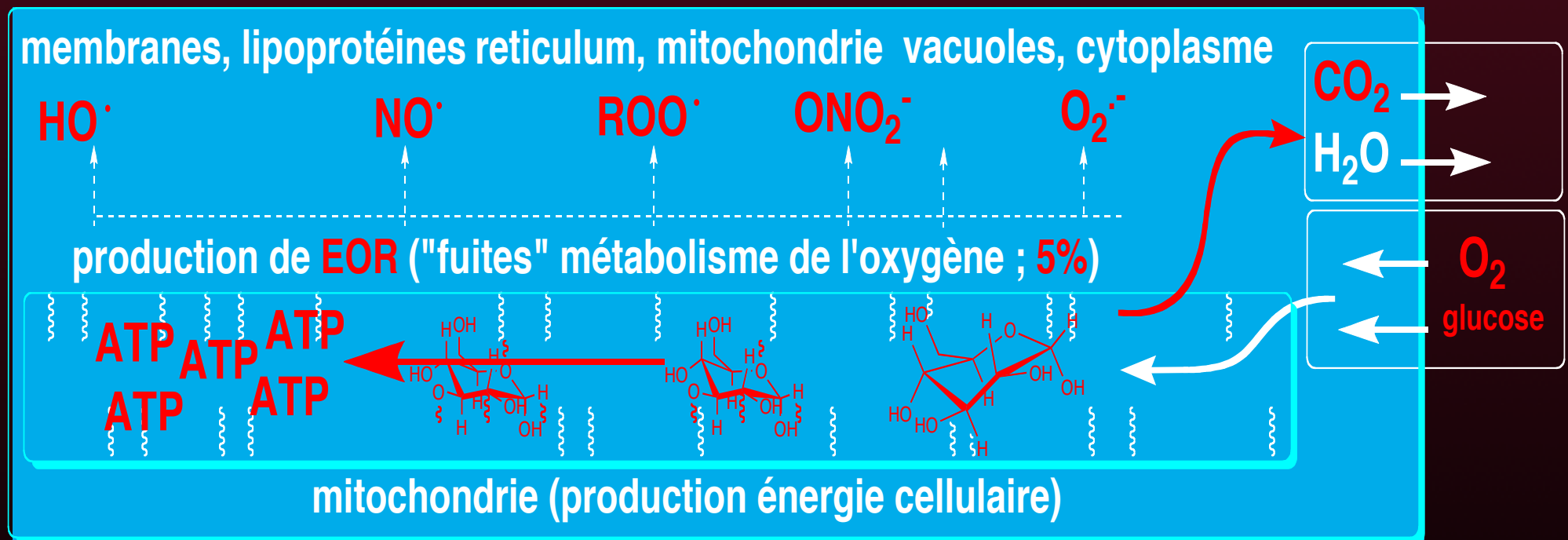
Oxygène
la respiration = la Vie

"fuites" d'Oxygène
les radicaux libres = la maladie, la mort

la respiration et le **stress oxydant**



- oxygène : vital ...

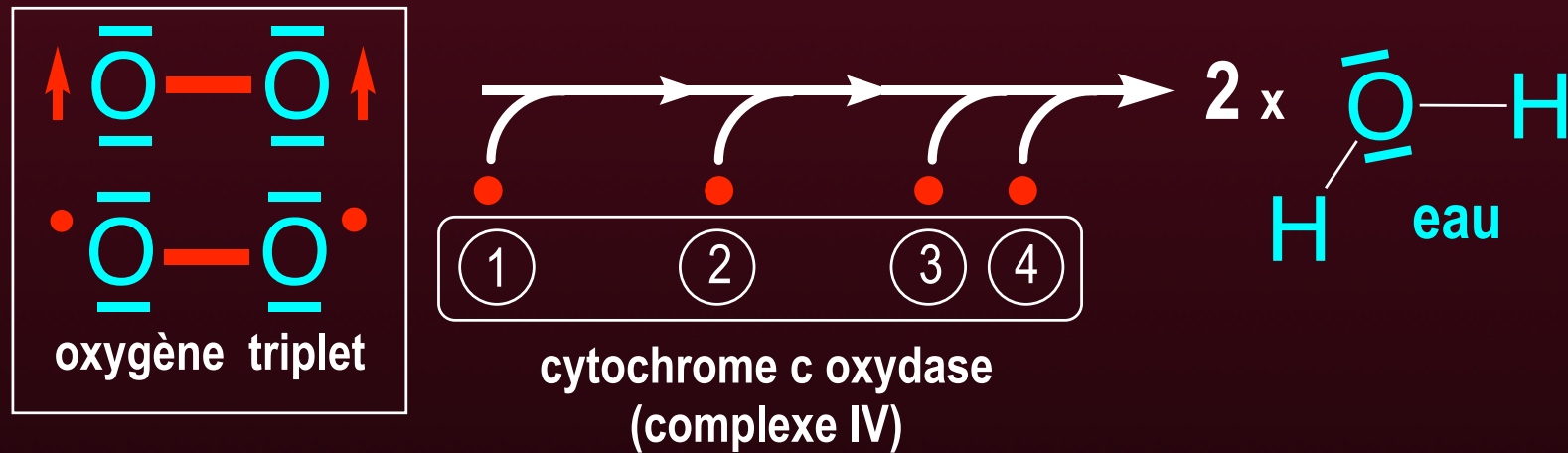


Espèces Réactives Oxygénées ... (mitochondries)

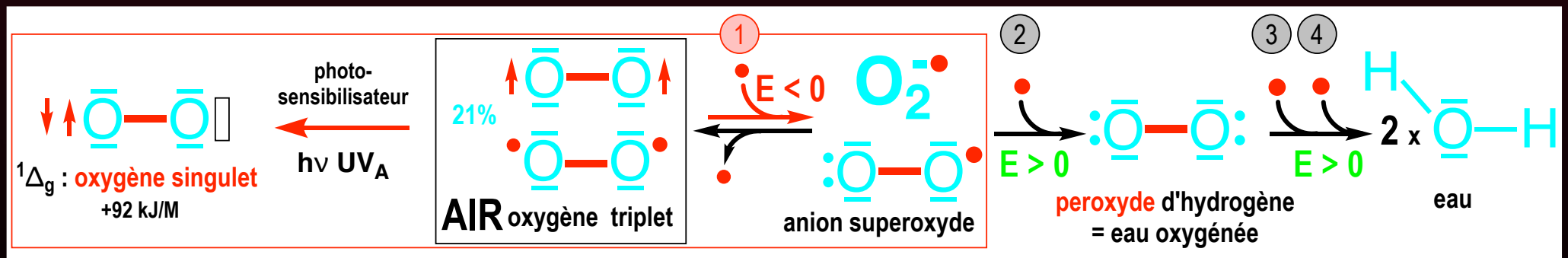
L'inverse de ce que font les plantes ... (9500 ans !). Lequel a raison ?

oxygène = pas seulement les électrons ... mais leur SPIN !!!

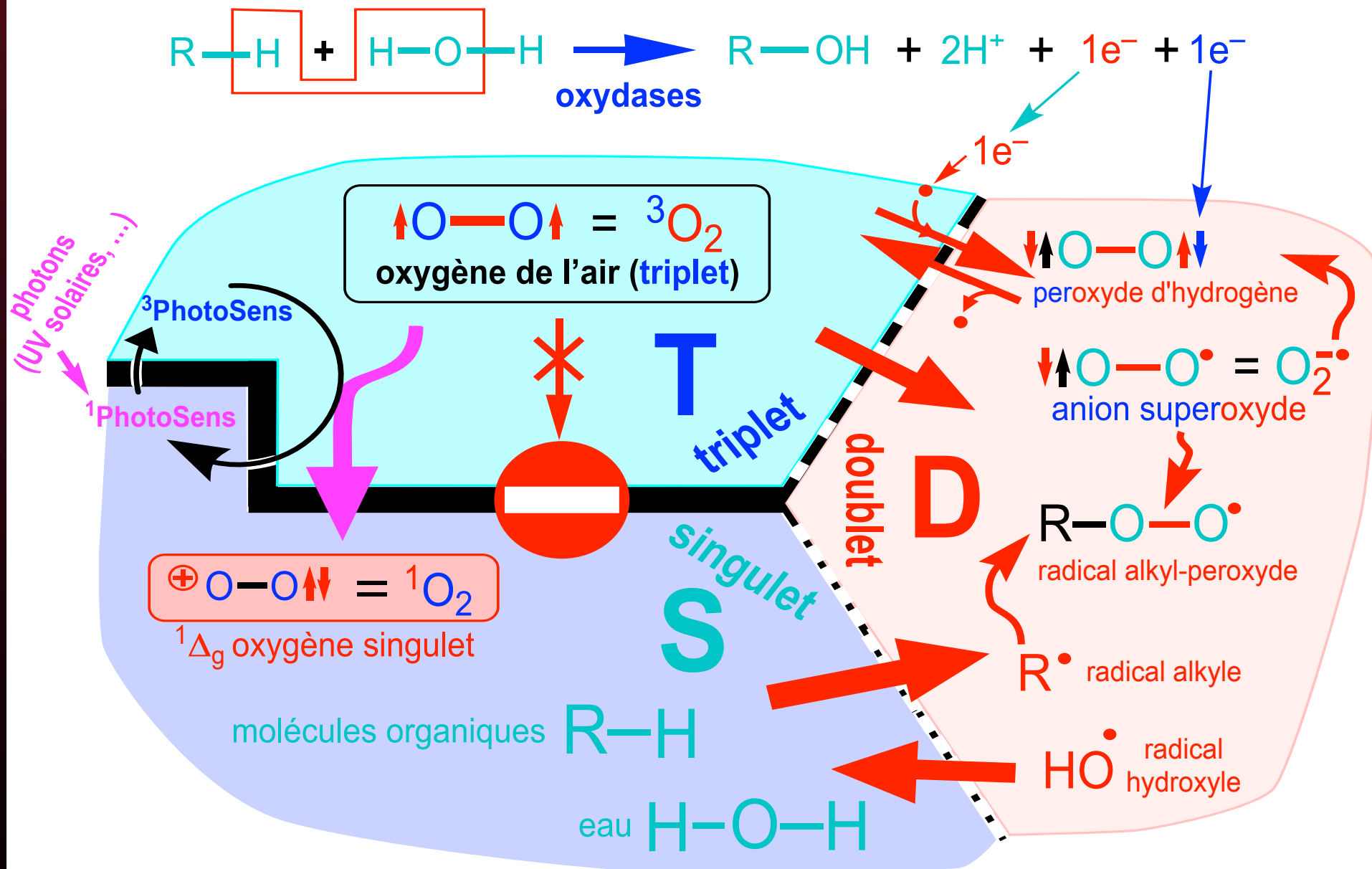
➔ dans la mitochondrie :



➔ à l'origine des ERO :



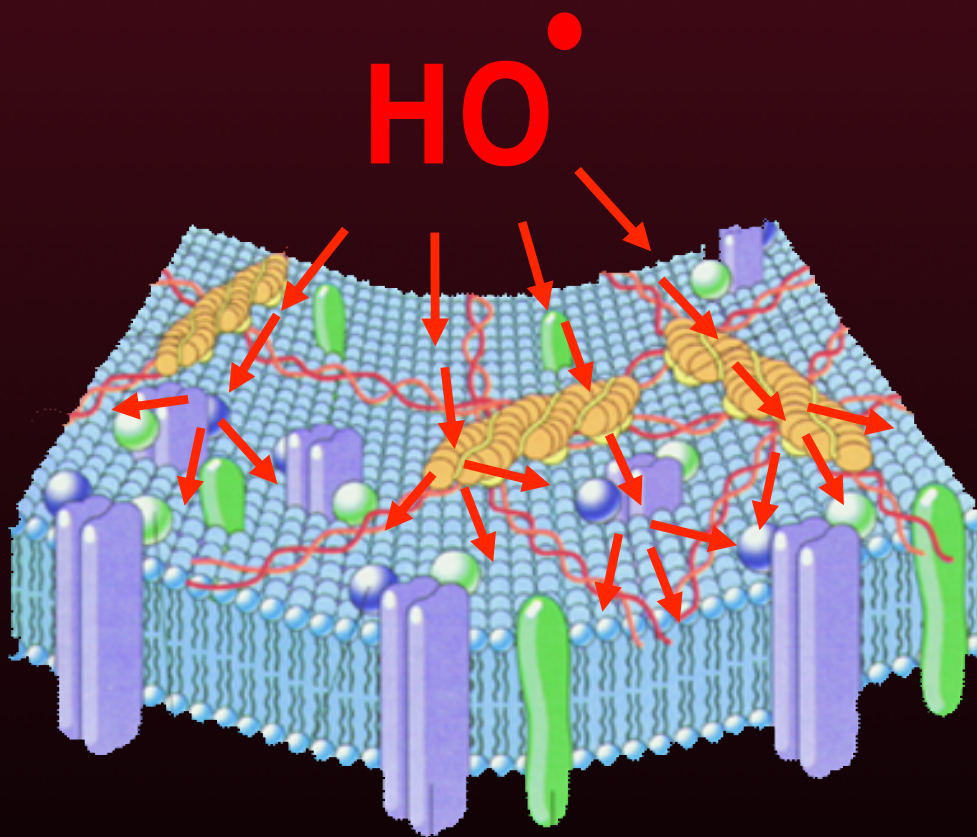
Oxygène/électrons/spin : la VIE, quoi ! À l'aide, Einstein ...!



États quantiques/multiplicité de spin e- et règles de "restriction" (interdiction)

Radicaux libres et vieillissement

(théorie de D. Harman)



$\text{O}_2^{\bullet -}$ anion superoxyde

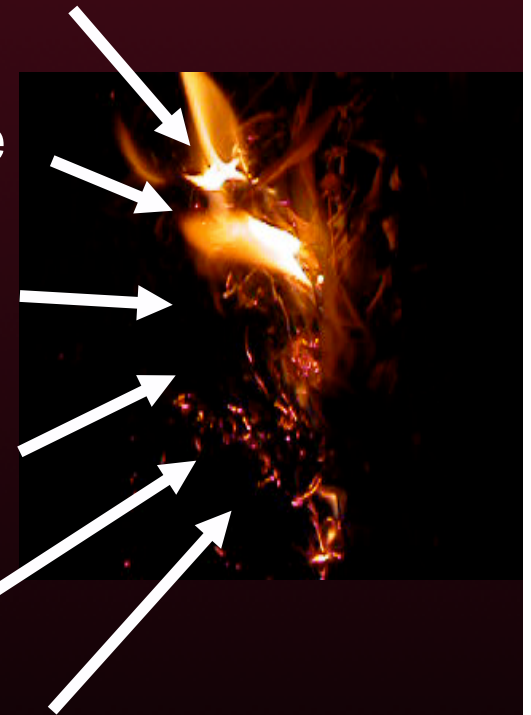
$\text{HO}^\bullet$ radical hydroxyle

$\text{R-O}^\bullet$ radical alcoxyle

$\text{ROO}^\bullet$ radical peroxyde

$\text{ONO}_2^\ominus$ peroxynitrites

H_2O_2 peroxyde d'hydrogène



Harman, D. **Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry.** *J. Gerontol.* **1956**, 11, 298-300.
the Donner Laboratory of Biophysics and Medical Physics, University of California, Berkeley

EOR (stress oxydant) et carbonyles (stress carbonylé) et pathologies :



Métaboliques :

- diabète, obésité, ...

Dégénératives :

- Alzheimer,
- Parkinson, ...

Inflammatoires :

- athérosclérose, ...

Cancéreuses, ...

et vieillissement !

Les polyphénols : exclusifs des plantes

les polyphénols : des molécules de l'urgence ...

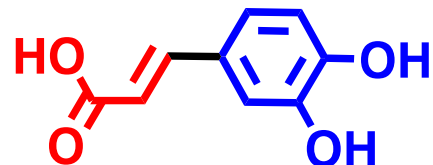
- exclusivement d'origine végétale

- "phytoalexines" ... (?)

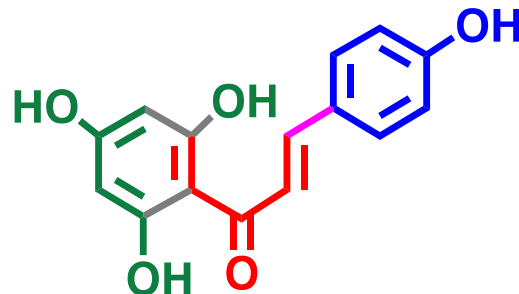
- assurent leur défense ...



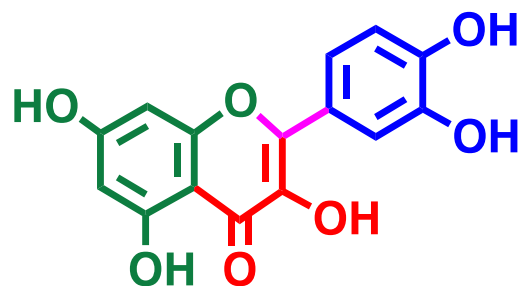
Les grandes familles de **polyphénols**...



cinnamates
(ac. phénols)

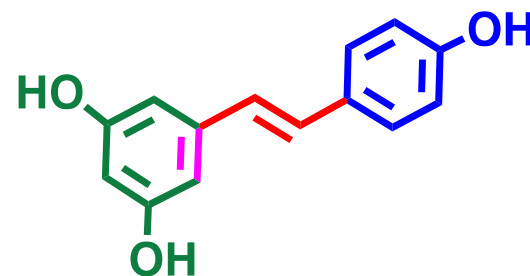


chalcones



flavonoïdes

flavanols / catéchine,
épicatechine, dimère B2, B4,
trimère C2, OPC, tanins
anthocyanosides

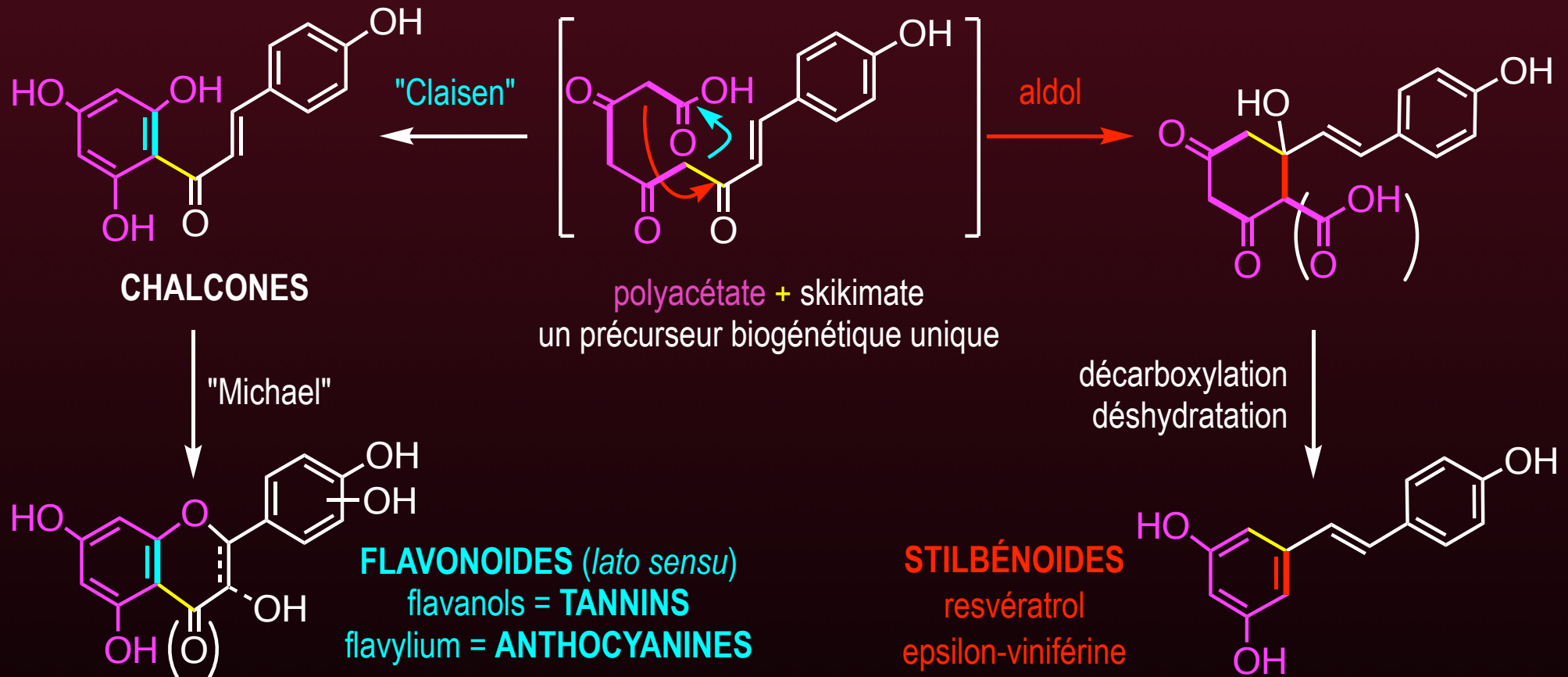


stilbénoides

resvératrol, viniférine
picéide, astringine

la vigne : une plante unique par ses polyphénols

Les polyphenols de la vigne : une biogenèse unique !

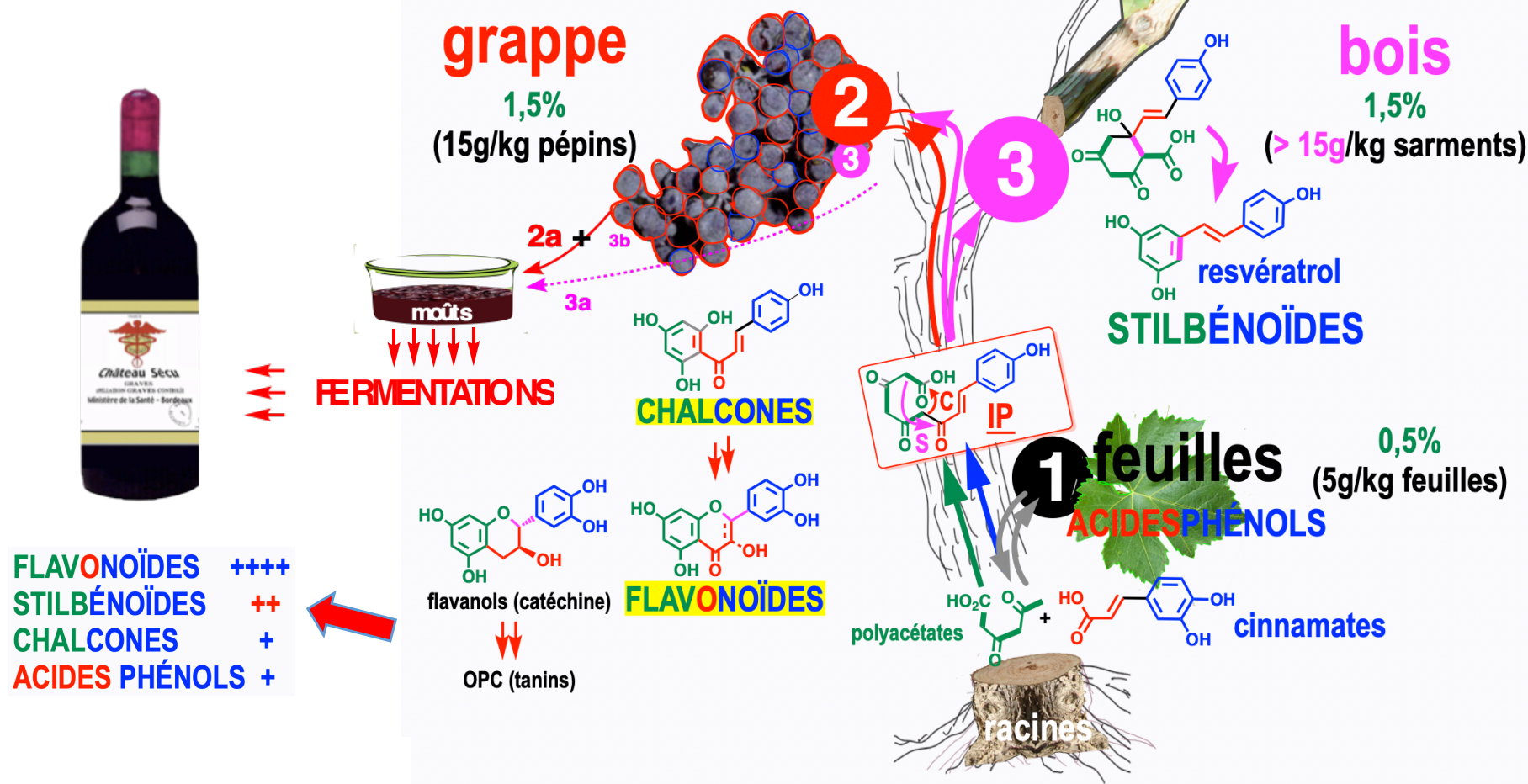


pépins, grains de raisin (fruits) : 1,5%

rafles, cep (bois) : 1,5%

La vigne et les **polyphénols** du **VIN** : une plante unique ! Un même précurseur pour les 3 principales séries !

année « **pluvieuse** »
(pourriture grise), raisins botrytisés



Polyphénols de la Vigne

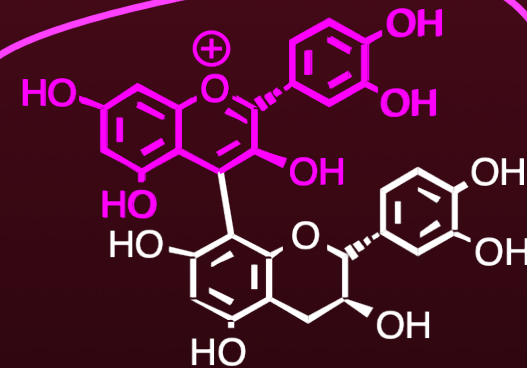
Polyphenols du vin ...

Leur nature dépend de sa "couleur" :

**vins
blancs**
0,35 g/l

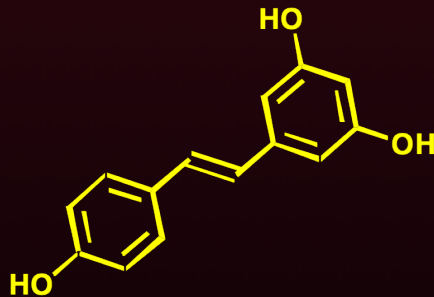


flavonoïdes

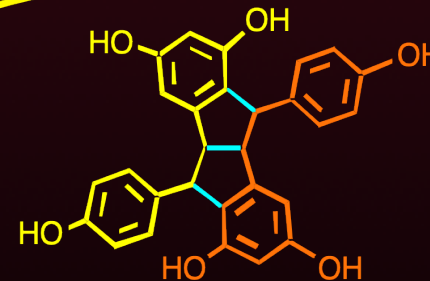


flavanols (tanins,
anthocyanes)

**vins
rouges**
3,5 g/l

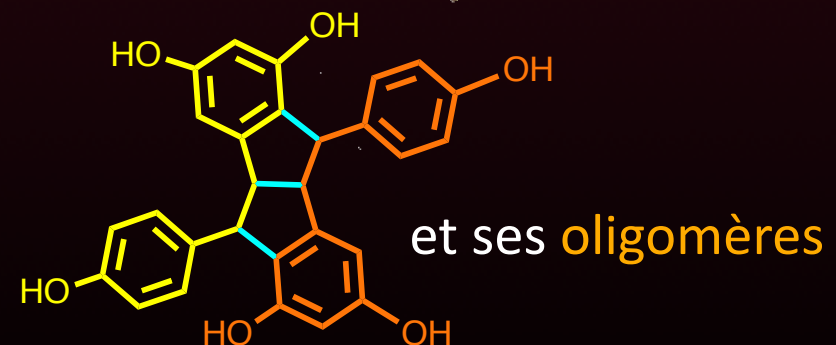
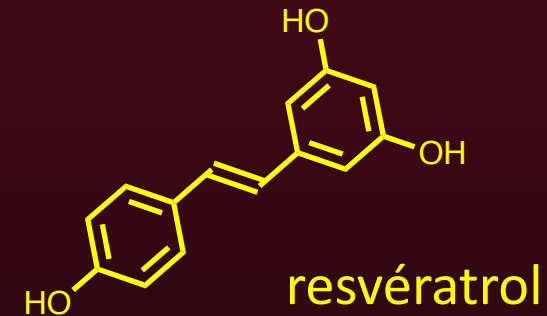
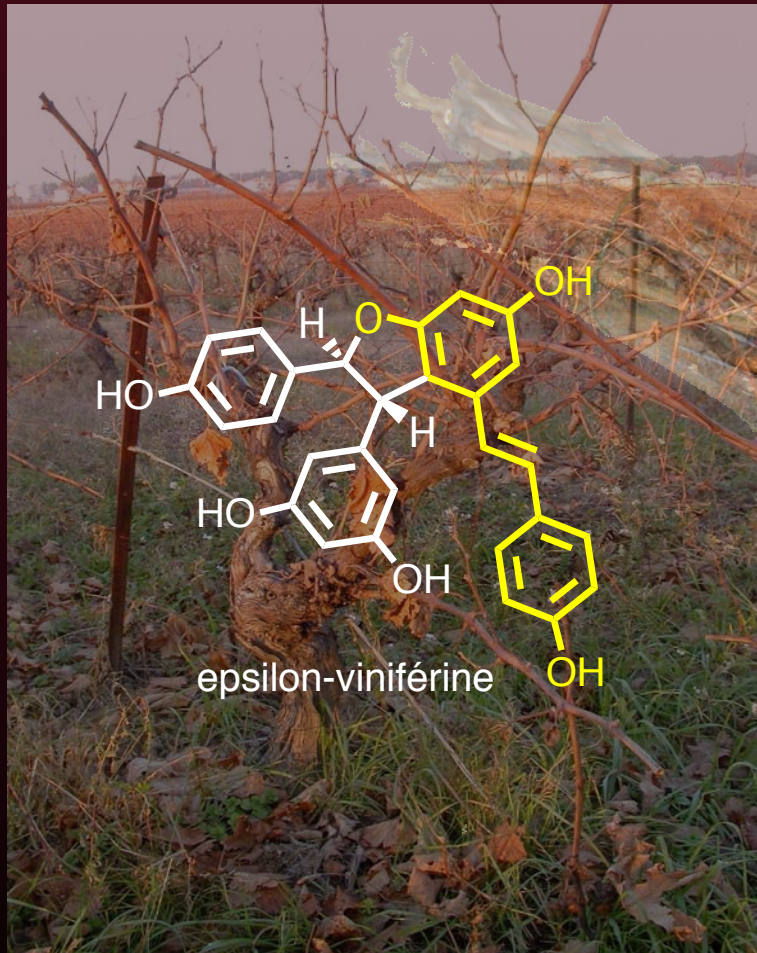


resvératrol
et dérivés



"vins blancs et santé :
des vins qui n'ont pas à **rougir** de leur couleur !"

D'autres parties de la vigne sources de **polyphénols** :
les sarments et les rafles --> ... les **stilbénoides** :



Propriétés biologiques des polyphénols... (pharmacologiques ?)

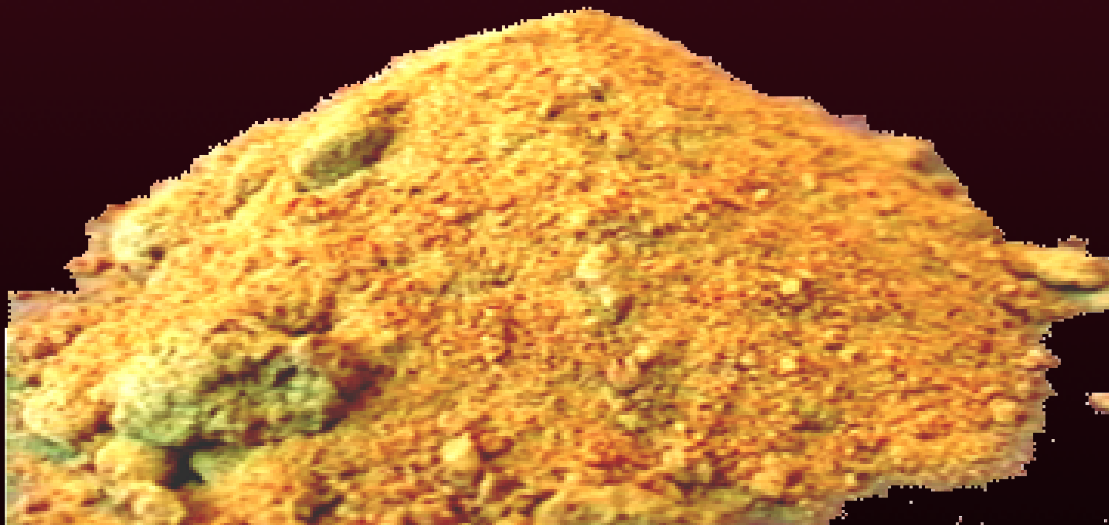
les polyphénols des grains (pulpe, pellicule, ...)



Le vin un alcool comme les autres ? Les **polyphénols** ? ...

Le **Vin** est bon pour la santé ...

~~• l'Alcool ?~~

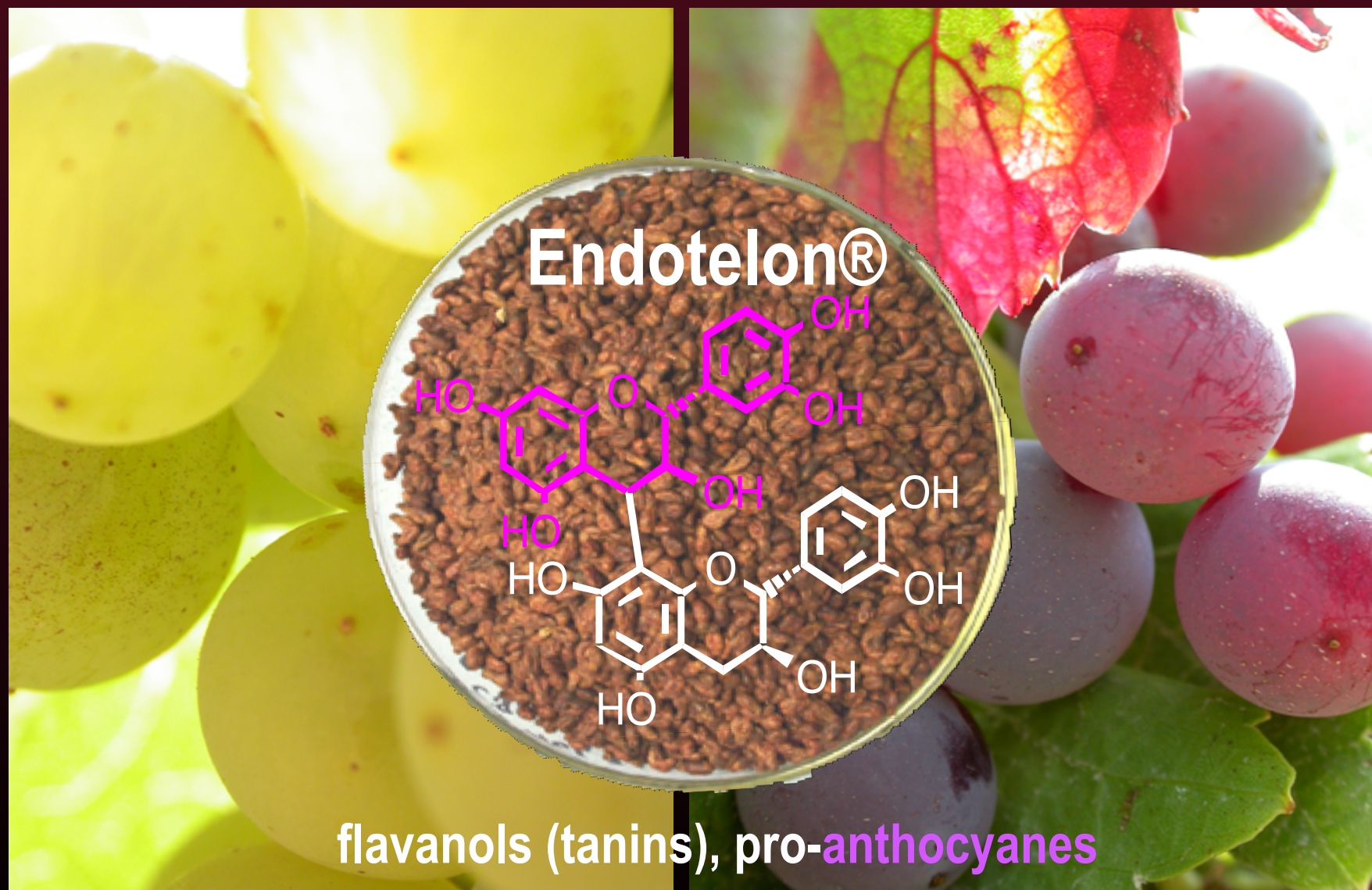


3 g/l



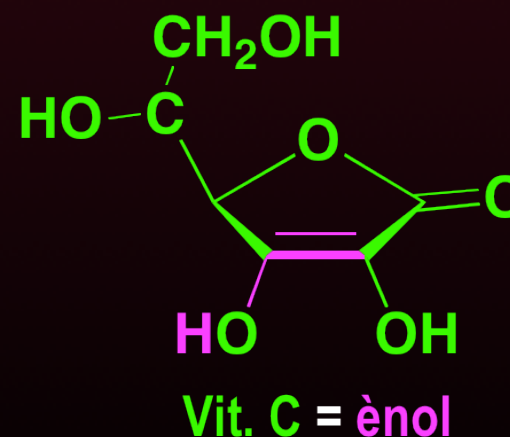
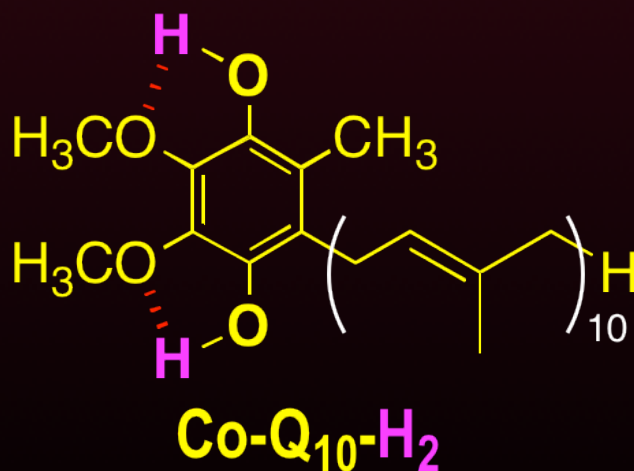
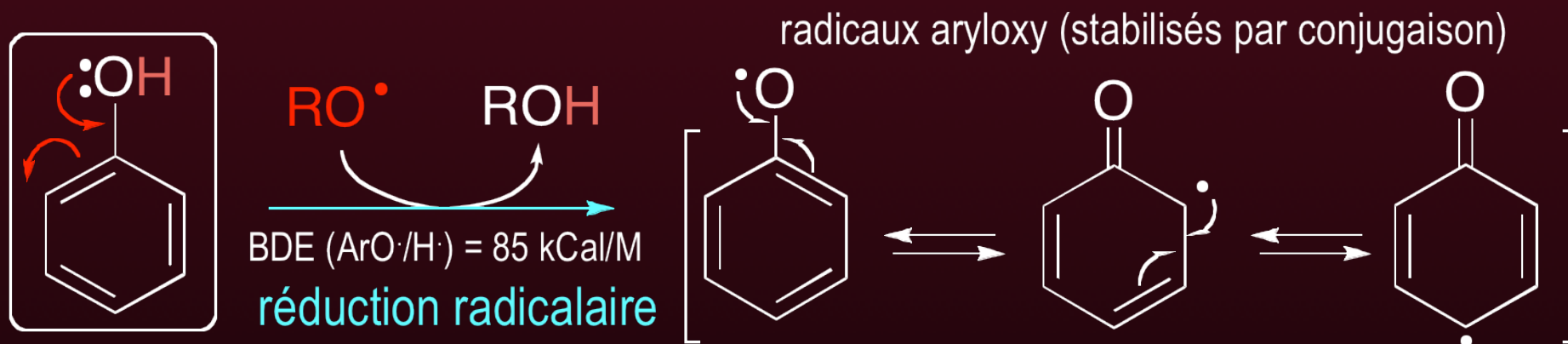
• des **polyphénols** ... en quantité !!!

les OPC de pépins des médecines anti - «rouille» !

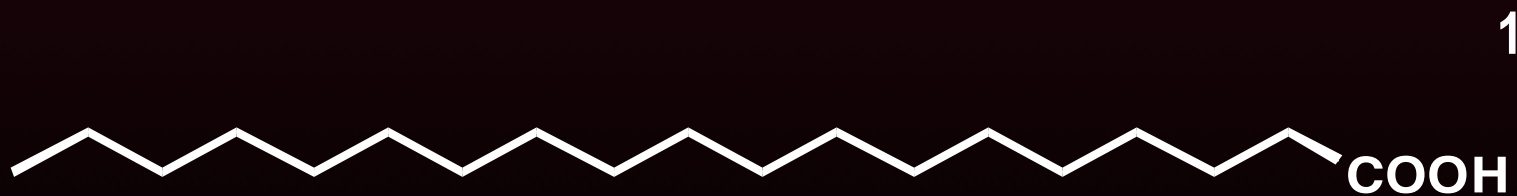
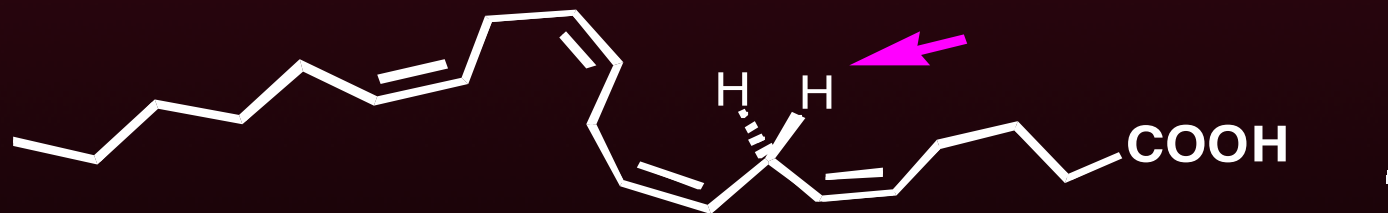
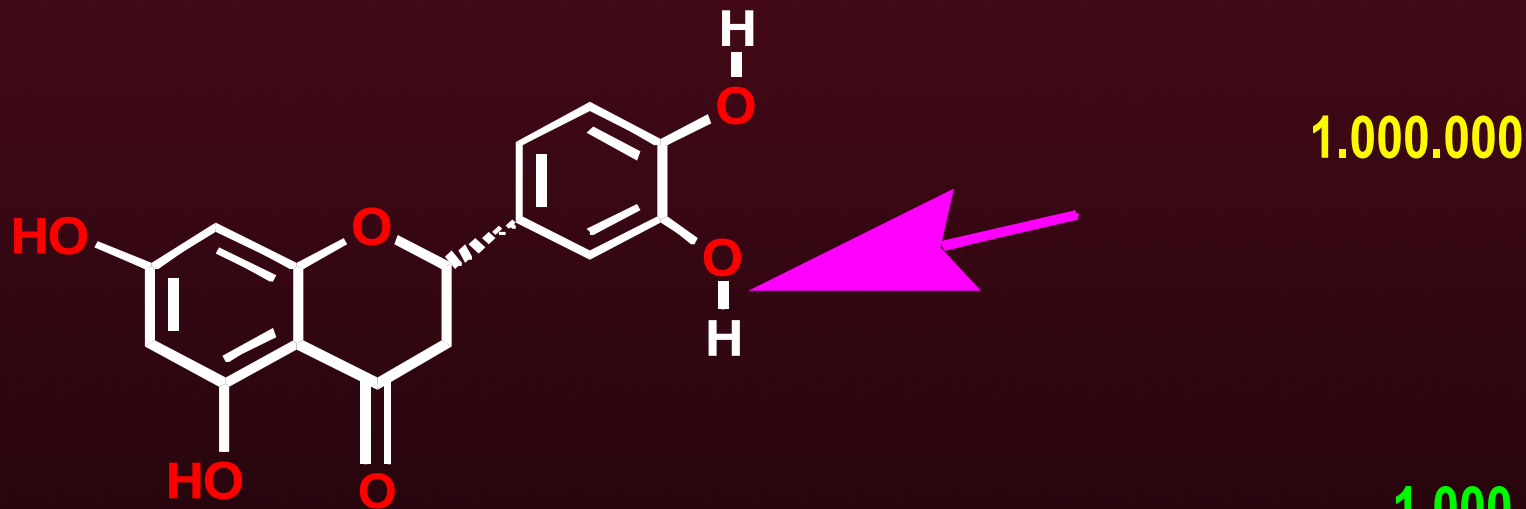


les **polyphénols** : très bons antioxydants (radicalaires), piégeurs de radicaux libres ...

- Brisent “ l'oxydation en chaîne” due aux **ERO**



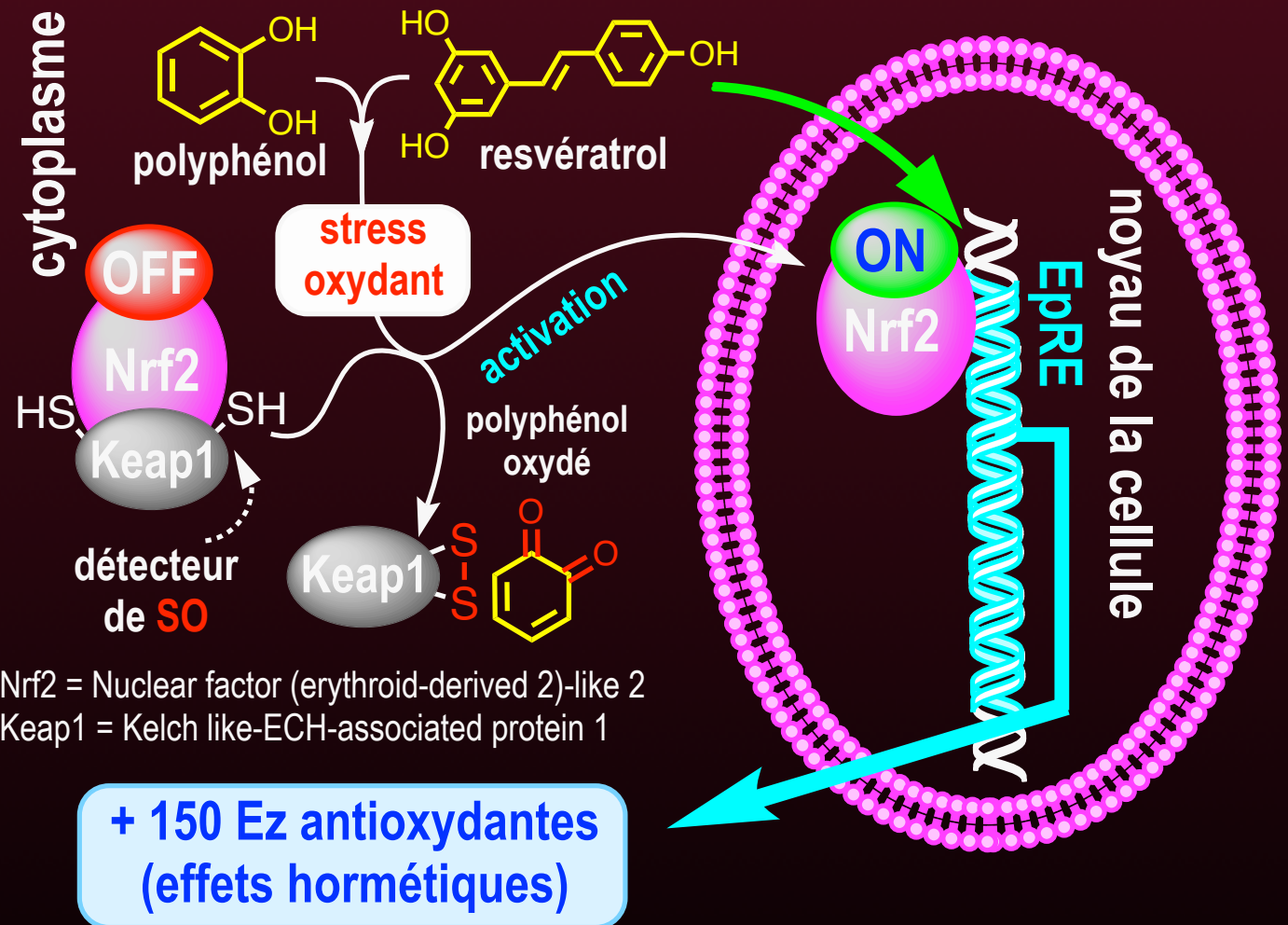
Acides gras saturés vs **insaturés** et **polyphénols** : de fausses idées difficiles à combattre ...



mais le combat est inégal ... (cinétiques + stœchiométrie !),
sauf si ...

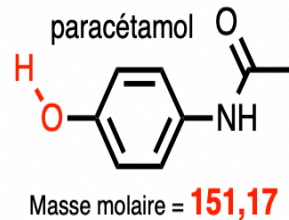
Antioxydant par
activation des
enzymes «anti-
oxydantes» via
Nrf2/Keap1 (EpRE :
Electrophilic
Response Element =
ex «ARE»),

Réponse hormétique :
une explication
moderne du french
paradox.



{Calabrese EJ, Mattson MP, Calabrese V., Resveratrol commonly displays hormesis: occurrence and biomedical significance. *Hum Exp Toxicol*, 2010; 29:980-1015}

Une réponse hormétique sur l'EpRE ... des OPC et resvératrol à des dilutions approchant le nombre d'Avogadro



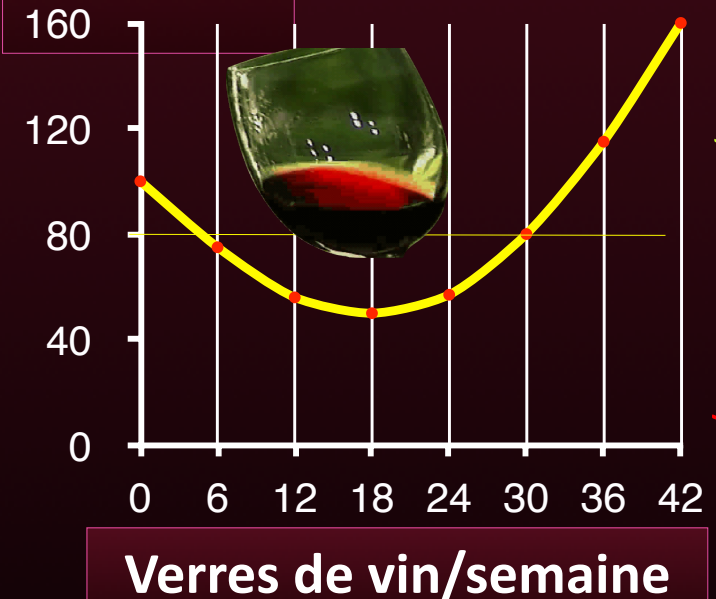
1000 mg (une dose courante) représente $1/151,17$ moles = 0,006615 (= 6,615 mM), donc

$1/151,17 * 6,02 * 10^{23} = 0,0398 * 10^{23}$ molécules de paracétamol.

Sachant que notre corps compte 10^{14} cellules, cela signifie que chaque cellule est entourée potentiellement par :

$1 / 151,17 * 6,02 * 10^{23} / 10^{14} = 0,0398 * 10^{23} / 10^{14}$, soit : $39,8 * 10^6 = 39,8$ Millions de molécules de paracétamol !!!

Risques d'ACV

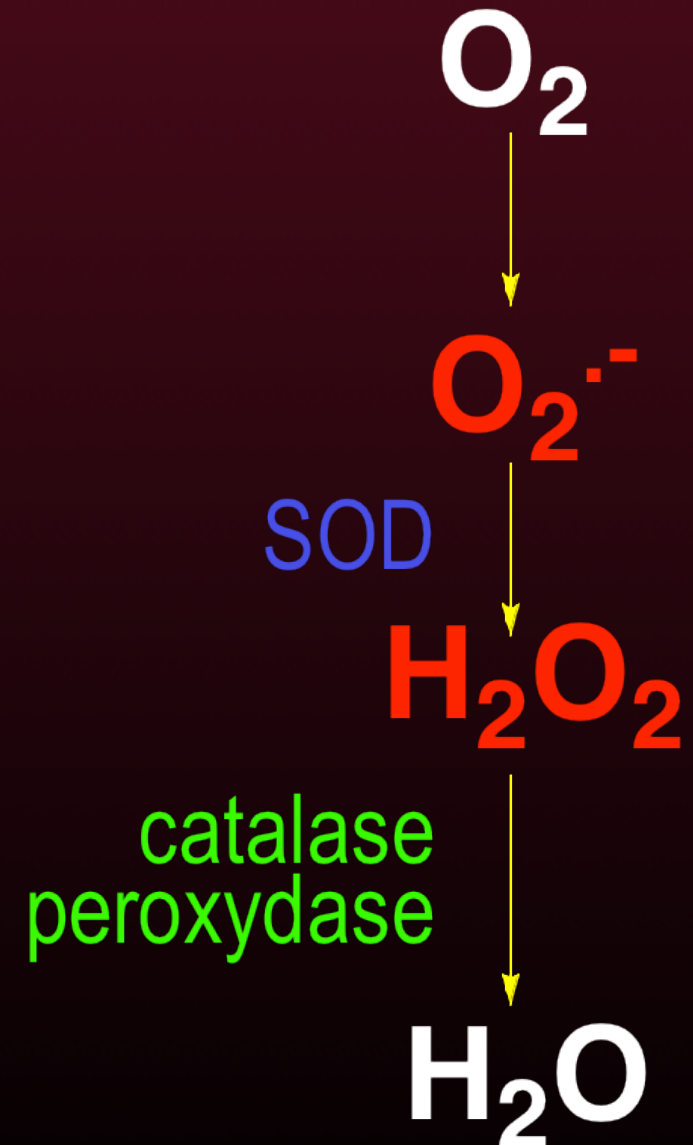


Resvératrol, OPC et oxydation

{Calabrese, E. and J. Giordano, Ultra low doses and biological amplification: Approaching Avogadro's number. *Pharmacological Research*, 2021. 170: p. 105738}

Les remparts naturels de protection : les enzymes (EpRE)

- Les superoxyde dismutases (SOD) :
 - SOD intracellulaires
 - SOD extracellulaires
- Les catalases (CAT) :
 - intracellulaire localisée exclusivement aux peroxysomes.
 - complète l'action des SOD.
- Les peroxydases (glutathion peroxydase = GSHPx) : intracellulaire cytosolique
 - réduisent H_2O_2 en H_2O en présence de glutathion (GSH).



Le **resvératrol** : des propriétés majeures, **in cellulo** ...

Anti-cancer



Les 3 phases : AD. Kinghorn, Pezzuto et al.
(*Science*, 1997)

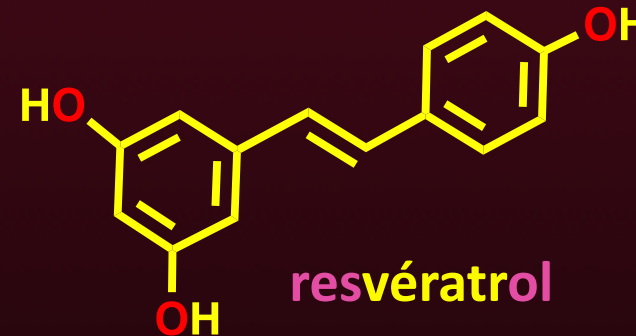
Préventif : AJ. Dannenberg (*J.Biol.Chem.*, 1998)

Effet antiprolifératif direct : JF. D. Mossalayi
(*Carcinogenesis*, 2001)

Resvératrol et cancer

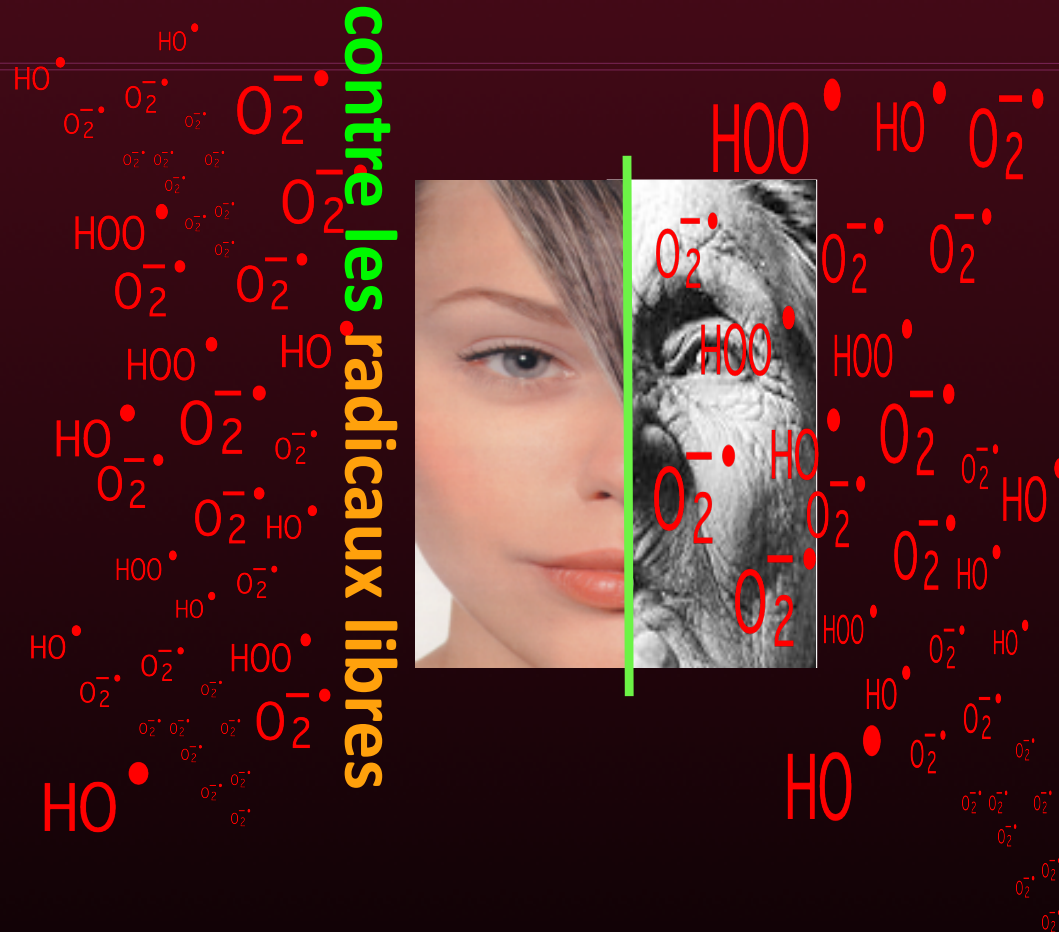
Il augmente (170%) l'espérance de vie ...

Active les **Sirtuines** (les protéines de « longévité ») mimant la restriction calorique : **D. Sinclair, (Nature, 2003)**



Resvératrol et sirtuines

CAROL® (stabilisés) : utilisables en cosmétique et efficaces ...

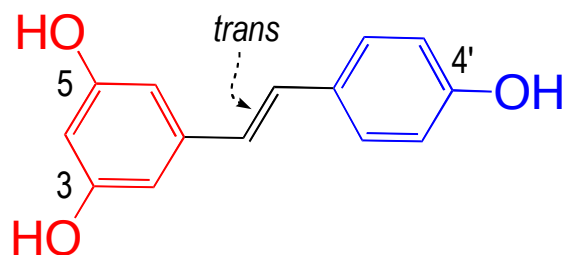
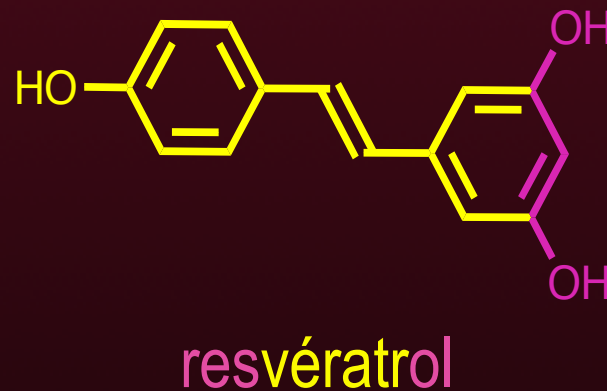


OPC et Caudalie

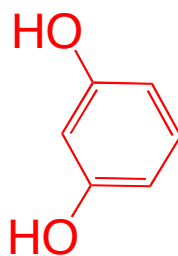
pour une longévité optimale ... pas l'éternité : «l'éternité c'est long ... surtout vers la fin» (F. Kafka) !

Quelques précisions sur le resvératrol...

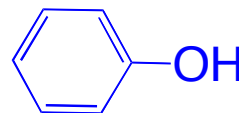
- son nom : résorcinol du **Vératre** :
 - ... from "white hellebore" {Takaoka}
- A foot-note on page 1261 of this paper:
 “第一報,本誌,60 (1939), 1090” states clearly that a "former information" on "oxyresveratrol" was disclosed in the preceding issue 60 (i.e. in 1939) of the same journal *Nippon Kagaku Kaishi* (J. Chem. Soc. Japan; page 1090 and following).



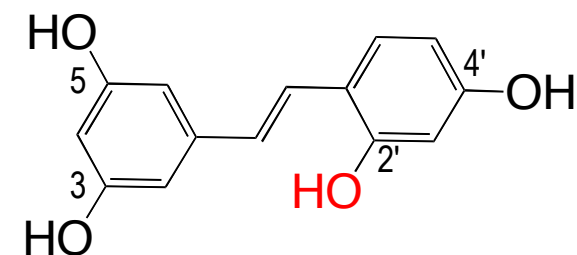
resveratrol



resorcinol



phenol



oxyresveratrol

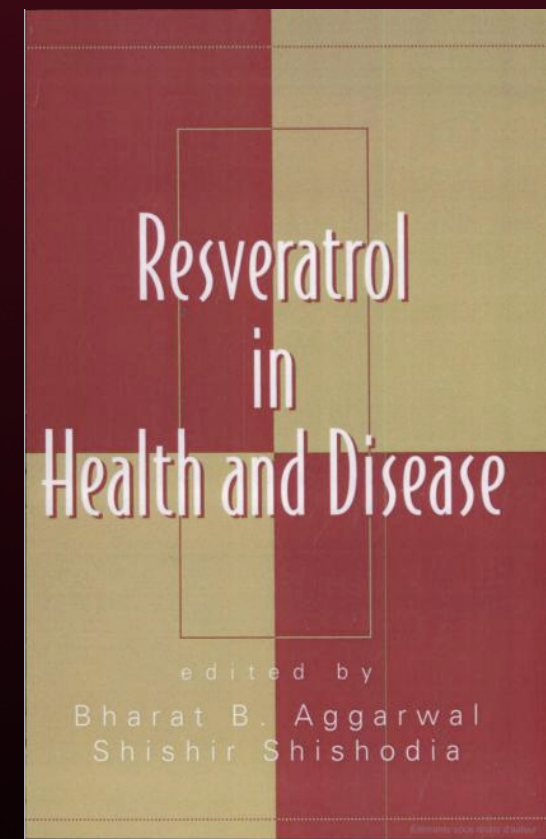
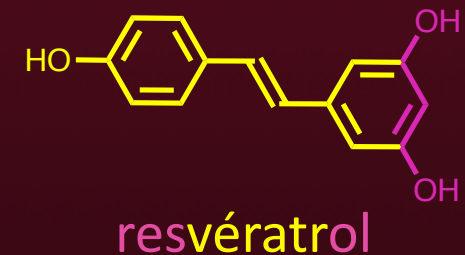
Le resvératrol : fait-il du vin une panacée ?

- Des propriétés exceptionnelles ...
- **Leroy Creasy, New-York Times (1991), 14/08 ! :**

At last science has come up with a possible way to help lower cholesterol that is more an indulgence than a dietary hardship: modest consumption of red wine.

Recent research (**Martine Seigneur, Jean-Paul Broustet**, ...) had shown that orally administered **resveratrol** lowered lipid levels in the liver of rats. Wine had been shown for lower serum lipid levels in humans...

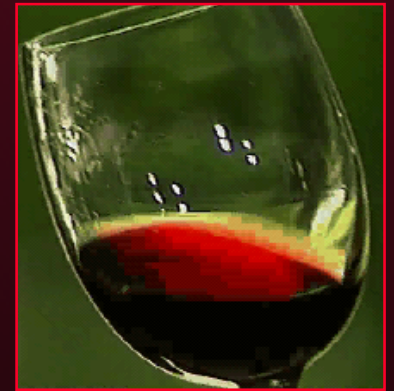
- **La course aux "teneurs les + élevées" dans les vins est lancée !**



Le **Vin** et le resvératrol ...

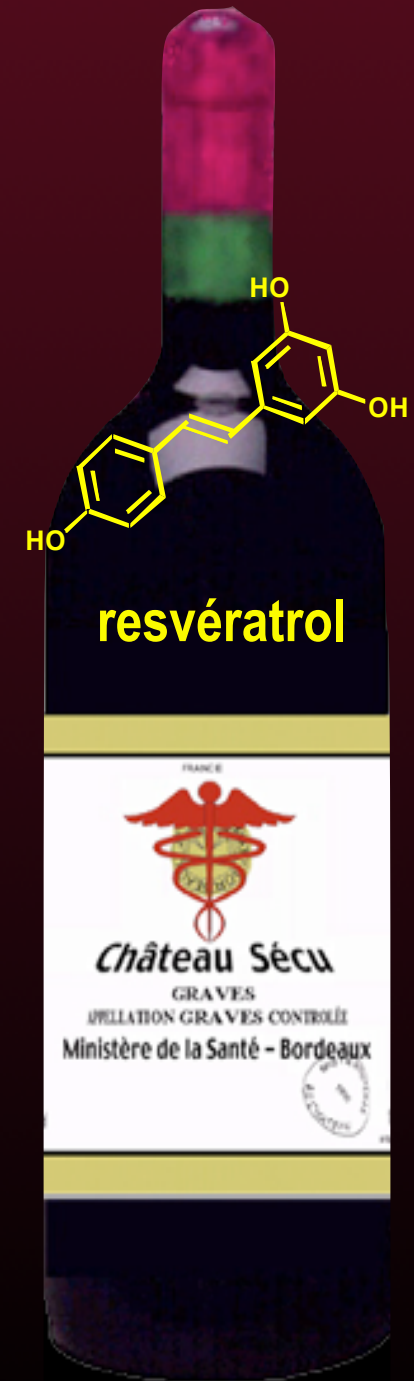
Resveratrol is a **phytoalexin found in grapes**. The concentration of resveratrol was measured in selected wines (HPLC and spectrophotometry). Geographical origin , variety, growing methods. and winemaking procedures all seemed to affect resveratrol concentration.

Analysis of wines indicated that resveratrol may be the active ingredient in wines causing reduction of serum lipids.{Siemann, 1992 #18798}



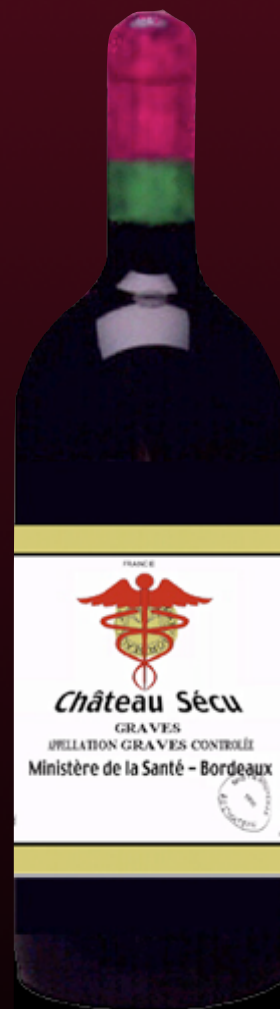
Vin et resvératrol ...

- Le **resvératrol** : caractéristique du vin ?
- «**Resveratrol**, a **phytoestrogen found in red wine**. A possible explanation for the conundrum (l'énigme) of the 'French paradox'?» {Kopp, 1998}
- Phytoalexines (1991) ? Vins de Bordeaux ! Dans sarments ...

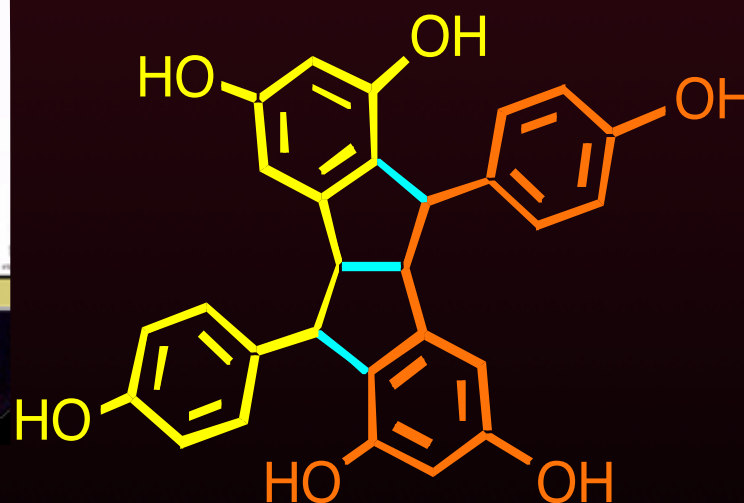
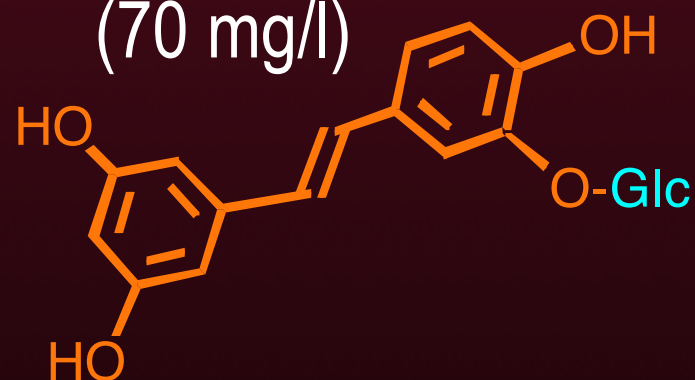


Le **resvératrol** : caractéristique du vin ?...

du bois : sarments, rafles



Astringine
(70 mg/l)



Certains " scientifiques" se déchaînent contre le **resvératrol** ...

- **Resveratrol** in Red Wine May Not Be Such a Health Booster, After All. (Semba, May 12, 2014; in **JAMA Internal Medicine**)

Certaines équipes calculent :

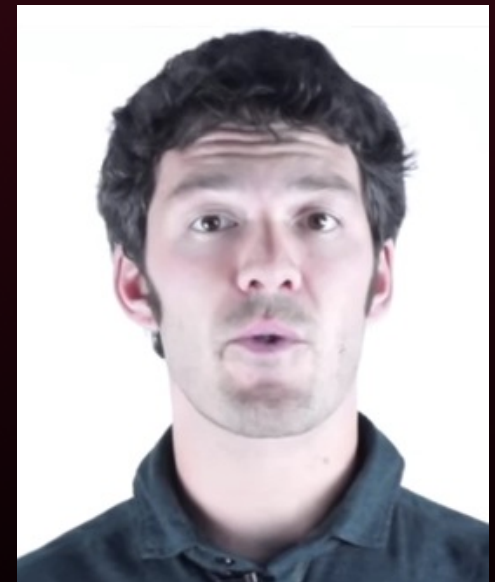
- plus de **100 verres de vin**, à boire par jour, pour obtenir les quantités de Resvératrol (Rv) suffisantes pour être protégé du cancer ! »

Lachenmeier, et al., *Can resveratrol in wine protect against the carcinogenicity of ethanol? A probabilistic dose-response assessment*. Int J Cancer, 2014. 134, p. 144-53.

- **2762 litres de vin rouge** ou **746 000 litres de bière**, à boire chaque jour, pour avoir l'équivalent d'une dose de 1g de Rv...

Weiskirchen, S. and Weiskirchen, R., *Resveratrol: How Much Wine Do You Have to Drink to Stay Healthy?* Adv Nutr, 2016. 7, p. 706-18.

Et osent le publier !!!



le **resvératrol** : des propriétés majeures, in vitro ...



Anti-cancer

Les 3 phases : AD. Kinghorn, Pezzuto et al. (*Science*, 1997),

Préventif : AJ. Dannenberg (*J.Biol.Chem.*, 1998),

Effet antiprolifératif direct : JF. D. Mossalayi (*Carcinogenesis*, 2001),

Induction apoptose, Répression génique,

Interaction/récepteurs à estrogènes/androgènes :
E. Castanas & J. Vercauteren (*Life Sciences*, 2007).

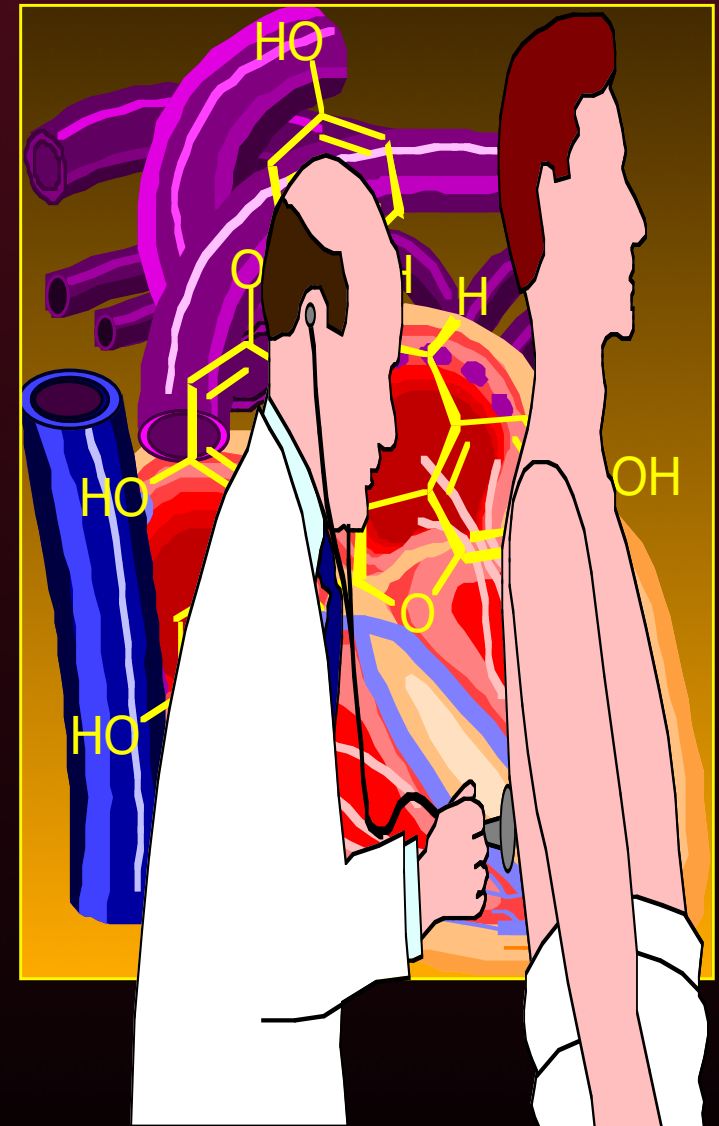
Anti-Alzheimer, ...

Anti-viraux (RT VIH),

Action sur les Sirtuines

Restriction calorique : David Sinclair, *Nature*, 2003.

...



Impact des **polyphénols** du vin sur la « qualité des aliments »:

SANS aucune résorption ...



J. Kanner (Réhovot, Israël)

Viande fraîche

Viande 24h au frigo

Viande fraîche + "jus stomacal"

Viande fraîche + "jus stomacal" + **vin**

10 microM peroxydes

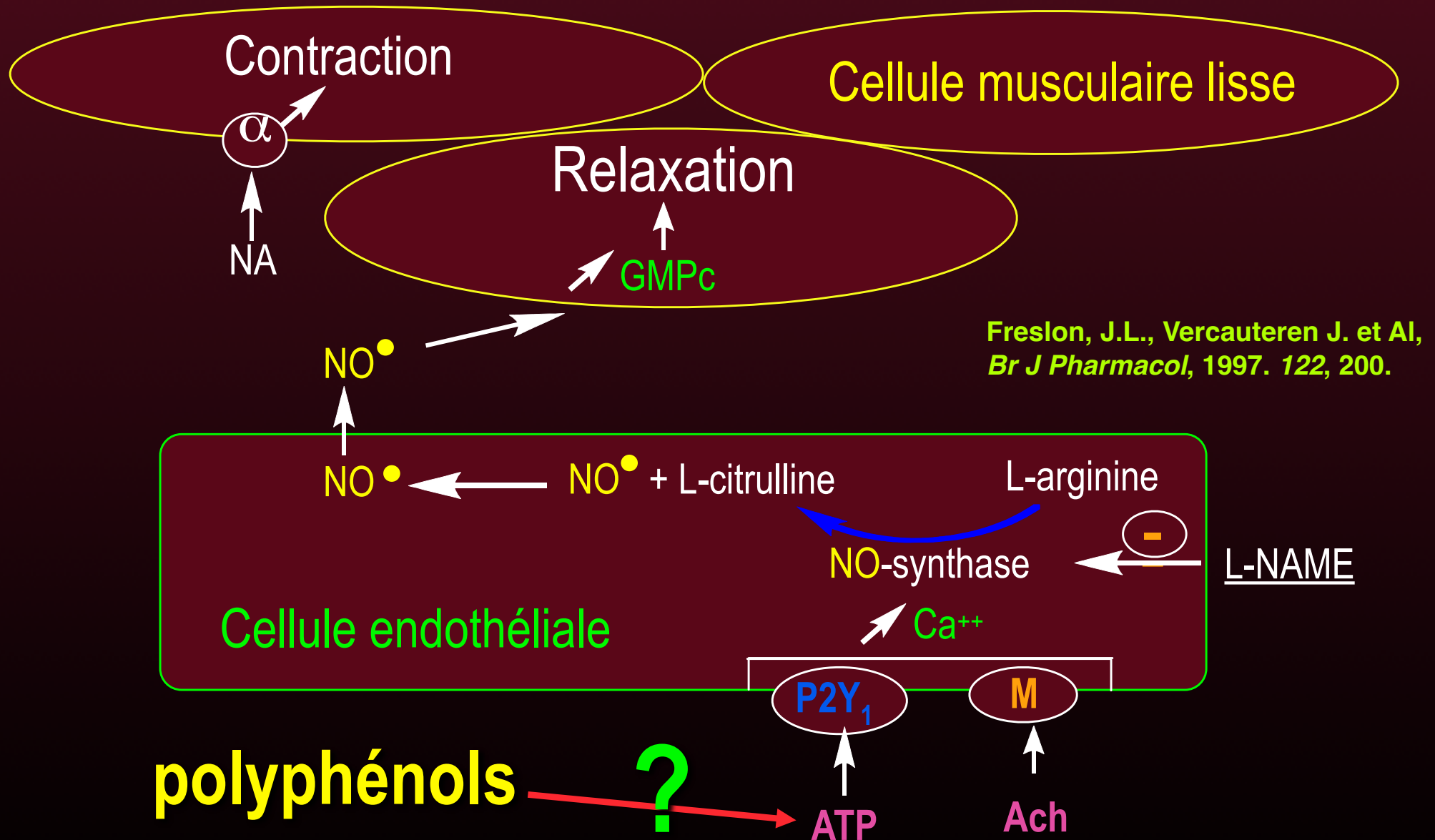
400 microM

1200 microM

< 10 microM

{J. Kanner, The stomach as a "bioreactor": when red meat meets red wine. J Agric Food Chem, 2008. 56(13): 5002-7 }

Cardiovasculaire : Vasorelaxation *via* un relargage de **NO[•]**...



Oligomères de catéchine : inhibition de l'endothéline-1 cardioprotection indépendante des propriétés rédox !

➔ **B.A.E. Cells** : Corder et Al.

Clinical Science (2002) **103** (Suppl. 48), 725–755 (Printed in Great Britain)

Comparison of red wine extract and polyphenol constituents on endothelin-1 synthesis by cultured endothelial cells

Noorafza Q. KHAN, Delphine M. LEES, Julie A. DOUTHWAITE, Martin J. CARRIER
and Roger CORDER

William Harvey Research Institute, Barts & The London School of Medicine & Dentistry, Queen Mary University of London,
Charterhouse Square, London EC1M 6BQ, U.K.

A B S T R A C T

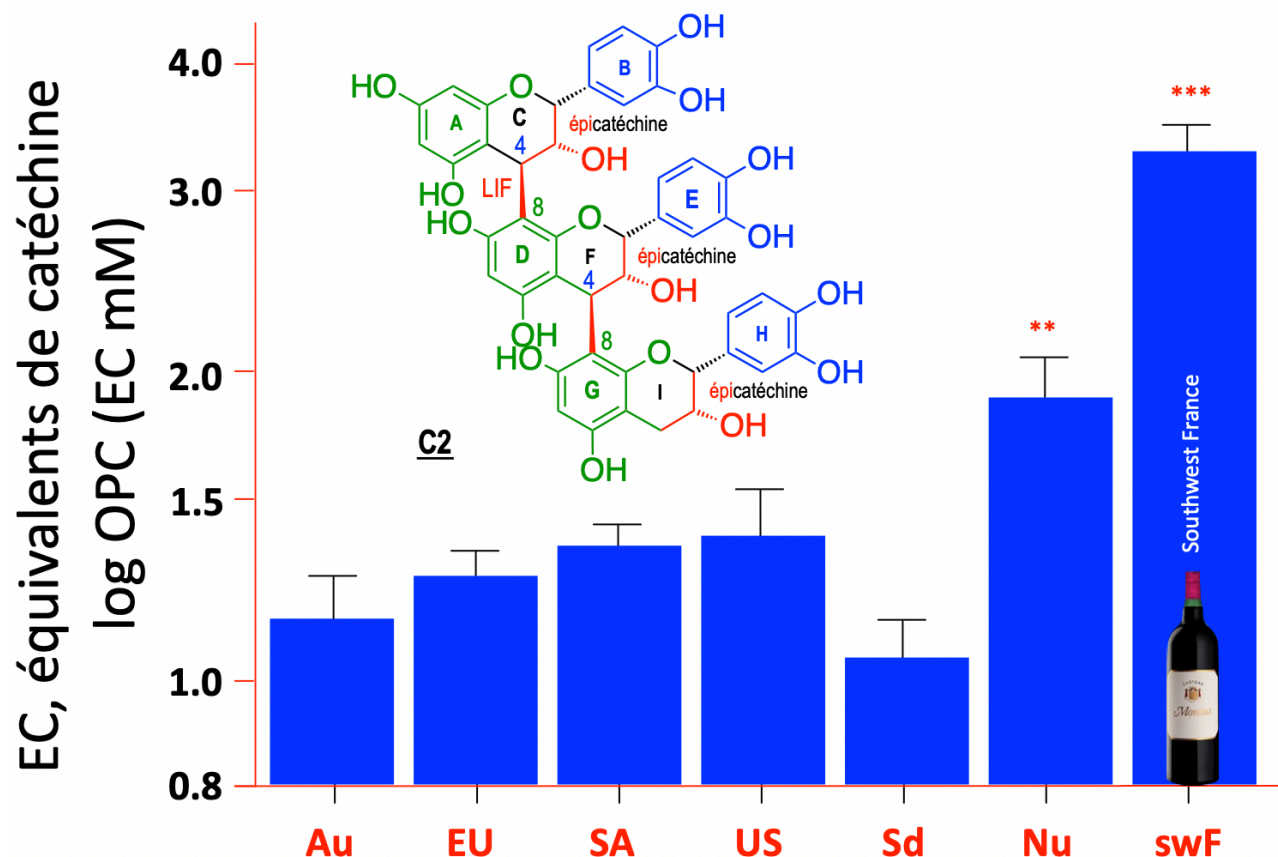
Regular consumption of red wine reduces mortality from coronary heart disease. This observation has been attributed to the anti-thrombotic effects of ethanol and to the antioxidant properties of polyphenolic compounds present in red wine. Here we show that an **extract of red wine polyphenols causes a concentration-dependent inhibition of endothelin-1 synthesis** in cultured **bovine aortic endothelial cells**. This action was associated with modifications in phosphotyrosine staining, indicating that the active components of red wine cause specific modifications of tyrosine kinase signalling. **Thus inhibition of endothelin-1 synthesis by red wine may reduce the development of atherosclerosis, and hence decrease coronary heart disease.**

via une inhibition de la sécrétion d'endothéline-1 ...

Trimères de catéchine : les plus actifs !

➔ **BAE cells**; Corder et Al.

➔ Inhibition synthèse endothéline-1



Comparaison de l'**inhibition** de la synthèse de l'endothéline-1 par des **vins** de différentes régions du Monde.

Au, Australia;

EU, France, Greece, Italy or Spain;

SA, South America;

US, United States;

Sd, Sardinia;

Nu, Nuoro province, Sardinia;

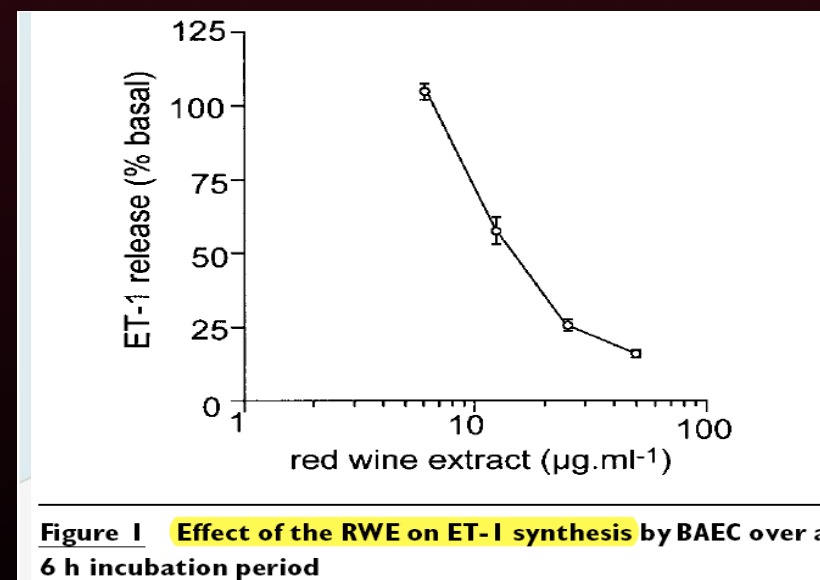
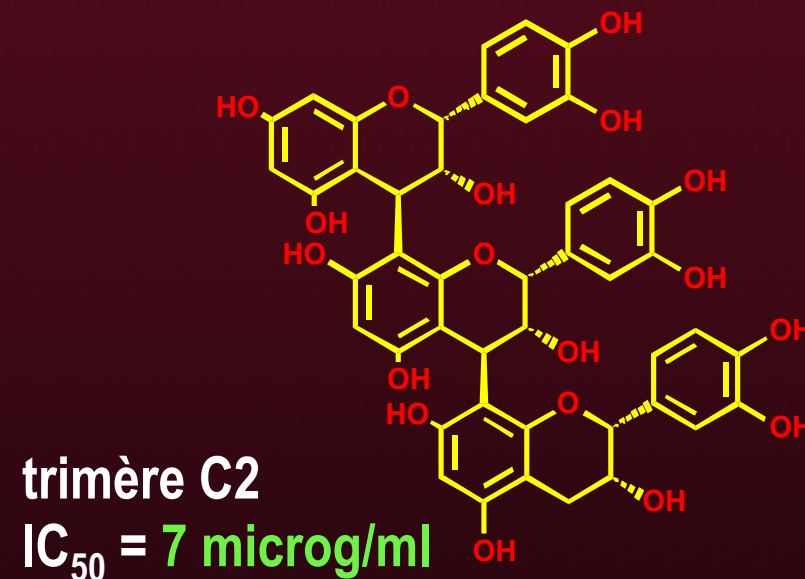
swF, southwest France.

Trimères de catéchine : les plus actifs !

- ➔ **BAE cells**; Corder et Al.
- ➔ Inhibition synthèse endothéline-1
- ➔ Modifications "tyrosine-kinase" dépendant signal
- ➔ Effet anti-athérosclérotique ...

➔ Classement des vins par teneurs en trimères :

- Tursan,
- Madiran,
- Saint-Mont, ...



les flavanols : non seulement sur des cancers hormonaux-dépendants



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

Experimental Cell Research 309 (2005) 329 – 339

Experimental
Cell Research

www.elsevier.com/locate/yexcr

Research Article

Monomeric and oligomeric flavanols are agonists of membrane androgen receptors

Artemissia-Phoebe Nifli^a, Antoine Bosson-Kouamé^c, Natalia Papadopoulou^b,
Christina Kogia^a, Marilena Kampa^a, Chantal Castagnino^c, Christos Stournaras^b,
Joseph Vercauteren^c, Elias Castanas^{a,*}

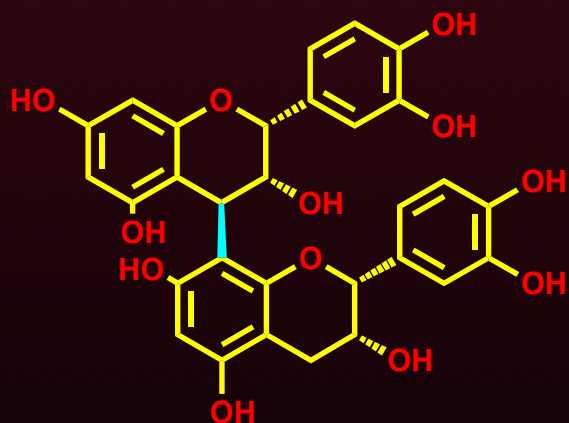
Abstract

The present work reports a new mode of action of the naturally occurring flavanols catechin and epicatechin and their dimers B2 and B5, in the breast cancer T47D cell line, namely, their interaction with membrane androgen receptors. We show that monomeric and dimeric flavanols are complete (B2) or partial displacers of radiolabeled testosterone bound on T47D membranes, with affinities ranging from 1.7 (B5) to 82.2 nM (B2). In addition, they trigger the phosphorylation of the same signaling molecules (FAK, PI3K) as testosterone-BSA, minutes after binding to membrane receptors, leading to actin cytoskeleton polymerization and redistribution, with formation of filopodia and lamellipodia. The PI3K inhibitor wortmannin reverts the effect of polyphenols and testosterone-BSA, providing additional evidence about activation of a similar signaling cascade. Incubation of T47D cells for more than 2 h with polyphenols or testosterone-BSA induces apoptosis, which follows the same time-dependent pattern. We conclude that flavanols (monomers or dimers) are agonists of membrane androgen receptors and could be used as testosterone–protein conjugates for the management of tumors, in which, application of testosterone-BSA induces regression, providing additional data about the mechanism of their antiproliferative action.

➡ Cellules T47D (mammary tumour)

Se lieut aux récepteurs membranaires aux androgènes

➔ déplacent la testostérone marquée :



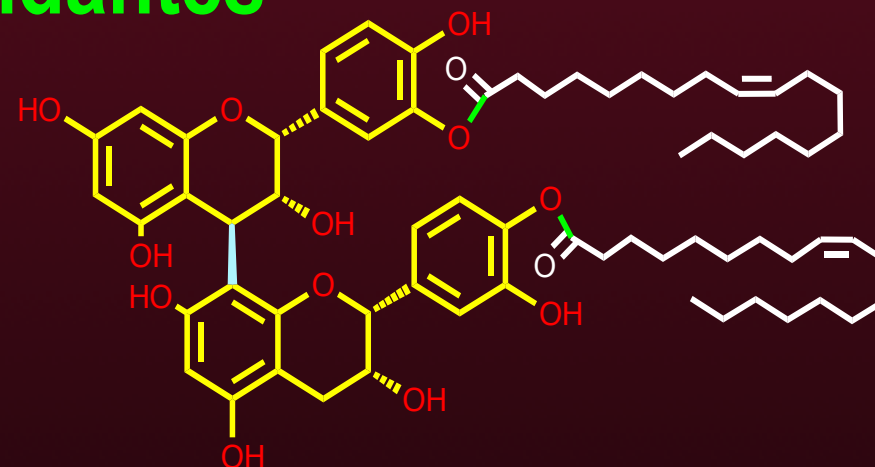
Dimère **B2**
affinité 82.2 nM



Dimère **B5**
affinité $IC_{50} = 1,7$ nM

Mais aussi ... contre les cellules cancéreuses de prostate hormono-indépendantes

Lignée cellulaire DU145



PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS JPET
JPET 337:24–32, 2011

Novel Oligomeric Proanthocyanidin Derivatives Interact with Membrane Androgen Sites and Induce Regression of Hormone-Independent Prostate Cancer[§]

Marilena Kampa, Katerina Theodoropoulou, Fani Mavromati, Vassiliki Pelekanou,¹ George Notas, Eleni D. Lagoudaki, Artemissia-Phoebe Nifli,² Cécile Morel-Salmi, Efsthios N. Stathopoulos, Joseph Vercauteren, and Elias Castanas

dimère B2 dioléylé
100 fois plus puissant !

Some of these were previously shown to trigger signaling cascades similar to testosterone-bovine serumalbumin (BSA) conjugate.

Oleylation increases the dimers' antiproliferative potency by a factor of 100. In addition, we report that B2, oleylated or not, displaces testosterone from mARs with an IC50 value at the nanomolar range and induces DU145 tumor xenograft regression by 50% (testosterone-BSA 40%).

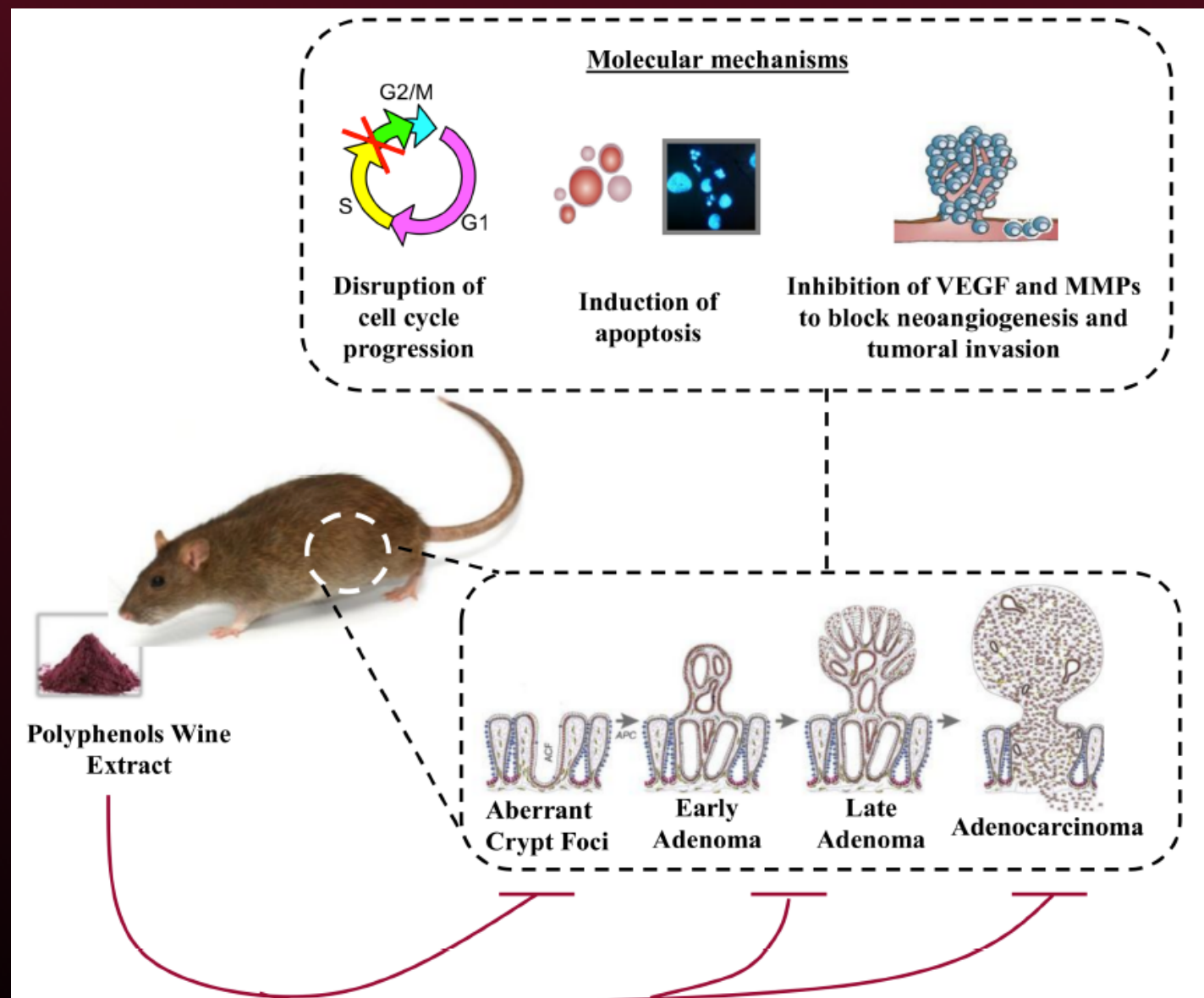
In this respect, oleylated B2 is a potent small-molecule agonist of mAR and could be a novel therapeutic agent for advanced prostate cancer, especially when taking into account the absence of androgenic actions and (liver) toxicity.

« Vin et cancer », une revue ...

Châlons, P.; Aires, V.;
Delmas, D.,
**Polyphenol Extracts
from Red Wine and
Grapevine: Potential
Effects on Cancers.**
Diseases **2018**, 6, 106.

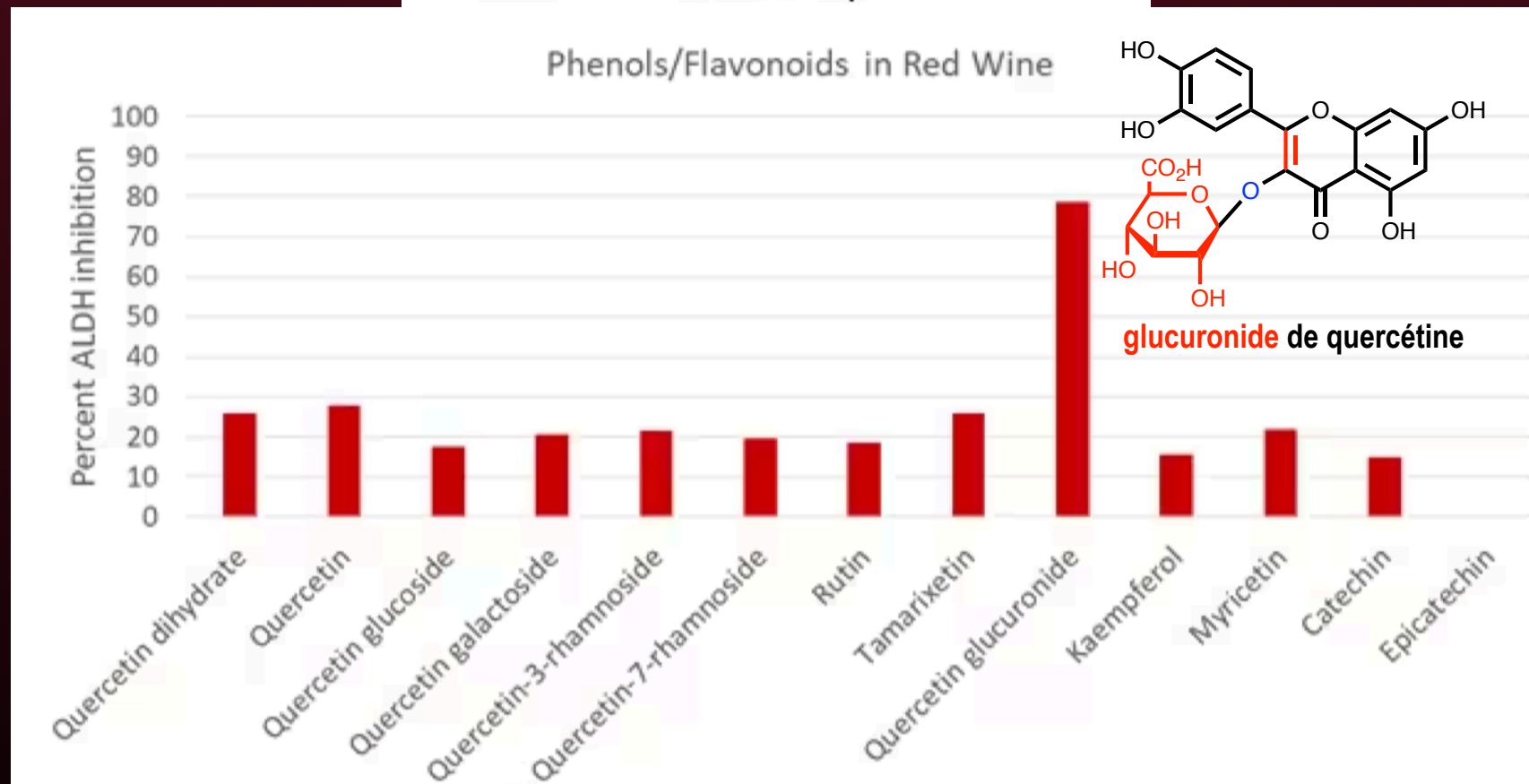
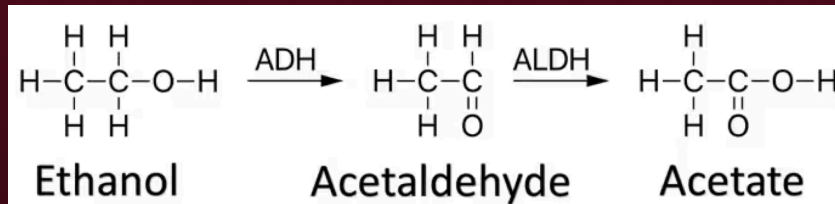
Review :

... the current findings
about the **effects of
red wine polyphenols**
on **cancer** and how the
polyphenolic
composition of red
wine may influence its
**chemopreventive
properties**.



et notamment, sur le **cancer** colorectal (VEGF, MMP-2, -9, ...)

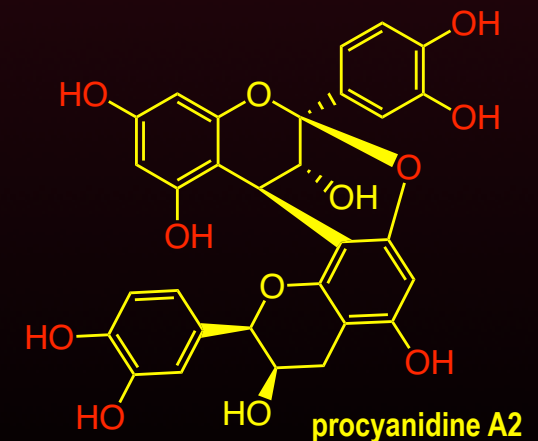
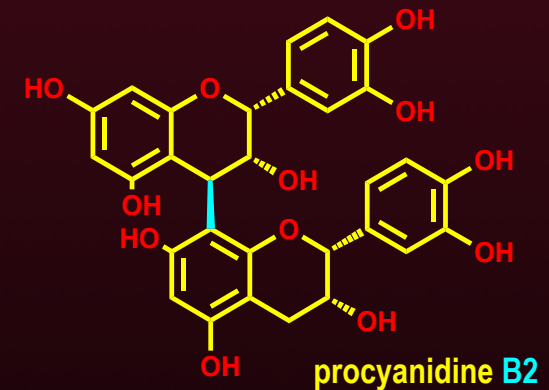
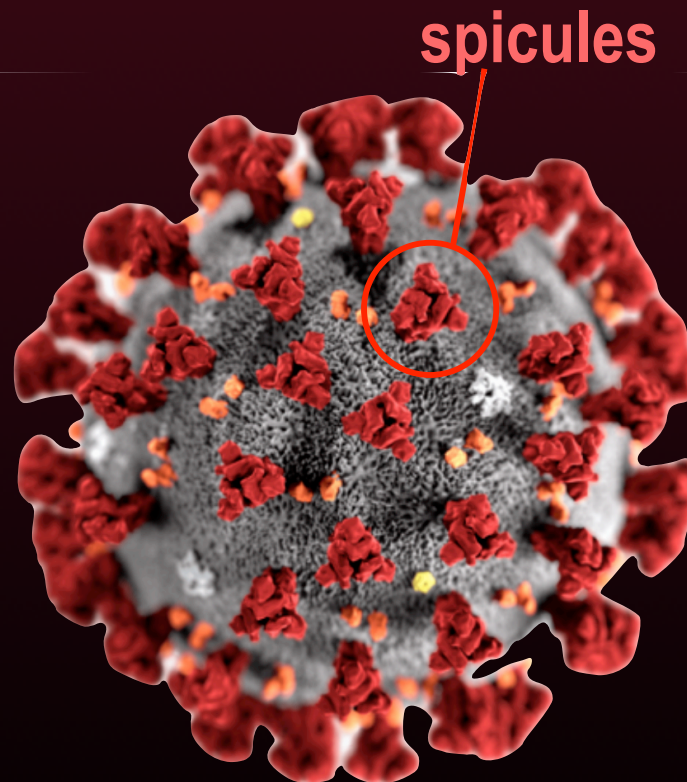
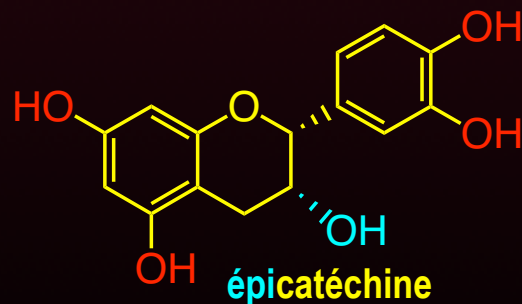
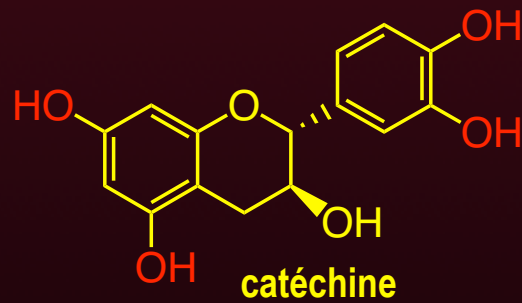
Polyphénols du vin rouge et maux de tête ?



Devi, A., Levin, M. and Waterhouse, A.L., *Inhibition of ALDH2 by quercetin glucuronide suggests a new hypothesis to explain red wine headaches*. Scientific Reports, **2023**. **13**(1): p. 19503.

Proanthocyanidines du vin « contre le SARS-CoV-2 » :

- Inhibent la « Main Protéase » qui réalise la synthèse de la protéine « principale » (des **spicules**) du virus : Zhu, Y & Xie, D-Y (2020) Docking Characterization and in vitro Inhibitory Activity of Flavan-3-ols and Dimeric Proanthocyanidins Against the Main Protease Activity of Severe Acute Respiratory Syndrome (= SARS-CoV-2. *Frontiers in Plant Science*. doi.org/10.3389/fpls.2020.601316.)



Applications médicales : contre la maladie de Stargardt ...

Conception et synthèse d'Anti-COS lipophiles



Polyphénoles de vigne en thérapeutique