

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

**ANNEE: 2020**

**THESE 2020 TOU3 2038**

**THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

SANFOURCHE Christophe

**Le vin, un alcool comme les autres ?**

22/07/2020

Directeur de thèse : Docteur Jean-Pierre Souchard

**JURY**

Président : Jean-Pierre Souchard, Docteur PhD en Pharmacologie,  
Professeur de Chimie Analytique

1er assesseur : Patricia Taillandier, Docteur PhD en Génie des Procédés,  
Professeur de microbiologie

2ème assesseur : Olivier Valette, Docteur en pharmacie, Pharmacien d'officine

**PERSONNEL ENSEIGNANT**  
**de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier**  
**au 2 mars 2020**

**Professeurs Emérites**

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. GAIRIN J.E.	Pharmacologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SIE P.	Hématologie

**Professeurs des Universités**

**Hospitalo-Universitaires**

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

**Universitaires**

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

## Maitres de Conférences des Universités

### Hospitalo-Universitaires

M. CESTAC P. (*)	Pharmacie Clinique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique
Mme ROUZAUD-LABORDE C.	Pharmacie Clinique
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie

### Universitaires

Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme AUTHIER H.	Parasitologie
M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
Mme BON C.	Biophysique
M. BOUAJILA J. (*)	Chimie analytique
M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme CABOU C.	Physiologie
Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme CHAPUY-REGAUD S.	Bactériologie - Virologie
Mme COLACIOS C.	Immunologie
Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
M. DELCOURT N.	Biochimie
Mme DERA EVE C.	Chimie Thérapeutique
Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
Mme FALLONE F.	Toxicologie
Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
Mme LEFEVRE L.	Physiologie
Mme LE LAMER A-C.	Pharmacognosie
M. LEMARIE A.	Biochimie
M. MARTI G.	Pharmacognosie
Mme MONFERRAN S.	Biochimie
M. Olichon A.	Biochimie
M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
Mme VANSTEELENDT M.	Pharmacognosie
Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(\*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

## Enseignants non titulaires

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme LARGEAUD L.	Immunologie
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie
M. MOUMENI A.	Biochimie
M. PAGES A.	Pharmacie Clinique
Mme SALABERT A.S	Biophysique

### Assistants Hospitalo-Universitaires

Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique
--------------	--------------------

# Remerciements

---

**A Monsieur le Docteur Jean-Pierre Souchard, Président du jury et directeur de thèse,**

Je vous remercie d'avoir accepté de me diriger dans ce travail, de m'accorder votre confiance et vos conseils. Je vous remercie pour votre réactivité et pour toutes vos corrections.

**A Madame le Docteur Patricia Taillandier,**

Je vous remercie de me faire l'honneur de composer ce jury.

**A Monsieur le Docteur Olivier Valette,**

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie du jury.

A ma famille, Anne, Noélie et Lubin,

Je ne te remercierai jamais assez, Anne, pour ta « patience », tes encouragements et tes silences aussi. Merci pour ton soutien indéfectible, malgré mon caractère quelques fois changeant. Merci les enfants d'être tout simplement vous-mêmes, vous m'avez permis de rendre les moments difficiles plus légers.

A mes parents, Michel et Nadou, ma sœur, Virginie,

Merci pour votre soutien durant toutes ces années d'études, pour m'avoir permis et encourager à poursuivre des études et surtout pour l'éducation que vous m'avez apportée. Maman, je suis si triste que tu ne sois plus là.

# Table des matières

---

Listes des figures.....	5
Listes des tableaux.....	7
Introduction.....	8
1 Le vin, généralités.....	10
1.1 Historique.....	10
1.1.1 Une boisson divine.....	10
1.1.2 Le vin, un médicament.....	14
1.2 Description botanique.....	15
1.2.1 La vigne.....	15
1.2.2 Le raisin.....	18
1.3 Le cycle végétatif de la vigne.....	22
1.3.1 Pleurs et débourrement.....	22
1.3.2 Floraison et nouaison.....	23
1.3.3 Aoûtement et véraison.....	23
1.3.4 Maturité.....	24
1.3.5 La dormance.....	25
1.4 La vinification en rouge.....	25
1.4.1 Egrappage-foulage.....	26
1.4.2 Macération et fermentation.....	27
1.4.3 L'écoulage et le pressurage.....	27
1.5 La fermentation.....	28
1.5.1 La fermentation alcoolique.....	28
1.5.2 La fermentation malolactique.....	30
1.6 Composition du vin.....	31
1.6.1 L'eau.....	31
1.6.2 Les alcools.....	31
1.6.3 Les glucides.....	31
1.6.4 Les acides uroniques.....	32
1.6.5 Les oligosides.....	32
1.6.6 Les polysaccharides.....	33
1.6.7 Les polyols.....	33
1.6.8 Les acides organiques.....	34
1.6.9 Les matières minérales.....	36
1.6.10 Métaux.....	37
1.6.11 Substances azotés.....	37

1.6.12	Composés odorants et volatils .....	38
1.6.13	Vitamines .....	38
1.6.14	Les composés phénoliques .....	39
2	L'alcool.....	49
2.1	Un verre standard .....	50
2.2	Le métabolisme de l'éthanol.....	50
2.2.1	L'alcool déshydrogénase, ADH .....	51
2.2.2	La voie du cytochrome .....	51
2.3	Effets toxiques de l'alcool .....	52
2.3.1	Neurotoxique.....	52
2.3.2	Toxicité hépatique .....	53
2.3.3	Toxicité fœtale.....	54
2.4	Mortalité .....	55
2.5	Mortalité cardiovasculaire.....	58
2.5.1	Fibrinogène .....	60
2.5.2	Facteur tissulaire.....	60
2.5.3	Homocystéinémie.....	60
2.5.4	Agrégation plaquettaire .....	61
2.6	L'athérosclérose.....	61
2.7	L'hypertension artérielle .....	64
2.8	Les accidents vasculaires cérébraux.....	66
2.8.1	Les accidents vasculaires ischémiques.....	66
2.8.2	Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques .....	67
2.8.3	Alcool et AVC: données épidémiologiques.....	67
2.9	Diabète.....	68
2.10	Dépendance.....	69
2.11	Les démences.....	71
2.12	Cancers.....	71
2.12.1	Mécanismes.....	73
2.12.2	Tabac.....	76
2.13	Recommandations de consommation.....	76
3	Le vin .....	82
3.1	Mortalité cardiovasculaire et alimentation.....	82
3.2	French paradox .....	83
3.3	Paradoxe méditerranéen.....	84
3.4	Vin et mortalité cardiovasculaire.....	86

3.5	Comparaison vin, bière et spiritueux .....	88
3.6	Vin et alimentation.....	92
3.7	Le régime méditerranéen .....	94
3.8	Effets antioxydants des polyphénols du vin rouge .....	99
3.8.1	Inhibition de l'oxydation des lipoprotéines de basses densités .....	99
3.8.2	Action sur les plaquettes .....	100
3.8.3	Resvératrol.....	101
3.8.4	La quercétine .....	101
3.8.5	Les proanthocyanidines .....	102
3.8.6	Les effets des polyphénols du vin .....	104
3.8.7	Le caractère antioxydant .....	104
3.8.8	Le stress oxydant .....	105
3.8.9	Production des radicaux libres .....	107
3.9	Le cancer .....	108
3.9.1	Resvératrol et prévention des cancers .....	110
3.10	AVC .....	111
3.11	Démences.....	111
	Conclusion.....	113
	Bibliographie.....	115

# Listes des figures

---

Figure 1 : <i>Vitis vinifera</i> L.....	16
Figure 2 : <i>Vitis berlandieri</i> .....	16
Figure 3 : <i>Vitis rupestris</i> .....	17
Figure 4 : <i>Vitis riparia</i> .....	17
Figure 5 : <i>Vitis labrusca</i> L.....	18
Figure 6 : Représentation schématique d'une baie de raisin.....	20
Figure 7 : Grappe de raisin .....	20
Figure 8 : Baies de raisin.....	21
Figure 9 : Pleurs et bourgeons de la vigne.....	22
Figure 10 : Floraison et nouaison.....	23
Figure 11 : Véraison.....	24
Figure 12 : Grappes de raisin à maturité .....	24
Figure 13 : Dormance .....	25
Figure 14 : Différentes étapes de la vinification.....	26
Figure 15 : Egrappage et foulage .....	27
Figure 16 : Ecoulage.....	28
Figure 17 : 2-phénylbenzopyrone .....	39
Figure 18 : Structure chimique de proanthocyanidines .....	44
Figure 19 : Structure chimique des flavanols.....	45
Figure 20 : Structure chimique de l'acide gallique.....	45
Figure 21 : Structure chimique de l' $\epsilon$ -viniférine.....	47
Figure 22 : Verre standard ou une unité d'alcool .....	50
Figure 23 : Métabolisme hépatique de l'éthanol.....	51
Figure 24 : Campagne de sensibilisation : grossesse et alcool .....	55
Figure 25 : Consommation d'alcool et risque relatif de mortalité .....	56
Figure 26 : Risque de mortalité de toutes causes en fonction de la consommation d'alcool .....	57
Figure 27 : Risque relatif de 4 pathologies en fonction de la consommation d'alcool .....	57
Figure 28 : Relation entre la consommation d'alcool et la maladie coronarienne .....	58
Figure 29 : Risque relatif de mortalité chez les hommes et les femmes en fonction de la consommation d'alcool .....	59
Figure 30 : Concentrations moyennes de fibrinogène en fonction de la consommation d'alcool pour les hommes et les femmes .....	60
Figure 31 : Stries lipidique.....	62
Figure 32 : Plaque fibreuse.....	62
Figure 33 : Formation d'une plaque d'athérome.....	63
Figure 34 : Incidence de l'hypertension en fonction de la consommation d'alcool chez les hommes .....	65
Figure 35 : Incidence de l'hypertension en fonction de la consommation d'alcool chez les femmes .....	65
Figure 36 : Consommation d'alcool et incidence du nouveau diabète de type 2 .....	68
Figure 37 : Risque relatif de cancers chez les hommes et les femmes consommant 12.5g d'alcool par jour .....	73

Figure 38 : Relation entre consommation d'alcool et différentes mortalités .....	75
Figure 39 : Recommandations nutritionnelles pour la prévention des cancers .....	76
Figure 40 : Un verre, ça va. Trois verres... Bonjour les dégâts ! .....	78
Figure 41 : Questionnaire AUDIT .....	81
Figure 42 : Relation entre mortalité coronaire et graisses saturées et cholestérol de l'alimentation .....	82
Figure 43 : Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de graisse.....	83
Figure 44 : Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation d'alcool .....	84
Figure 45 : Taux d'évènements coronaires dans les différents sites de l'étude MONICA .....	85
Figure 46 : Mortalité par cardiopathie ischémique .....	85
Figure 47: Fréquence annuelle des épisodes coronaires dans les registres français et les registres européens de pays frontaliers entre 1985 et 1994 .....	86
Figure 48: Risque relatif de mortalité cardiovasculaire en fonction de la consommation de vin .....	87
Figure 49: Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de vin .....	87
Figure 50: Risque relatif de maladies vasculaires chez les consommateurs de vin par rapport aux abstinents .....	88
Figure 51 : Risque relatif de mortalité en fonction de la consommation de vin, bière et spiritueux .....	90
Figure 52: Impact de la consommation de vin sur le risque de mortalité .....	91
Figure 53: Analyse épidémiologique entre consommation de vin et risque de mortalité .....	91
Figure 54: Relation entre la mortalité coronaire et consommation d'alcool ou de vin dans différents pays.....	92
Figure 55: Pyramide de la diète méditerranéenne .....	96
Figure 56: Etudes épidémiologiques sur la relation entre régime méditerranéen et mortalité toutes causes .....	97
Figure 57: Etudes épidémiologiques sur la relation entre régime méditerranéen et risque cardiovasculaire .....	97
Figure 58 : Etudes épidémiologiques sur la relation entre régime méditerranéen et risque de cancer .....	98
Figure 59: Principales applications thérapeutiques de la quercétine .....	101
Figure 60 : principales cibles des espèces réactives de l'oxygène .....	107
Figure 61 : Mécanisme antioxydant d'un polyphénol.....	108
Figure 52 : Impact de la consommation de vin sur le risque de mortalité .....	109

# Listes des tableaux

---

Tableau 1 : Structure chimique de flavonols .....	40
Tableau 2 : Structure chimique de quelques anthocyanidines .....	41
Tableau 3 : Structures chimiques des unités monomériques constitutives des tanins condensés.....	42
Tableau 4 : Structures chimiques de dérivés de l'ester hydroxycinnamique .....	46
Tableau 5 : Structures chimiques de stilbènes .....	47
Tableau 6 : Habitudes alimentaires dans trois centres MONICA français .....	93
Tableau 7: Les effets des polyphénols du vin .....	104
Tableau 8 : Risque de mortalité associée à la consommation de vin .....	110

# Introduction

---

En France, nous consommons 50 litres de vin par an et par habitant. Nous sommes parmi les premiers consommateurs mondiaux. Depuis 1980, de nombreuses études épidémiologiques montrent les effets bénéfiques d'une consommation modérée et régulière de vin sur l'espérance de vie et la mortalité coronarienne. « Le paradoxe français » représente une contradiction entre une alimentation riche en graisses, en vin rouge et la relative bonne santé des français en termes de maladies cardiovasculaires comparée aux autres pays de l'union européenne.

Malgré ces données scientifiques, les pouvoirs publics diabolisent régulièrement le vin.

Le 7 février 2018, Agnès Buzin, Ministre de la Santé, annonçait que « scientifiquement, le vin est un alcool comme les autres ! ».

Quelques jours plus tôt, Didier Guillaume, Ministre de l'Agriculture, n'était pas persuadé "*que le vin soit un alcool comme les autres*", il n'avait jamais vu "*un jeune qui sort de boîte de nuit...saoul, parce qu'il a bu du Côtes du Rhône*".

Cependant, il rappelait que l'addiction à l'alcool est dramatique et notamment le phénomène de *binge drinking* qui touche essentiellement la jeunesse. Les dangers d'une consommation excessive d'alcool sont connus : infarctus, cancers, cirrhose.

Agnès Buzin précisait que la molécule d'alcool présente dans le vin est la même que dans les autres boissons alcoolisées. Le vin est donc un alcool comme les autres. Elle précise : « *En termes de santé publique, c'est exactement la même chose de boire du vin, de la bière, de la vodka, du whisky, il y a zéro différence ! ... 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 !* »

Le vin est une boisson obtenue par fermentation alcoolique de raisin frais. C'est effectivement une boisson alcoolisée. Mais, le vin n'est peut-être pas une boisson alcoolique comme les autres car il s'en différencie par sa composition en polyphénols, molécules antioxydantes possédant de nombreuses propriétés biologiques.

Il est, de plus, difficile d'analyser un facteur alimentaire particulier, comme la consommation de vin, en dehors de son contexte culturel et alimentaire.

Quels sont, alors, les effets de la consommation d'alcool et de vin sur la santé ?

Est-il possible qu'une consommation modérée de vin soit bonne pour la santé lorsqu'elle est accompagnée d'une alimentation saine et variée ?

# 1 Le vin, généralités

## 1.1 Historique

Au néolithique, l'homme consommait les fruits de cep de lambrusque ou vigne sauvage (*Vitis vinifera subsp. Sylvestris*). Cette liane pousse sur les arbres jusqu'à plusieurs dizaines de mètres de hauteur. L'homme produisait des jus fermentés de certaines baies comme les myrtilles, la sève de bouleau ou de graines.

Dans le monde judéo-chrétien, la culture de la vigne remonte à Noé. Suite au déluge, il fût le premier agriculteur, il planta la vigne et il en but le vin.

La plus vieille œuvre littéraire parlant de vin est un texte mésopotamien écrit sur des tablettes d'argiles trois mille ans avant Jésus-Christ: *L'Épopée de Gilgamesh*. L'épopée contient plusieurs références à la vigne et au vin. (1)

Les premières traces de ceps de vigne cultivés ont été retrouvées en Transcaucasie (Géorgie). Ils datent de plus de 7000 ans. (2)

### 1.1.1 Une boisson divine

#### 1.1.1.1 La mythologie

En Egypte, Rê, Dieu du soleil et créateur du monde, introduit le vin sur la terre pour préserver l'Homme des colères de la déesse Hathor.

L'eau du Nil aurait été transformée en vin à la naissance d'Osiris, dieu de la végétation et de l'agriculture, puis dieu des morts et de l'accession à la vie éternelle. Osiris est assassiné, son corps est découpé en vingt-six morceaux et jeté dans le fleuve. L'effet du nectar est si fort qu'il ressuscite après qu'Isis ait recousu les morceaux.

Chez les Grecs, Dionysos, fils de Zeus, est le Dieu du raisin et du vin. Il aurait planté le premier cep. Bien avant Jésus-Christ, le vin est assimilé au sang de dieu. Dans le temple de l'île d'Andros, l'eau se change en vin tous les 6 Janvier. Dionysos est glorifié par le vin, breuvage d'immortalité.

Chez les Romains, le vin n'est pas une boisson sacrée mais une boisson ordinaire. Dionysos symbolise l'ordre chez les grecs. Bacchus chez les Romains évoque

l'ivresse, la luxure et le désordre social. Les fameuses bacchantales en sont l'exemple.

Lors de ces fêtes, les différences sociales disparaissent, les tabous tombent, on peut tout dire et presque tout faire. Ce désordre permet d'accepter l'ordre le reste du temps.

### **1.1.1.2 L'antiquité**

L'Égypte est le premier pays du bassin méditerranéen à développer la vigne. (2) Les premières représentations de vinification datent du III<sup>e</sup> millénaire avant Jésus-Christ. Le vin est peu consommé. Il n'est bu que lors des cérémonies religieuses par des dignitaires religieux et politiques. Le Pharaon préfère la bière.

Chez les Grecs, la consommation est plus fréquente. Au petit-déjeuner, le pain est trempé dans du vin. Dans l'après-midi, le souper débute par un apéritif avec un vin aromatisé. L'eau est consommée pendant le repas. Au cours du symposium, le banquet qui suit le repas, chacun boit une gorgée de vin au nom de Dionysos. Le symposiarque, le «roi» du banquet, décide de la proportion d'eau dans le vin et le sujet de discussion. Les grecs élaborent des vins aromatisés au miel, au thym, à la menthe, à la cannelle.

Les romains améliorent les techniques de vinification : les vins sont conservés dans d'immenses amphores pendant plusieurs années.

Les grecs et les romains consommaient un vin dilué. Il était réservé aux classes supérieures. Les soldats et les esclaves n'avaient droit qu'à un mélange de vinaigre et d'eau. Il était interdit aux femmes et aux moins de trente ans. Les romains prenaient leur repas du soir, la cène, vers quatorze heures. Il clôturait la journée de travail commencée à l'aube. Le repas se composait de plats copieux accompagnés d'eau uniquement. Il se poursuivait par le *commisatio* où les hommes buvaient entre eux.

La vigne est implantée en Gaule 600 ans av .J-C, par les Phocéens qui créent Massilia. Les gaulois préfèrent la cervoise. Le vin ne commence à se démocratiser qu'au début du II<sup>e</sup> siècle. Il est, jusque là, réservé aux guerriers. L'avancée romaine, en 125 av J-C, diffusa la culture de la vigne.

L'invention du tonneau par les gaulois en 62 av J-C et son utilisation pour le vin améliorent la qualité et la conservation du vin. Contrairement aux autres civilisations, les Gaulois consomment le vin pur au cours du repas. Leurs « vases à boire » comportent les inscriptions: « vis heureux », « porte-toi bien »,

« plus tu seras malheureux, plus tu boiras, plus tu seras heureux, plus tu boiras ! ».

Les riches boivent des vins vieux et forts et les classes moyennes du vin ordinaire. Les plus pauvres consomment du vin provenant d'amphores mal bouchées ou de vinaigre additionné d'eau.

### **1.1.1.3 Le Moyen-Age**

La qualité du vin s'améliore. L'expansion de la civilisation chrétienne est à l'origine du développement de la vigne dans le monde. Les vignobles appartenaient aux hommes d'église. (2) Les prêtres des abbayes, les moines et l'évêque encourageaient la culture viticole. Le vin, le sang du Christ, devient fortement lié à l'église. Durant les noces de Cana, le Christ transforme l'eau en vin. Lors de la Cène, il présente le vin de sa coupe comme son propre sang. Saint Thomas d'Aquin précise : *Aequa vita vinum* ou "vin égale vie". Le vin est un lien entre l'homme et la divinité dans la religion chrétienne. L'église possède les plus prestigieux vignobles européens.

Dès le IX<sup>e</sup> siècle, Charlemagne rédige une ordonnance pour améliorer la qualité du vin : « *Que nos intendants se chargent de nos vignes qui relèvent de leur ministère, et les fassent bien travailler, qu'ils mettent le vin dans une bonne vaisselle et qu'ils prennent toutes les précautions pour qu'il ne soit gâté d'aucune manière.* » Le vin reste cependant destiné aux privilégiés. Le pauvre continue de boire des « petits vins ». Des mesures sont prises pour rendre le vin encore meilleur, on choisit des cépages de qualité. En Bourgogne, le pinot noir remplace le gamay. Au moyen-âge, la France est le premier exportateur de vin. Paris et l'Île-de-France sont le plus grand vignoble de France. Ils approvisionnent les villes qui sont de grandes consommatrices de vin.

### **1.1.1.4 L'époque moderne (XV<sup>e</sup> au XVIII<sup>e</sup>)**

L'œnologie améliore encore les techniques de vinification : la stérilisation et le soufrage des fûts permettent de maîtriser la fermentation. On clarifie les vins grâce au collage au blanc d'œuf. Seuls les vins haut de gamme en profitent. Le reste est

médiocre et cher. On fabrique essentiellement du vin blanc issu de raisins foulés aux pieds en cuve. Le jus est ensuite versé dans des tonneaux. La fermentation alcoolique se fait en quinze jours dans le tonneau, bonde ouverte. Ces vins ordinaires sont bus avec de l'eau.

Le vin claret est fait avec un mélange de raisins noirs et blancs. Il représente la grande majorité des vins bus par la bourgeoisie. Ces vins étaient expédiés en Angleterre. Le moût est associé à la grappe après un léger foulage. Après deux jours de macération, le jus rosé est mis en fût où se poursuit la fermentation. (2)

Les vins vermeils sont de meilleure qualité. Ils sont obtenus par pressurage et la cuvaison est plus longue. Ce n'est qu'à la fin du XVIII<sup>e</sup> siècle que l'on parle de vin rouge. Les vins noirs sont obtenus à partir de cépages teinturiers et la cuvaison est encore plus longue. Ils sont utilisés pour couper les vins clarets. Les boissons quotidiennes des domestiques et des vigneronns pauvres sont des vins de repasse, de l'eau rougie en lessivant les fonds de cuve.

À la fin du XVII<sup>e</sup> siècle, avec le développement de la gastronomie, on apprécie les grands crus. Les grands vins de Bourgogne sont recommandés par les médecins. Les Bordeaux et le Champagne envahissent la cour et les salons mondains.

Le vin est moins rare que l'eau. Avoir plus d'un litre d'eau par jour et par personne est exceptionnel. Les aqueducs ne desservent que le palais royal, les hôtels des aristocrates, les hôpitaux et les couvents. Mais le vin est très cher. La Révolution désorganise l'approvisionnement du vin et la pénurie se fait sentir.

#### **1.1.1.5 L'époque contemporaine**

En 1855, à la demande de Napoléon III, la classification officielle des vins de bordeaux a été établie à l'occasion de l'exposition universelle de Paris.

A cette époque, cinquante-deux millions d'hectolitres de vins exportés se sont avérés imbuables. L'économie française subit de lourdes pertes. Les travaux de Pasteur sur les levures permettent de nouveaux procédés de fabrication pour conserver et vieillir le vin. Il publie en 1866 ses *Etudes sur le vin, ses maladies, les causes qui les provoquent*. Il écrit « *le vin est la plus saine et la plus hygiénique des boissons* ».

La qualité du vin ne cessera de s'améliorer.

Au XIX<sup>e</sup> siècle, de grandes épidémies touchent la vigne : la pyrole (chenille) (1828 à 1840); l'oïdium (1849 à 1857), le phylloxéra (1870), le mildiou (1878 et 1885), le black rot.

Les plants français sont alors greffés sur des porte-greffes américains plus résistants.

Le vin manque à la fin du XIX<sup>e</sup> mais la surproduction réapparaît au siècle suivant.

Au XX<sup>e</sup> siècle, la production est supérieure à la consommation. L'excédent est distillé. Le viticulteur doit déclarer ses récoltes. L'Etat crée la répression des fraudes au sein du Ministère de l'Agriculture.

L'interdiction de l'absinthe (contenant du méthanol neurotoxique et de la thuyone convulsivante) favorise la consommation de vin.

En 1935, les appellations d'origines contrôlées sont créées.

En 1967, dans la Pharmacopée universelle, un vin médicinal fait son apparition : le baume du bon samaritain :

*« Mettre parties égales d'huile commune et de vin rouge dans un pot de verre vernissé ; le couvrir et le placer sur un feu médiocre pour faire bouillir la liqueur, jusqu'à ce que le vin soit consommé ; garder ce baume pour l'usage, il nettoie les plaies, fortifie les nerfs, résout les catarrhes. »*

### **1.1.2 Le vin, un médicament**

Le vin est utilisé depuis 6000ans à des fins médicinales. (3)

Dans la Grèce antique, le vin est un calmant suprême. Il améliore le sommeil, soulage la douleur, et apporte courage et sagesse.

En Egypte, le vin est utilisé pour nettoyer la cavité abdominale lors d'embaumement. Les médecins égyptiens le recommandent pour ses qualités de remontant, de calmant mais aussi pour ses qualités de protections contre les infections. Les aliments étaient lavés avec du vin ou du vinaigre avant d'être consommé. Les plaies pouvaient être nettoyées avec la boisson.

Au Moyen Age, le vin est encensé par Hippocrate, le père de la médecine. Le vin est bon pour l'estomac, éveille l'appétit et fortifie le corps.

Pour Paracelse, c'est une panacée capable de guérir toutes les maladies humaines.

Au cours de la Renaissance, les plaies de guerre et les ulcères infectés sont nettoyés avec le vin par Michel de Montaigne et Ambroise Paré.

Au XVIIIème siècle, les différentes propriétés du vin sont étudiées. En 1768, Heberden donne la première description clinique de l'angine de poitrine. Il note que le vin soulage les douleurs de ses patients.

En 1822, Magendie vérifie l'action bactéricide du vin. Lors d'épidémie de choléra à Paris, il prescrivait du vin à ses patients. Il remarqua que les personnes consommant du vin pendant les repas étaient moins sensibles à la contagion que les buveurs d'eau.

A la même époque, Pasteur travaille sur la fermentation du vin.

En 1863, Angelo Mariani, préparateur en pharmacie, développe une boisson tonique, réalisée à partir de vin de Bordeaux et d'extraits de feuilles de coca : le « vin tonique Mariani ». Cette drogue légale contenait 6 à 7 mg de cocaïne dans une bouteille. Elle fut autorisée en France jusqu'en 1910. Cette boisson aurait inspiré la création de John Pemberton (pharmacien américain), la « french wine coca », l'ancêtre du Coca Cola, sans alcool et sans cocaïne.

Pendant la guerre de 1914-1918, les brûlures étaient pansées par des mélanges à base de vin rouges.

## **1.2 Description botanique**

### **1.2.1 La vigne**

La vigne est une liane de la famille des *Ampelidacées* ou *Vitacées* qui comprend une dizaine de genre. La vigne est une grande famille qui regroupe des plantes allant d'une vigne miniature appelée vigne kangourou à la vigne vierge. (4)

Les vignes à raisins de table ou de cuve appartiennent toutes au genre *Vitis* qui compte près de quarante espèces.

Parmi elles, on trouve :

- *Vitis vinifera* L : d'origine européenne, elle est la principale espèce de vigne cultivée en Europe et dans le monde. C'est l'espèce botanique qui donne tous les cépages vinicoles classiques tels que le Pinot noir, le Cabernet Sauvignon ou le Chardonnay.



**Figure 1 : *Vitis vinifera* L**

- *Vitis berlandieri* : la vigne dite espagnole (Spanish grape).



**Figure 2 : *Vitis berlandieri***

- *Vitis rupestris* : la vigne des rochers (Sand grape).



**Figure 3 : *Vitis rupestris***

- *Vitis riparia* : la vigne des rivages (frost grape).



**Figure 4 : *Vitis riparia***

- *Vitis labrusca* L : la vigne américaine (fox grape dont les raisins ont un goût « foxé »). Peu sensible au phylloxéra, ces vignes, ainsi que leurs hybrides, sont utilisées soit comme porte-greffes, soit par croisement avec des variétés de *Vitis vinifera* sous formes d'hybrides protecteurs (non admis dans les appellations).



**Figure 5 : *Vitis labrusca* L**

La vigne est un arbrisseau grimpant, sarmenteux. La tige tortueuse ou cep, couverte d'une écorce grisâtre, fibreuse, se divise en rameaux alternes, noueux, flexible, à écorce lisse, appelés sarments. Ceux-ci sont munis de vrilles (organes de soutien) qui leur permettent de s'accrocher aux corps voisins et notamment les fils de fer ou palissade de culture. (4)

Le cep de vigne a une durée de vie d'environ cinquante ans mais ce n'est qu'à partir de douze ans d'âge que l'on peut espérer élaborer un grand vin.

Les feuilles alternes longuement pétiolées, échancrées à la base, palmées à cinq lobes aiguës et dentées sont vert foncé dessus et blanchâtre dessous.

Les inflorescences sont des grappes composées de fleurs régulières, fleurissant au mois de juin. Elles possèdent un calice à cinq sépales, une corolle à cinq pétales et cinq étamines. Le fruit est une grappe composée de nombreuses baies, c'est-à-dire de fruits charnus à pépins.

## **1.2.2 Le raisin**

La grappe est formée de deux parties distinctes ; la rafle et les baies.

### **1.2.2.1 La rafle**

La rafle est la partie ligneuse et ramifiée qui porte les grains. A maturité, elle représente 3 à 6 % du poids total de la grappe, selon le cépage et l'année. En plus de quelques traces de sucres et d'acides organiques, on trouve dans la rafle 78 à 80

% d'eau, 2 à 3 % de matières minérales (dont la moitié sous forme de sels de potassium) et 3 % de tanin. Ce dernier est responsable de la saveur âpre, "astringente" du vin. Les polyphénols incolores et matières tanniques désignent les tanins mais aussi les catéchines, leuco-dérivés de matières colorantes, acides-phénols... La rafle est riche en tanins astringents et transmet des goûts herbacés.

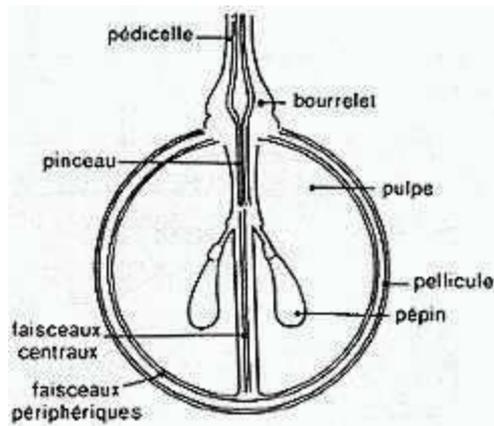
### **1.2.2.2 Les baies**

La grappe comporte normalement plusieurs dizaines de baies (parfois plus de cent), chacune d'entre elles étant reliées à la rafle par les pédicelles. Ceux-ci se terminent par un élargissement sur lequel s'insère le raisin : le bourrelet. (4)

Selon les variétés, les baies sont sphériques ou ovoïdes, de taille très variable et de couleurs spécifiques (rouge, jaunes, noir, bleuté).

Le grain de raisin est une baie constituée par trois couches qui protègent les pépins et compose le péricarpe :

- l'épicarpe : peau ou pellicule mince et élastique qui l'enveloppe. Elle comprend plusieurs dizaines d'assises cellulaires. Sous la couche cireuse imperméable, la pruine, qui la recouvre, elle renferme des tanins, des pigments colorants, ainsi que des précurseurs d'arômes.
- le mésocarpe : la pulpe ou chair du raisin qui représente entre 75 et 85% du poids de la baie. Après le foulage, la pulpe donne le moût, lequel sera transformé en vin par fermentation. Elle est constituée à maturité d'énormes vacuoles gorgées de solutions aqueuses de sucre, d'acides, de composés azotés et de sels minéraux. Un raisin de qualité, rouge ou blanc, possède une pulpe incolore. Il existe des cépages au jus coloré, que l'on nomme teinturiers.
- L'endocarpe est le tissu qui tapisse les loges contenant les graines ou pépins.



**Figure 6 : Représentation schématique d'une baie de raisin**



**Figure 7 : Grappe de raisin**

La composition des grains de raisin dépend de la variété du cépage, du terrain sur lequel se trouve la vigne ainsi que des conditions climatiques de l'année.

#### **1.2.2.1 Les pépins**

La baie contient normalement quatre graines, provenant des quatre ovules présents dans l'ovaire. (4) Les pépins représentent trois à six pour cent du poids total du raisin.

100g de pépins contiennent:

- Eau : 25 à 45 g
- Matières glucidiques : 34 à 36 g
- Huile : 13 à 20 g
- Tanin : 4 à 6 g
- Matières azotées : 4 à 6,5 g
- Matières minérales : 2 à 4 g
- Acides gras : 1g.

Les composés phénoliques, les matières azotées et les phosphates contenues dans la cuticule du pépin sont partiellement solubilisées lors de la vinification en rouge. Lors du foulage et du pressurage, on évite l'écrasement des pépins car les substances huileuses seraient nuisibles à la qualité du vin si elles entraient dans le jus.

#### **1.2.2.2 La pellicule**

La pellicule représente six à neuf pour cent de la masse du raisin. Elle est composée d'un épiderme et de quelques couches de cellules sous-jacentes.



**Figure 8 : Baies de raisin**

La pellicule a un rôle très important dans la vinification. Elle contient les anthocyanes responsables de la couleur des vins rouges et les composés volatils qui constituent l'arôme des raisins.

Les pellicules sont riches en cellulose, en pectines et en protéines. Les pellicules contiennent également de l'acide citrique et de l'acide tartrique.

### 1.2.2.3 La pulpe

La pulpe représente la plus grande partie du raisin. A maturité, elle représente 80% du grain. Elle est formée de grosses cellules. Tout l'intérieur de la cellule est occupé par le moût, qui représente la quasi totalité du poids de la pulpe. (4)

Le nombre de couches de cellules qui constituent le grain, de l'épiderme à l'endocarpe, est de 25 à 30. Le grossissement du grain provient de l'augmentation de la taille des cellules. Il ne se produit pas de multiplication.

## 1.3 Le cycle végétatif de la vigne

Le développement annuel de la plante se fait par étapes : le débourrement, la feuillaison, la floraison, la véraison et l'aoutement, la maturation, la chute des feuilles et la dormance. (1)

### 1.3.1 Pleurs et débourrement : de mars à avril

La température augmente légèrement et le sol se réchauffe : la vigne se réveille. La sève s'écoule des blessures de la taille d'hiver : ces pleurs sont composés majoritairement d'eau. En mars-avril, les bourgeons gonflent, ils sont prêts à éclore. Le débourrement a lieu. Des petites feuilles apparaissent, les jeunes pousses se développent en de nouveaux rameaux qui poursuivront leur croissance jusqu'en juillet. Les bourgeons peuvent geler si la température descend en-dessous de -2°C.



Figure 9 : Pleurs et bourgeons de la vigne

### 1.3.2 Floraison et nouaison : de mai à juin

Au printemps, les inflorescences apparaissant sur les rameaux, elles ont été conçues l'année précédente dans les bourgeons dormants. La vigne est une plante bisannuelle. La floraison est discrète. Les fleurs de vigne, délicatement odorantes, forment des grappes de minuscules corolles placées à l'opposé des feuilles.

La floraison est suivie de la nouaison. La formation du fruit se fait après la fécondation. La fécondation est entomophile (par les insectes) et anémophile (par le vent). Seuls 30% des fleurs sont fécondées ; elles déterminent le volume de la prochaine vendange. La nouaison s'étend sur 45 à 60 jours en fonction du cépage et des conditions climatiques.

Des températures trop basses ou un excès de pluie provoquent la coulure (absence de grains) ou le millerandage (baies trop petites). Une vigne trop vigoureuse peut subir la coulure, la sève nutritive se dirige vers les rameaux en croissance plutôt que dans les fruits.



Figure 10 : Floraison et nouaison

### 1.3.3 Aoûtement et véraison : de juillet à août

Leur croissance terminée, les rameaux deviennent marron et se couvrent d'une écorce ligneuse : l'aoûtement dure jusqu'en octobre. Ils prennent le nom de sarments. Toute l'énergie de la vigne se concentre maintenant dans le développement des baies. La véraison, le changement de couleur de la peau de raisin, marque le début de la phase de maturation. Les grains de raisins ne sont plus de petites billes dures et vertes, ils deviennent transparents et se colorent. Un manque d'eau peut entraver la maturation et provoquer un blocage. (1)



**Figure 11 : Véraison**

#### **1.3.4 Maturité : de fin août à octobre**

Elle s'étend de la véraison à la maturité physiologique ou l'arrêt de migration des sucres dans la baie. Durant 50 jours, la baie continue de grossir, elle accumule du sucre et perd de l'acidité, elle double de volume. On observe une lignification de la rafle. La récolte se fait dès que la composition est optimale. Sa croissance terminée, la vigne reconstitue des réserves, essentiellement d'amidon. La sève redescend vers les racines et dans les bois du tronc, des bras et des sarments. Les feuilles commencent à jaunir puis tombent.



**Figure 12 : Grappes de raisin à maturité**

### **1.3.5 La dormance : de novembre à janvier**

La vigne entre dans une période de sommeil, repos hivernal, ou dormance. La sève ne circule plus dans la plante. Cette phase commence à la chute des feuilles. Le cep vie au ralenti. Des échanges d'eau et d'hormone assurent l'activité des cellules. Durant l'hiver, les bourgeons poursuivent très lentement leur développement, notamment celui des feuilles et des ébauches florales. La vigne est capable de supporter des températures allant jusqu'à  $-17^{\circ}\text{C}$ . Un hiver long et froid favorise un bon débourrement.

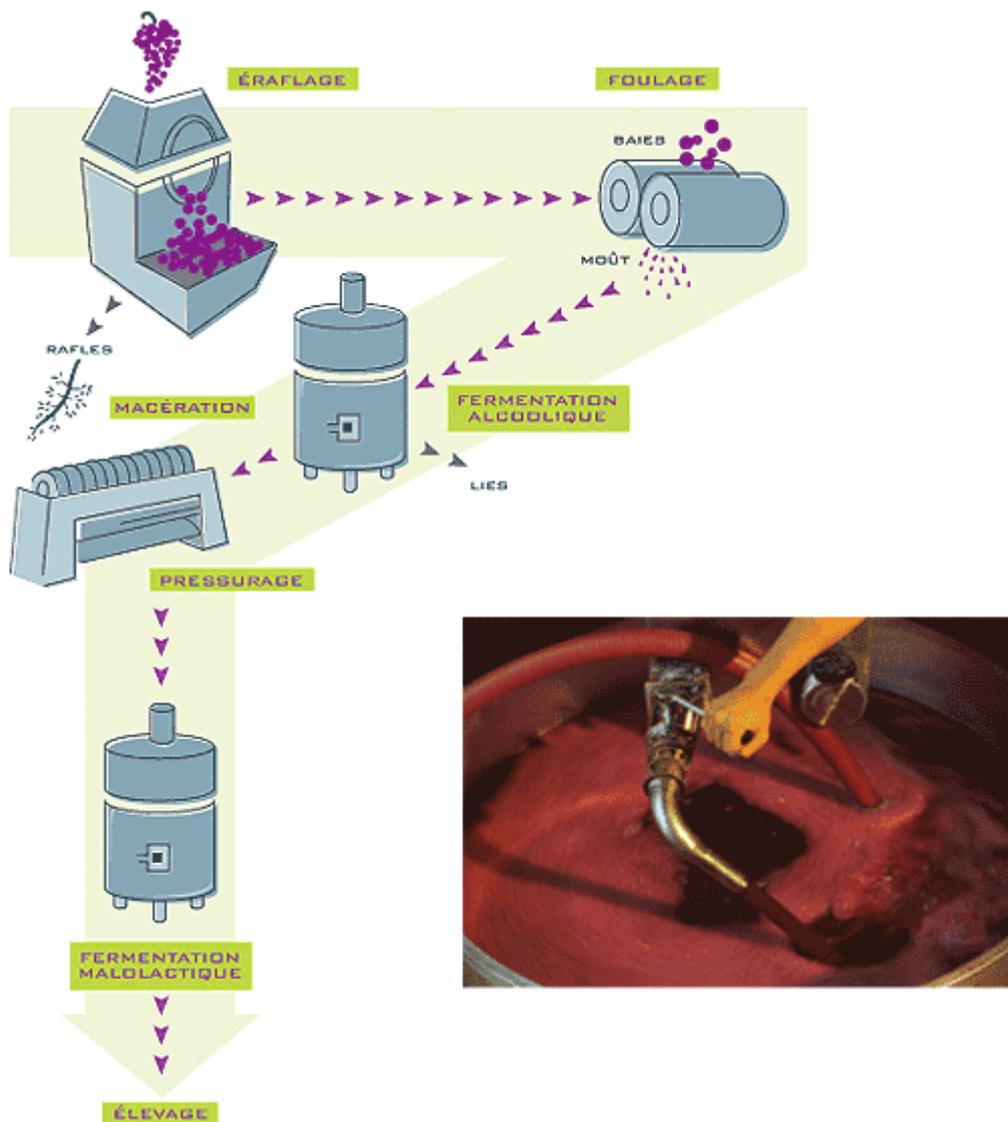
Le viticulteur taille la vigne, il supprime les sarments et sélectionne les bourgeons qui donneront les pousses et les fruits de l'année suivante. (1)



**Figure 13 : Dormance**

## **1.4 La vinification en rouge**

La vinification est l'ensemble des opérations nécessaires à la transformation du jus de raisin, le moût, en vin. Elle se déroule dans un chai. (5)



**Figure 14 : Différentes étapes de la vinification**

L'élaboration d'un vin rouge se fait avec un cépage noir (Merlot, Syrah, Pinot Noir). Les pigments (anthocyanes) contenus dans la peau des raisins vont donner sa couleur au vin. Après la récolte du raisin, plusieurs étapes sont essentielles à la vinification.

### 1.4.1 Egrappage-foulage

L'éraflage (ou l'égrappage) permet de séparer les grains des rafles. Cette étape, facultative, est réalisée lorsque la macération dure longtemps. Elle permet de limiter les goûts herbacés. Les vins sont aussi moins astringents. En éliminant la rafle, on

améliore la qualité gustative et la finesse du vin futur. La rafle fixe les anthocyanes (perte de couleur) et contient de l'eau (dilution lors de la fermentation).

Les raisins sont ensuite foulés.

Le foulage consiste à faire éclater les grains de raisins pour faire jaillir le jus. Cette étape prépare le pressurage en facilitant l'extraction des moûts. Elle libère ainsi le jus contenu dans les baies. Cette opération permet à la vendange de s'homogénéiser et de s'aérer. Elle permet également un ensemencement du jus par les levures présentes sur les peaux de raisins. Le moût est composé de jus, de peaux, de pulpe et de pépins. Cette opération est aujourd'hui le plus souvent mécanisée.



**Figure 15 : Egrappage et foulage**

### **1.4.2 Macération et fermentation**

La vendange est conduite vers les cuves de fermentation. (1) Sous l'action des levures, la fermentation alcoolique se déclenche et dure quatre à dix jours. Les sucres fermentescibles en  $C_6$  se transforment en alcool. La macération se produit en même temps. Les matières colorantes et les éléments tanniques contenus dans la peau diffusent dans le moût. La macération est plus ou moins longue selon le type de vin rouge recherché. Une macération de quelques jours suffit pour élaborer un vin rouge léger. Les vins de garde demanderont une macération plus longue afin d'obtenir une bonne structure et une aptitude au vieillissement.

### **1.4.3 L'écoulage et le pressurage**

Lorsque la macération est suffisante, on procède à l'écoulage des cuves. On vide la cuve, le vin est séparé du marc (parties solides du raisin : rafles, pellicules, pépins). Ce vin est appelé « vin de goutte », « la coule » ou « la tire ».

Le marc est ensuite décuvé puis pressé afin d'en retirer le vin. Le « vin de presse » est plus riche en couleur et en tannins. Selon la qualité et le type de vin recherché, le vin de presse peut être assemblés au vin de goutte immédiatement, ou après élevage (ou vieillissement en fût).

Sous l'action des bactéries, une seconde fermentation, la fermentation malolactique, se déclenche. Elle diminue l'acidité du vin, enlève sa dureté et permet de l'assouplir.

La presse ou pressurage des baies se réalise dans un pressoir à vin. Pour le vin blanc, il se fait avant la fermentation. Il est ensuite pompé pour être envoyé dans une cuve de décantation.



Figure 16 : Ecoulage

## 1.5 La fermentation

La fermentation est un phénomène naturel et spontané. (1)

Ce processus biologique permet aux levures de transformer les sucres en alcool et en gaz carbonique:



La fermentation est due à l'action de levures, champignons microscopiques, et des bactéries sur des composés fermentescibles, les sucres en particulier (fructose et glucose).

### 1.5.1 La fermentation alcoolique

Les levures, qui transforment les sucres du raisin en alcool, se trouvent dans l'air et sur la peau du raisin. (1) La fermentation commence dès que les levures sont en

contact avec le sucre. Ce dernier se transforme peu à peu en alcool. Le moût commence à chauffer. Sous l'action du gaz carbonique, il se met à bouillonner. Cette fermentation s'arrête lorsque la quasi-totalité des sucres a été transformée en alcool. Les vins secs contiennent moins de quatre grammes par litre de sucres résiduels. Le vin est trouble, il est chargé de lies maintenues en suspension par le gaz carbonique.

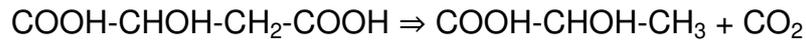
La fermentation alcoolique est influencée par:

- La température : la fermentation alcoolique démarre spontanément si la température du moût est supérieure à 15°C. Le moût se réchauffe mais s'il est trop chaud (+ de 35°C), les levures peuvent stopper le processus. La température du vin est régulée pour vinifier entre 28°C et 32°C pour les vins rouges et entre 18°C et 20°C degrés pour les vins blancs.
- L'oxygénation du moût: le remontage permet l'aération en prenant le moût depuis le fond pour le renvoyer au sommet. L'oxygène, indispensable à la survie des levures, favorise les échanges entre les levures et le moût.
- L'éthanol : il perturbe le travail des levures. Au-delà de 14 à 16°, l'alcool devient nocif pour les levures.

Les levures sont omniprésentes, elles sont présentes sur la pruine de la peau de raisin et sur le matériel des chais. Les espèces des levures sont variées. L'espèce *Saccharomyces cerevisiae* réalise l'essentiel de la fermentation alcoolique. Les différentes levures, avec leurs propres caractéristiques, engendrent différents effets lors de la fermentation. Certaines produisent plus d'alcool, d'autres agissent sur la formation des arômes ou encore sur la rapidité de la fermentation. Pour maîtriser la fermentation, des viticulteurs ont recours à des levures sélectionnées et cultivées. Ces *levures sèches actives* ou LSA facilitent un départ rapide et sécurisent la fermentation. Elles peuvent modifier considérablement la palette aromatique des vins.

Au cours de la fermentation, des composés secondaires sont libérés : CO<sub>2</sub>, éthanol, glycérols (qui apportent l'onctuosité au vin), acide succinique, acide acétique (l'acide du vinaigre), et des composés aromatiques (les arômes amyliques des vins primeurs).

### 1.5.2 La fermentation malolactique



L'acide malique est transformé en acide lactique par des bactéries anaérobies, les bactéries lactiques (ex : *Oenococcus oeni*). Cette étape permet une diminution de l'acidité, une stabilisation et un assouplissement du vin.

Elle intervient après la fermentation alcoolique. Un dégagement de gaz carbonique se produit.

Les bactéries diminuent l'acidité les années où les raisins ont eu du mal à arriver à maturité. La consommation de 1 g/L d'acide malique fait chuter l'acidité totale de 0,4 g/L H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. La qualité est ainsi constante d'une année à l'autre.

Une fois terminée, les bactéries peuvent s'attaquer à l'acide tartrique, au glycérol, aux pentoses, et faire apparaître des défauts. On élimine les bactéries lactiques par chauffage, sulfitage, filtration, ou addition de lysozymes.

Cette fermentation amène généralement des arômes lactés/beurrés. Le diacétyle, produit secondairement, a une odeur de beurre assez agréable à faible dose. Au-delà de 4 mg/l l'odeur devient désagréable, rappelant le beurre rance.

La fermentation malolactique se repère avec l'odorat. Les arômes grillés, de torréfaction, de miel sont accentués. Les champagnes qui n'en subissent pas ont une plus grande fraîcheur aromatique, avec des notes de fruits (poire, pomme, agrumes).

La fermentation malolactique a tendance à accélérer l'évolution d'un vin. En l'évitant, on offre un plus grand potentiel de garde.

## **1.6 Composition du vin**

Un millier de composés est identifié dans le vin. (6)

### **1.6.1 L'eau**

Elle représente 85 à 92% du volume du vin.

### **1.6.2 Les alcools**

Les alcools participent à la viscosité, au moelleux et au gras des vins. Il en existe une quarantaine.

#### **1.6.2.1 L'éthanol :**

Il est le constituant le plus important après l'eau. Il représente 8 à 18% du volume total. L'éthanol est un alcool primaire, liquide, incolore et miscible à l'eau. Sa formule chimique est  $\text{CH}_3\text{-CH}_2\text{-OH}$ . Il permet de solubiliser certains composés très importants comme les polyphénols et permet d'exalter les constituants volatils aromatiques. Il apporte ainsi d'importantes propriétés organoleptiques. Son rôle est également majeur en ce qui concerne l'action du vin sur la santé.

#### **1.6.2.2 Le méthanol**

Il est un alcool primaire, liquide, léger, volatil et miscible à l'eau. Sa formule chimique est  $\text{CH}_3\text{OH}$ . Il est inflammable. Il a une odeur caractéristique, plus douce et plus sucrée que celle de l'éthanol.

Cet alcool est toxique, il participe aux effets secondaires des lendemains d'excès d'alcool, « la gueule de bois ». On le trouve en faible quantité de 0.02 à 0.2g/L.

### **1.6.3 Les glucides**

Ils sont nombreux et présents dans tous types de vin. Leur quantité peut atteindre 300g/L dans un vin liquoreux (2g/L dans un vin sec). Ils jouent un rôle important dans le goût du vin. Les sucres d'un vin modifient la saveur sucrée, ils ne présentent pas la même intensité. Ils participent à la viscosité du vin. L'association alcool-sucre donne le moelleux et le gras au vin.

### **1.6.3.1 Les hexoses**

Les deux principaux sont les D-glucopyranose ou glucose et le D-fructofuranose ou fructose. Ces sucres sont fermentescibles. Le D-galactose, non fermentescible, est présent en plus faible concentration. Le glucose prédomine dans le raisin vert puis lors de la maturation, la quantité de fructose augmente. Dans le jus de raisin, leur concentration varie de 150 à 350g/L. La fermentation transforme ces sucres en alcool. Le glucose est plus rapidement consommé que le fructose. La concentration de glucose dans le vin est faible, elle est comprise entre 0.2 et 0.6g/L (vin rouge et blanc sec). Leur quantité et proportion dans le vin varient en fonction du degré de fermentation.

### **1.6.3.2 Les pentoses**

Leur présence dans les vins est faible. Ils ne sont pas fermentés par les levures. Ils sont plus abondants dans les vins rouges, notamment dans les vins de presse. Les parties solides de la vendange, pellicules et rafles, sont plus riches en pentoses que la pulpe.

- L-arabinose : présent dans tous les vins à des concentrations variant de 260 à 1650mg/L
- D-xylose : souvent présent à des concentrations comprises entre 0 et 440mg/L
- D-ribose et L-rhamnose : teneurs voisines de 100mg/L

### **1.6.4 Les acides uroniques**

Ils sont obtenus par oxydation de la fonction alcool du dernier carbone des oses simples en fonction acides. L'oxydation du D-glucose produit l'acide D-glucuronique, celle du D-galactose, l'acide D-galacturonique. Ces deux acides uroniques sont présents dans des proportions de 0 à 400mg/L. L'acide galacturonique proviendrait aussi de l'hydrolyse des pectines (polymères d'acides galacturoniques) par des pectinases.

### **1.6.5 Les oligosides**

Le saccharose est un diholoside présent dans le moût à des concentrations de 2 à 5 g/L. Dès le début de la fermentation, il est hydrolysé par l'effet de l'enzyme invertase

en un mélange équimolaire de glucose et de fructose appelé sucre inverti. L'invertase est produite par les levures ou présente dans les débris cellulaires des grains. Le saccharose est utilisé pour l'enrichissement des moûts afin d'augmenter la teneur en éthanol. Ce procédé, appelé chaptalisation, est surtout réalisé dans les régions où les conditions climatiques limitent la formation naturelle de sucre dans le raisin. Il fait l'objet d'une réglementation précise.

### **1.6.6 Les polysaccharides**

Ces composés complexes, polymères de plusieurs oses ou monosaccharides, appartiennent à la fraction macromoléculaire du vin.

Les polysaccharides du vin proviennent de la paroi cellulaire des baies de raisin et de la paroi des levures.

Ils peuvent être responsables de la formation de troubles. Ils participent également au moelleux des vins, notamment ceux élevés sur lies.

Les principaux sont :

- Les arabinogalactanes, polymères d'arabinoses et de galactoses
- Les rhamnogalacturonanes, polymères de rhamnose et d'acide galacturonique
- Les arabinanes, polymères d'arabinoses.

Les mannoprotéines, polymères de mannoses et de protéines, sont d'origines lévurienne.

La quantité de polysaccharides d'un vin varie de 0.2 à 1 g/L.

### **1.6.7 Les polyols**

Ils possèdent plusieurs fonctions OH. Ils participent au pouvoir sucrant des moûts et des vins. Le glycérol et le 2,3butanediol sont formés, au cours de la fermentation glycéropyruvique, en début de fermentation alcoolique.

#### **1.6.7.1 Le glycérol ou glycérine (CH<sub>2</sub>OH-CHOH-CH<sub>2</sub>OH)**

Le 1,2,3-propanetriol est un liquide visqueux à température ambiante. Il est miscible à l'eau et à l'éthanol. Sa saveur est sucrée. Le glycérol est formé au début de la fermentation alcoolique. Sa formation dépend de la quantité initiale de sucre, de la nature des levures et des conditions de fermentation (température, acidité, aération

et sulfitage). Dans le vin, sa concentration est comprise entre 5 et 10g/L voire 20g/L pour les vins blancs liquoreux issus du raisin botrytisés. Il est le troisième constituant du vin après l'eau et l'éthanol. Il participe à la sensation de moelleux perçue à la dégustation.

#### **1.6.7.2 Le 2,3butanediol ou 2,3butylène glycol (CH<sub>3</sub>-CHOH-CHOH-CH<sub>3</sub>)**

Cette substance cristalline incolore est souvent liquide (point de fusion à 23°C). Il est soluble dans l'eau et dans l'alcool. Il provient de la réduction de l'acétoïne, obtenue par condensation de deux molécules d'éthanal. Sa concentration augmente en fonction de degré de pourriture de la vendange mais elle est restée inférieure au g/L. Il possède une saveur sucrée-amère. Il n'est pas attaqué par les bactéries.

#### **1.6.7.3 L'inositol**

Le plus répandu dans les vins est sous forme méso-inositol. Ce facteur de croissance est essentiel pour certaines levures. Sa concentration est proche de 0.5g/L. Il est un constituant important du vin.

#### **1.6.7.4 Le mannitol**

Certaines bactéries lactiques peuvent attaquer le fructose. Une concentration de mannitol supérieure à 100mg/L est anormale. Au-dessus 30-35°C, les levures sont paralysées. La fermentation est alors stoppée. Les bactéries lactiques se développent et attaquent le glucose et le fructose en donnant de l'acide lactique, l'acide acétique et du mannitol à partir du fructose.

### **1.6.8 Les acides organiques**

Ces éléments sont essentiels dans la constitution des vins. Leur nature et leur concentration déterminent l'équilibre acido-basique. Ils participent aux qualités organoleptiques et à la couleur d'un vin.

#### **1.6.8.1 L'acide tartrique COOH-CHOH-CHOH-COOH**

Cet acide est spécifique au vin et au raisin. Il apporte des arômes métalliques.

Il est l'acide le plus important des vins. Le pH du vin dépend beaucoup de l'acide tartrique.

Sa concentration diminue par précipitation de bitartrate de potassium au cours de la fermentation et sous l'action du froid, puis plus lentement par précipitation de tartrate de calcium.

La maladie de la tourne correspond à la transformation de l'acide tartrique, attaqué par des bactéries lactiques, en acide lactique.

Les vins de qualité sont en général pauvres en acide tartrique. Sa présence n'altère pas la qualité du vin.

#### **1.6.8.2 L'acide malique $\text{COOH-CH}_2\text{-CHOH-COOH}$**

Cet acide est très répandu dans le règne végétal.

Sa concentration diminue au cours de la maturité du raisin, puis pendant la fermentation alcoolique et lactique.

En œnologie, son dosage est important. Il permet de définir l'état de maturité du raisin.

L'acide malique est responsable du caractère sévère des vins jeunes.

#### **1.6.8.3 L'acide citrique**

Les teneurs en acide citrique des vins sont variables. Les vins rouges peuvent en être dépourvus. Il se retrouve en quantité dans les moûts concentrés par la pourriture. Les bactéries lactiques transforment l'acide citrique en acide acétique.

L'acide citrique possède la propriété de complexer le fer. Il est utile dans le traitement de la casse ferrique. On l'utilise également pour remonter l'acidité et ainsi améliorer l'acidité gustative d'un vin, notamment dans les vins blancs.

#### **1.6.8.4 Autres acides**

- L'acide oxalique est normalement présent dans le vin à l'état de complexe ferrique.
- L'acide ascorbique disparaît au cours de la vinification.

D'autres acides proviennent des fermentations :

- L'acide succinique  $\text{COOH-CH}_2\text{-CH}_2\text{-COOH}$  obtenu lors de la fermentation alcoolique.
- L'acide lactique  $\text{CH}_3\text{-CHOH-COOH}$  formé lors de la fermentation malolactique.

- L'acide acétique  $\text{CH}_3\text{-COOH}$ , principal constituant du vinaigre, obtenu par la fermentation acétique de l'éthanol en présence de *Mycoderma aceti*. Il doit être présent en faible quantité dans le vin.

### 1.6.9 Les matières minérales

Au cours de la vinification, la composition minérale évolue.

#### 1.6.9.1 Les anions

- Chlorures : la teneur est variable, souvent inférieure à 50mg/L,
- Sulfates : une petite quantité de sulfates provient du raisin. La teneur en sulfates de potassium  $\text{K}_2\text{SO}_4$  est comprise entre 0.1 et 0.4 g/L. Les sulfitages successifs l'augmentent.
- Phosphates : on trouve naturellement les formes minérales et organiques (0.15 à 1 g/L dans les vins rouges, 0.07 à 0.5 g/L dans les vins blancs). L'ajout de phosphates facilite la fermentation (phosphate et glycérophosphate d'ammonium, phosphate de calcium). La casse phosphatoferrique, une précipitation de phosphate ferrique, est facilitée par une teneur élevée en acide phosphorique.
- Nitrate : traces uniquement (< mg/L)
- Brome : toujours associé au chlore, sous forme de traces
- Iode : présent tous les produits végétaux, taux est inférieur à 0.5mg/L.
- Fluor : quantité minime, de l'ordre du mg/L.
- Silicium : sous forme d'oxyde  $\text{SiO}_2$ , la silice.
- Bore : sous forme d'acide borique  $\text{BO}_3\text{H}_3$ , entre 11 et 28 mg/L.

#### 1.6.9.2 Les cations

- Potassium : teneur de l'ordre de 1g/L, plus abondant dans les vins rouges que les blancs,
- Sodium : entre 10 et 40 mg/L,
- Magnésium : teneurs entre 60 et 150mg/L. Les sels de magnésiums sont solubles,
- Calcium : moins présent que le magnésium. Sa concentration varie en fonction du pH et du titre alcoolique. La solubilité du tartrate de calcium

diminue avec la teneur en alcool. Les vins blancs contiennent plus de calcium que les vins rouges.

- Fer : présent en petites quantités. Les vins maintenus à l'abri de l'air ne renferment que du fer à l'état ferreux (FeII). L'aération oxyde le fer et passe à l'état ferrique (FeIII). Lorsque les concentrations atteignent 10 à 20mg/L, le fer est capable de précipiter la matière colorante, casse bleue, ou l'acide phosphorique, casse blanche.
- Cuivre : présent en quantité dans le moût. Le cuivre agit comme catalyseur il favorise ainsi l'oxydation du fer et la casse blanche. Il est éliminé par traitement au ferrocyanure de potassium ou monosulfure de sodium qui le précipite à l'état de sulfure. Ainsi le vin n'en contient que 0.2 à 0.3 mg/L.
- Manganèse : faiblement présent dans tous les vins. La pellicule est plus riche en manganèse que la pulpe. Les vins rouges contiennent donc plus de manganèse.

#### **1.6.10 Métaux**

- Aluminium : < 10 mg/L
- Argent : ~ 0.1mg/L
- Arsenic : ~ 0.01 à 0.02 mg/L. A partir de 1mg/L, sa consommation devient dangereuse.
- Cadmium : < 10 µg/L
- Chrome : ~ 20 µg/L
- Mercure : < 5 µg/L
- Nickel : ~ 20 µg/L
- Plomb : ~ 0.1 à 0.4 mg/L
- Zinc : ~ 0.15 à 4 mg/L.

#### **1.6.11 Substances azotés**

Leur rôle est important dans les fermentations, le développement microbien et la limpidité. On en retrouve quelques grammes par litre dans les vins rouges.

L'azote est présent sous forme minérale, l'ammonium  $\text{NH}_4^+$  ou à l'état organique, les protides.

### **1.6.11.1 Protéines**

Elles sont présentes en faibles quantité. Dans les vins rouges, elles sont précipitées par les tanins. Dans les vins blancs, elles peuvent provoquer certains louchissements et dépôts. Pour la casse protéique, on traite ces vins à la bentonite (argile aux propriétés colloïdales).

### **1.6.11.2 Polypeptides**

Plus petits que les protéines, ils représentent des groupements d'acides aminés plus ou moins polymérisés et des protéines plus ou moins dégradées. Ils sont traités par le sulfate d'ammonium à saturation, les tanins ou l'acide phosphotungstique pour les précipiter.

### **1.6.11.3 Acides aminés (NH<sub>2</sub>-R-COOH)**

Trente-deux acides aminés ont été identifiés dans le vin mais leur présence est irrégulière.

Dans les vins, la teneur en azote varient de 0.5 à 4 g/L.

## **1.6.12 Composés odorants et volatils**

Ils participent à la richesse et la complexité du vin. On trouve des esters, des aldéhydes, des alcools, des acides gras, des terpènes dont :

- Acétate d'isoamyle donne les notes de bonbon anglais,
- Alcool phényléthylique, les notes de rose,
- Aldéhyde cinnamique, les notes de cannelle,
- Glycyrrhizine, celle de réglisse.

Ces substances participent à l'arôme des vins.

## **1.6.13 Vitamines**

Le vin contient plus de vitamines que le jus de raisin.

Le β carotène, provitamine A, présent dans le raisin, est dégradé par la lumière et par des oxydases. Ses fragments sont solubles, volatils et odorants.

Seules les vitamines hydrosolubles sont présentes : la vitamine C, les vitamines B et le facteur vitaminique P représenté par les flavonoïdes. Le vin est l'aliment le plus

riche en facteur vitaminique P. L'acide ascorbique est présent naturellement dans le raisin et dans le moût. Il est ajouté au moût pour le préserver des oxydations.

### 1.6.14 Les composés phénoliques

Les polyphénols sont présents dans tous les végétaux, dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles et les fruits. Ils participent aux défenses des plantes.

Ces molécules contiennent plusieurs fonctions phénols.

Ils sont responsables :

- de la couleur des vins rouges et des vins blancs,
- des caractères organoleptiques : astringence, saveur, dureté,
- des propriétés gustatives (tanins gras, ronds, équilibrés...),
- des propriétés hygiéniques : effets bactéricides et effets bénéfiques sur la santé,
- des transformations du vin : traitement, vieillissement et évolution de couleurs.

Ces substances sont responsables de la majorité des différences entre les vins blancs et rouges.

#### 1.6.14.1 Les flavonoïdes

Ces composés aromatiques constituent une famille importante de pigments naturels. L'élément structural de base est un phénylbenzopyrane ou 2-phénylchromane, deux noyaux benzéniques reliés par un hétérocycle pyranique. Les flavonoïdes se différencient selon le degré d'oxydation du noyau pyranique.

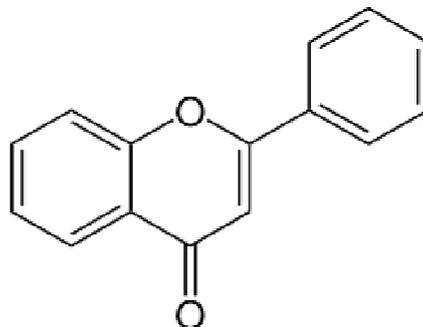
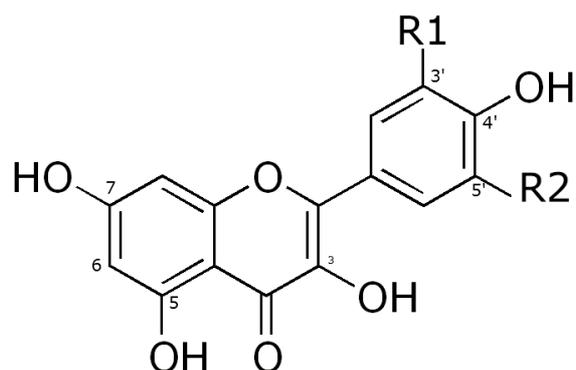


Figure 17 : 2-phénylbenzopyrone

### 1.6.14.1.1 Les flavonols

Ces pigments de couleurs jaunes existent dans la peau de raisins sous forme de glucosides en position 3 ou de glucuronides.

La teneur des vins en flavonols varient de 10 à 100 mg/kg de baies.



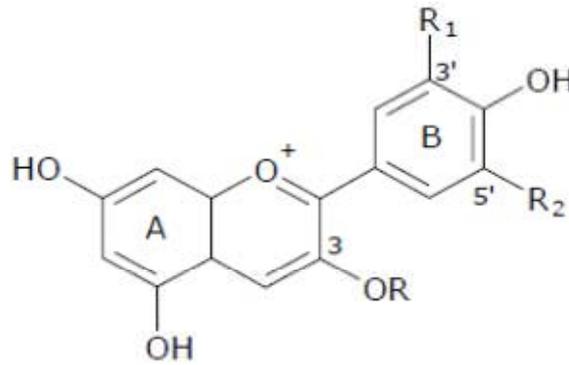
<i>flavonols</i>	<i>R1</i>	<i>R2</i>
<b>Kaempférol</b>	H	H
<b>Quercétol ou Quercétine</b>	OH	H
<b>Myricétol</b>	OH	OH
<b>Isorhamnetol</b>	OCH <sub>3</sub>	H

Tableau 1 : Structure chimique de flavonols

### 1.6.14.1.2 Les anthocyanes

Leur structure est caractéristique : C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, un ion oxonium et une substitution OH en C<sub>3</sub>. A l'origine du chromophore, le cation oxonium confère la couleur rouge : ion flavilium.

Les anthocyanes se différencient par la substitution du noyau latéral :



<b>Anthocyanidines (R=H)</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>
<b>cyanidine</b>	OH	H
<b>delphinidine</b>	OH	OH
<b>paéonidine</b>	CH <sub>3</sub>	H
<b>pétunidine</b>	OCH <sub>3</sub>	OH
<b>malvidine</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

**Tableau 2 : Structure chimique de quelques anthocyanidines**

Ces substituents interviennent dans la résonance du cation entraînant des couleurs différentes :

- $R_1 = R_2 = H \Rightarrow$  1 seule substitution sur le cycle B  $\Rightarrow$  orange
- $R_1 = OH$  ou  $OCH_3$  ;  $R_2 = H \Rightarrow$  2 seule substitution sur le cycle B  $\Rightarrow$  rouge
- $R_1 = OH$  ou  $OCH_3$  ;  $R_2 = OH$  ou  $OCH_3 \Rightarrow$  3 substitution sur le cycle B  $\Rightarrow$  mauve

La malvidine est l'anthocyane majoritaire des raisins et des vins. Elle représente plus de 50% de la totalité du pool anthocyanique.

Dans les vins, on retrouve le monoglucoside en C<sub>3</sub> et le monoglucoside en C<sub>3</sub> acylé par l'acide acétique, cinnamique ou tartrique.

Les anthocyanes aglycones (OH en C<sub>3</sub>) sont appelées anthocyanidines, les monoglucosides et monoglucosides acylées sont appelées anthocyanines.

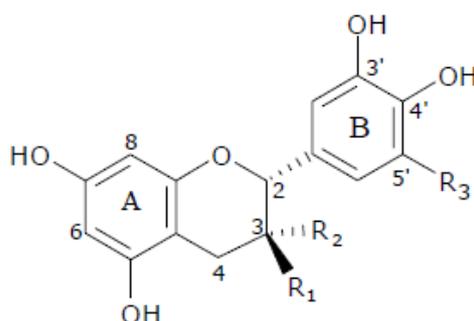
Les anthocyanes sont localisés exclusivement dans la pellicule. Ils sont stockés dans des vacuoles appelées anthocyanoplastes. Leur production est influencée par la lumière. Ces composés sont très sensibles à leur environnement. Leurs couleurs varient en fonction du pH et de la lumière.

### 1.6.14.1.3 Les tanins condensés (flavan-3-ols)

Dans les vins, les flavanols se présentent sous une structure complexe formée d'unités monomériques répétitives, d'oligomères et de polymères.

#### 1.6.14.1.3.1 Les monomères

Les flavano-3-ols se différencient par la stéréochimie des carbones asymétriques C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> et par le niveau d'hydroxylation du noyau B. Ils existent des formes dihydroxylées, catéchine et épicatechine, et des formes trihydroxylées, gallocatéchine et épigallocatéchine.



<b>Flavanols</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>	<b>R3</b>
<b>(+)-catéchine</b>	OH	H	H
<b>(-)-épicatechine</b>	H	OH	H
<b>(+)-gallocatéchine</b>	OH	H	OH
<b>(-)- épigallocatéchine</b>	H	OH	OH

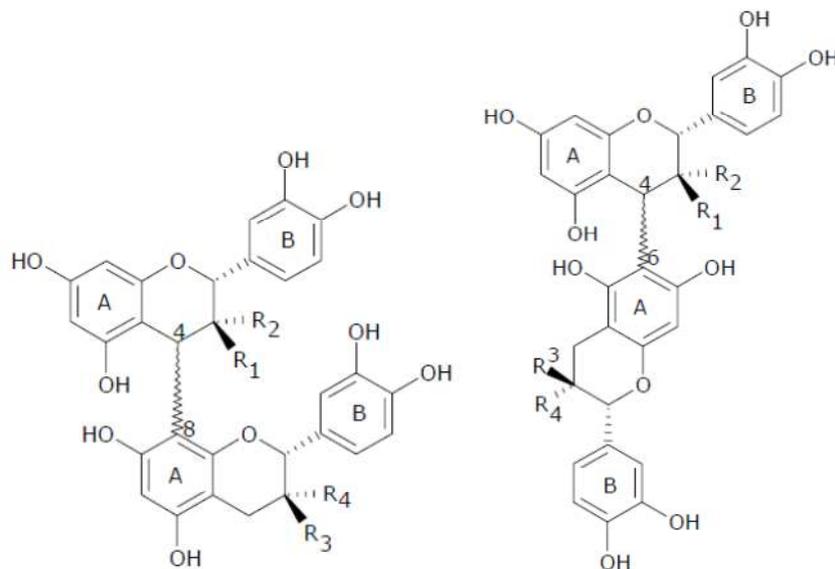
**Tableau 3 : Structures chimiques des unités monomériques constitutives des tanins condensés**

### 1.6.14.1.3.2 Les polymères

Les tanins condensés ou proanthocyanidines sont des oligomères ou polymères de flavan-3-ols. Ils ont la propriété de libérer des anthocyanes en milieu acide et à chaud. Dans le raisin, en fonction de l'anthocyane libéré, on distingue deux types de proanthocyanidines. D'une part, les procyanidines (polymère de catéchines et d'épicatéchines) libèrent la cyanidine ; d'autre part, les prodelphinidines (polymères de gallocatéchines et d'épigallocatéchines) libèrent la delphinidine.

Les proanthocyanidines se distinguent par leur nombre d'unités monomériques et le type de liaison les reliant entre elles. Une trentaine de proanthocyanidines dimériques, trimériques et tétramériques ont été identifiées. Il existe deux types :

- Le type B caractérisé par une liaison intermonomérique C4-C8 ou C4-C6
- Le type A possède une liaison éther supplémentaire entre le C2 et l'hydroxyle 5 ou 7 du noyau A.

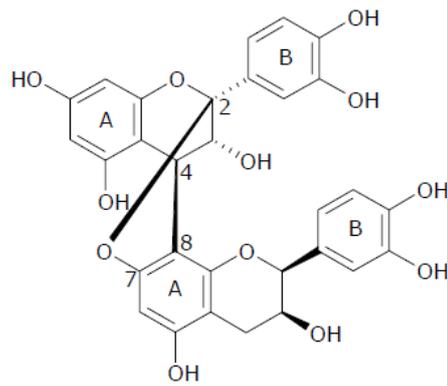


Type B

liaison C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub>

Type B

liaison C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>



Type A

**Figure 18 : Structure chimique de proanthocyanidines**

Les flavan-3-ols se rencontrent majoritairement sous forme polymérique. Dans les pépins, les tanins sont constitués de procyanidines partiellement galloylées. Ceux des pellicules contiennent également des prodelpidines. Dans les pépins, les tanins sont majoritairement libres alors que dans la pellicule, ils sont associés à des éléments pariétaux.

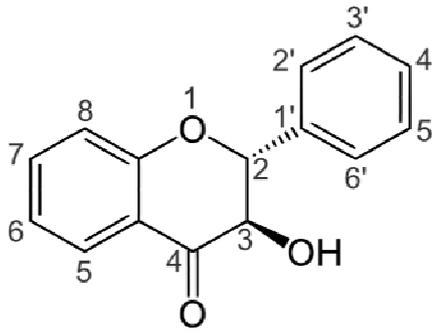
Les tanins présentent des caractères d'astringence, d'acidité et d'amertume. Ces composés ont des teintes plus ou moins jaunes. Ils assurent, à la couleur des vins, une stabilisation par la formation de combinaisons tanins-anthocyanes. Leur oxydation entraîne un brunissement. Ce phénomène est à l'origine de l'évolution de la couleur des vins rouges, du rouge-vif au rouge-mauve puis au rouge-orangé.

Leur teneur varie de 1 à 5 g/L dans les vins rouges et de 50 à 200 mg /L dans les vins blancs. Ils sont les constituants majoritaires de ces derniers. Le taux de tanins varie en fonction des cépages et des conditions de vinification.

#### **1.6.14.1.4 Les flavanonols**

Présents dans la pellicule des raisins, ils dérivent des flavonols par hydrogénation de la double liaison 2-3. Comme de nombreux flavonoïdes, les flavanonols sont présents dans la nature sous forme d'hétérosides :

- L'astilbine ou 3-rhamnoside de dihydroquercétol
- L'engeletine ou 3-rhamnoside du dihydrokaempférol

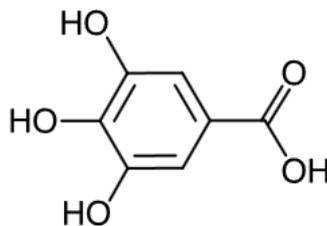


**Figure 19 : Structure chimique des flavanons**

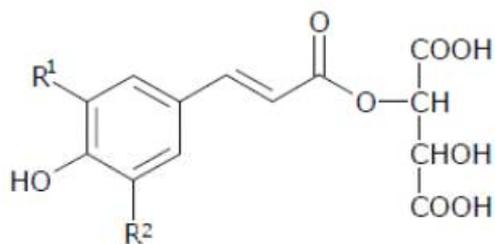
### 1.6.14.2 Les composés non flavonoïdes

#### 1.6.14.2.1 Les acides phénols

Il existe plusieurs types d'acides phénols. Les premiers dérivent de l'acide benzoïque. Dans le raisin, ils sont essentiellement représentés par l'acide gallique lié par une liaison ester aux flavanols (tanins). On trouve également des dérivés d'esters hydroxycinnamiques qui possèdent une structure du type  $C_6-C_3$ .



**Figure 20 : Structure chimique de l'acide gallique**



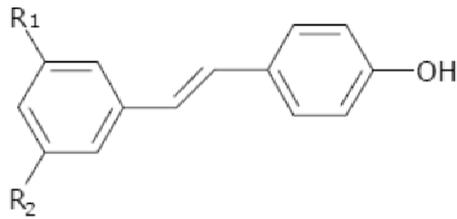
<b><i>Esters hydroxycinnamiques</i></b>	<b><i>R<sub>1</sub></i></b>	<b><i>R<sub>2</sub></i></b>
<b>acide <i>p</i>-coumarique</b>	H	H
<b>acide <i>t</i>-caféique</b>	OH	H
<b>acide <i>t</i>-fertarique</b>	OCH <sub>3</sub>	H
<b>acide <i>t</i>-sinapique</b>	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>

**Tableau 4 : Structures chimiques de dérivés de l'ester hydroxycinnamique**

Les acides phénols sont toujours présents dans les vins. Ces molécules incolores et inodores, sont les substrats d'activités enzymatiques. Les bactéries et les levures attaquent ces composés et donnent des molécules volatiles et malodorantes. Les acides phénols possèdent également des propriétés antiseptiques qui interviennent dans les propriétés hygiéniques des vins.

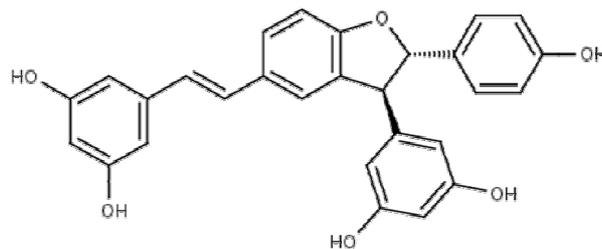
#### **1.6.14.2.2 Les stilbènes**

Les stilbènes contiennent au minimum deux noyaux aromatiques reliés par une double liaison qui forment un système conjugué. La résonance des électrons sur la totalité de la molécule confère une grande réactivité. Les substances les plus abondantes dans le raisin sont le *trans*-resvératrol et la picéide. On retrouve également des dimères, l' $\epsilon$ -viniférine, des trimères et même des pentamères.



<b>Stilbènes</b>	<b>R1</b>	<b>R2</b>
<b>trans-resvératrol</b>	OH	OH
<b>picéide</b>	O-Glc	OH

**Tableau 5 : Structures chimiques de stilbènes**



**Figure 21 : Structure chimique de l'ε-viniférine**

Les stilbènes sont des phytoalexines. Elles entrent dans les défenses naturelles de la plante. Ces substances sont synthétisées dans la plante lors d'un stress environnemental (blessure, infection, sécheresse). Elles présentent des propriétés antibiotiques et antifongiques.

La peau est la zone du raisin la plus riche en resvératrol. Sa concentration varie en fonction des cépages. Les vins les plus riches seraient les vins de Malbec et de Pinot noir. Le vin est l'aliment qui contient le plus de resvératrol. Cette molécule, très soluble dans l'alcool, est extraite en fin de macération alcoolique. Grâce à la macération, le vin rouge en contient jusqu'à 10g/L.

### **1.6.14.3 Les composés phénoliques du vin**

Certains polyphénols sont spécifiques du vin. Ils apparaissent au cours des étapes de fermentations ou proviennent de l'évolution des polyphénols du raisin. Pendant la vinification et le vieillissement, des phénomènes enzymatiques et chimiques modifient les structures. Ces composés phénoliques évoluent par complexation avec les protéines, entre composés phénoliques ou par oxydation.

Par exemple, les procyanidines sont en constante évolution dans les vins. Les réactions les plus connues sont des réactions de combinaison avec d'autres composés, des réactions d'oxydations et des réactions de polymérisation.

Les anthocyanes, responsables de la couleur rouge, sont très réactives mais également très instables. Une réaction classique se produit : l'addition des anthocyanes avec les tanins. L'espèce ainsi formée est un pigment violet. Leur formation explique l'évolution de la couleur des vins au cours du vieillissement.

La perception gustative évolue également. Les sensations d'amertume ou d'astringence des vins jeunes s'estompent. Les vins gagnent en souplesse et en rondeur. Les tanins durs, à la fois amers et astringents, sont issus du raisin. Lors du vieillissement, ils disparaissent grâce à la réaction entre les tanins et les anthocyanes. Les tanins formés sont alors plus souples.

Selon le mode d'élevage du vin, de nouveaux composés phénoliques peuvent apparaître. Les lignines, les ellagitannins et les coumarines sont des polyphénols issus du bois. La qualité, la nature, le séchage du bois, l'âge des barriques sont des facteurs qui influencent le taux de ces molécules cédées au vin lors de l'élevage en barriques.

## 2 L'alcool

L'alcool représente un grave problème de santé publique. En France, 9 millions de personnes en consomment régulièrement. Cinq millions ont des difficultés médicales, psychologiques ou sociales liées à sa consommation. L'alcool est responsable de 41 000 décès directement ou indirectement. (7)

La consommation en France est estimée à 11.55 litres d'alcool pur par an et par habitant, soit environ 2,53 verres de 10 g d'alcool par jour et par habitant. Elle est l'une des plus élevées en Europe et dans le monde. La France fait partie des pays les plus consommateurs au monde d'alcool, deuxième des pays de l'OCDE, huitième au niveau mondial. (8) (9)

Près d'un adulte sur deux consomme de l'alcool au moins une fois par semaine et 10 % chaque jour, en particulier les plus de 50 ans. (8) (10)

Les plus jeunes consomment moins régulièrement mais de façon plus excessive et ponctuelle, avec des épisodes d'ivresse. Le "binge drinking" permet d'obtenir rapidement l'ébriété. Les alcoolisations ponctuelles importantes correspondent à une fréquence de consommation de six verres et plus en une même occasion (cinq pour les adolescents mineurs). Ces façons de consommer sont tout autant, voire davantage, dangereuses pour la santé qu'une consommation quotidienne.

## 2.1 Un verre standard

En France, une boisson est alcoolisée lorsqu'elle contient plus de 1,2% d'alcool. Un verre standard contient 10g d'alcool quel que soit le type d'alcool consommé.



Figure 22 : Verre standard ou une unité d'alcool (11)

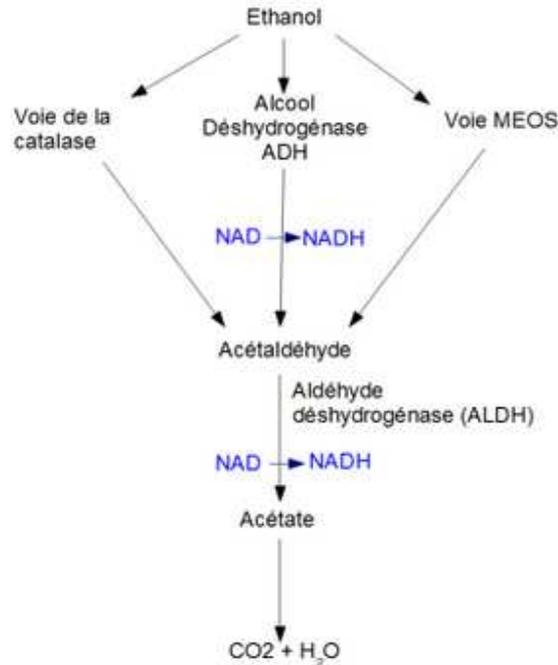
## 2.2 Le métabolisme de l'éthanol (12)

La majorité de l'alcool ingérée pénètre dans la circulation sanguine. L'absorption se fait par simple diffusion essentiellement au niveau de l'intestin (80%). A jeun, la concentration plasmatique est maximale en une demi-heure, et en 90 minutes si la consommation a lieu au cours d'un repas. (13) (14)

La distribution de l'éthanol après absorption se fait très rapidement (7 à 8 minutes) vers le foie, les poumons et le cerveau.

L'éthanol est essentiellement métabolisé par le foie (80%). Le reste est éliminé par l'urine, la sueur et par l'air expiré.

Il est pris en charge par l'alcool déshydrogénase (ADH) et transformé en acétaldéhyde. Puis l'acétaldéhyde est oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH). L'acétate est éliminé par oxydation en H<sub>2</sub>O et CO<sub>2</sub>.



**Figure 23 : Métabolisme hépatique de l'éthanol**

MEOS : voie microsomale faisant intervenir le cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) (15)

### 2.2.1 L'alcool déshydrogénase, ADH

L'efficacité de ce système dépend de la quantité d'enzymes présentes dans le foie. Plus il y a d'enzymes, plus l'élimination de l'alcool sera rapide. Lorsque la consommation d'alcool est forte et chronique, la masse d'enzymes est diminuée. La consommation chronique et excessive d'alcool entraîne un déplacement du métabolisme de l'éthanol de l'ADH, qui est inhibé, vers le cytochrome (CYP), qui est stimulé.

### 2.2.2 La voie du cytochrome

Le CYP métabolise l'éthanol en acétaldéhyde en produisant des radicaux libres de l'oxygène. Ces espèces radicalaires sont très toxiques pour la cellule, pour les acides gras polyinsaturés et les membranes lipidiques. Cette voie augmente la toxicité, hépatique et neurologique, de l'alcool notamment chez les consommateurs excessifs.

L'efficacité du CYP dépend également de sa masse hépatique. Celle-ci est augmentée par l'obésité, le diabète et la consommation excessive d'alcool.

L'acétaldéhyde est un métabolite très toxique pour nos cellules. Il peut former des complexes avec des enzymes diminuant l'activité enzymatique. Il peut également se lier aux protéines modifiant ainsi les propriétés antigéniques. Le système immunitaire

cherche alors à les éliminer. Ces processus sont problématiques au niveau du foie et du cerveau.

L'acétaldéhyde est aussi toxique pour les mitochondries. Il diminue le glutathion réduit, molécule importante pour les défenses antioxydantes des cellules. (16) (17)

Ces réactions sont limitées par l'activité de l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) qui maintient basses les concentrations d'acétaldéhyde. Mais la consommation chronique et abusive entraîne une diminution de l'activité de l'enzyme ALDH et donc une accumulation d'acétaldéhyde dans l'organisme.

Notre sensibilité individuelle à l'alcool dépend principalement de notre aptitude à métaboliser l'éthanol.

## **2.3 Effets toxiques de l'alcool**

Les habitudes alimentaires et les circonstances de consommation (à jeun ou non) vont interférer avec les effets de l'alcool sur notre organisme. Ces différentes façons varient en fonction des cultures. Dans la culture méditerranéenne, la consommation intervient au milieu d'un repas, les Anglo-Saxons consomment de façon excessive, en peu de temps et en dehors des repas. (18)

### **2.3.1 Neurotoxique**

L'alcool active les neurones dopaminergiques. La dopamine est le neuromédiateur du plaisir et de la récompense. Toute consommation d'alcool entraîne une sensation de plaisir et l'activation du circuit de la récompense.

Le lobe frontal, sensible aux effets de l'alcool, est responsable de la coordination motrice volontaire et du langage. Les centres de la mémoire, du raisonnement et de la prise de décision s'y trouvent également.

L'alcool agit sur deux neurotransmetteurs:

- potentialise l'effet GABAergique qui diminue l'activité neuronale : amnésie, ataxie, sédation.
- bloque le récepteur NMDA, le glutamate est un neuromédiateur excitateur du SNC.

L'éthanol a des effets psychostimulants, il entraîne une désinhibition à faible dose et un effet sédatif à doses élevées (>0.50g/L).

Une forte imprégnation entraîne un ralentissement des fonctions cognitives et une altération des fonctions sensorielles et motrices.

L'action sur le système nerveux central explique ses effets anxiolytiques et antidépresseurs que certains consommateurs recherchent.

L'alcool induit une augmentation de la fluidité membranaire. Alors qu'une consommation chronique favorise une intégration des acides gras et du cholestérol ce qui provoque une augmentation de la rigidité membranaire.

La consommation élevée et chronique d'alcool peut entraîner des modifications du cerveau. Une augmentation de la consommation d'alcool doit avoir lieu pour obtenir les mêmes effets. Ce phénomène de tolérance est un marqueur de dépendance. (12)

L'alcool, consommé à des doses élevées, peut être responsable d'états comateux mettant en jeu le pronostic vital.

### **2.3.2 Toxicité hépatique**

La consommation chronique d'alcool modifie le métabolisme des acides gras.

Une consommation excessive d'alcool peut provoquer trois types de maladies hépatiques :

- une stéatose : accumulation de triglycérides, sous forme de macrovésicules dans les hépatocytes, pouvant aller jusqu'à l'hépatomégalie qui reste réversible,
- une hépatite alcoolique qui associe une nécrose hépatocytaire, une réaction inflammatoire et une fibrose,
- une cirrhose alcoolique : inflammation chronique irréversible associant des nodules de régénération de petite taille entourés par de la fibrose. Ce stade peut conduire à un cancer du foie. (19)

### 2.3.3 Toxicité fœtale

En France, les troubles causés par l'alcoolisation fœtale représenteraient 1 naissance sur 1000. (20) (21)

L'éthanol traverse facilement la barrière placentaire. La quantité d'alcool en contact avec le fœtus est comparable à celle de la mère.

Les conséquences de l'alcool sur le développement du fœtus dépendent :

- des quantités absorbées,
- du stade de la grossesse,
- des capacités métaboliques de la mère.

L'alcoolisation du fœtus provoque essentiellement des atteintes du système nerveux central. Une consommation modérée peut entraîner un déficit de l'attention, des difficultés d'apprentissage, de mémorisation, et même un retard mental dans les cas les plus graves. (22)

Une forte alcoolisation conduit à des dommages graves et irréversibles. Un épisode unique peut entraîner des effets tératogènes.

Le syndrome d'alcoolisation fœtal représente la forme la plus sévère des conséquences de la consommation d'alcool pendant la grossesse. Des anomalies physiques (retard de croissance, dysmorphie crânio-faciale) et des troubles neurocomportementaux ont été observés. (20) (23)

La consommation d'alcool est toxique pour le fœtus pendant toute la grossesse. Il est important de relayer le message de précaution « zéro alcool pendant la grossesse ».



Figure 24 : Campagne de sensibilisation : grossesse et alcool (24)

## 2.4 Mortalité

L'alcool représente la deuxième cause de mortalité évitable, derrière le tabac.

De nombreuses études ont étudié la relation entre consommation de boissons alcoolisées et mortalité.

La relation entre les deux prend la forme d'un J (Figure 25).

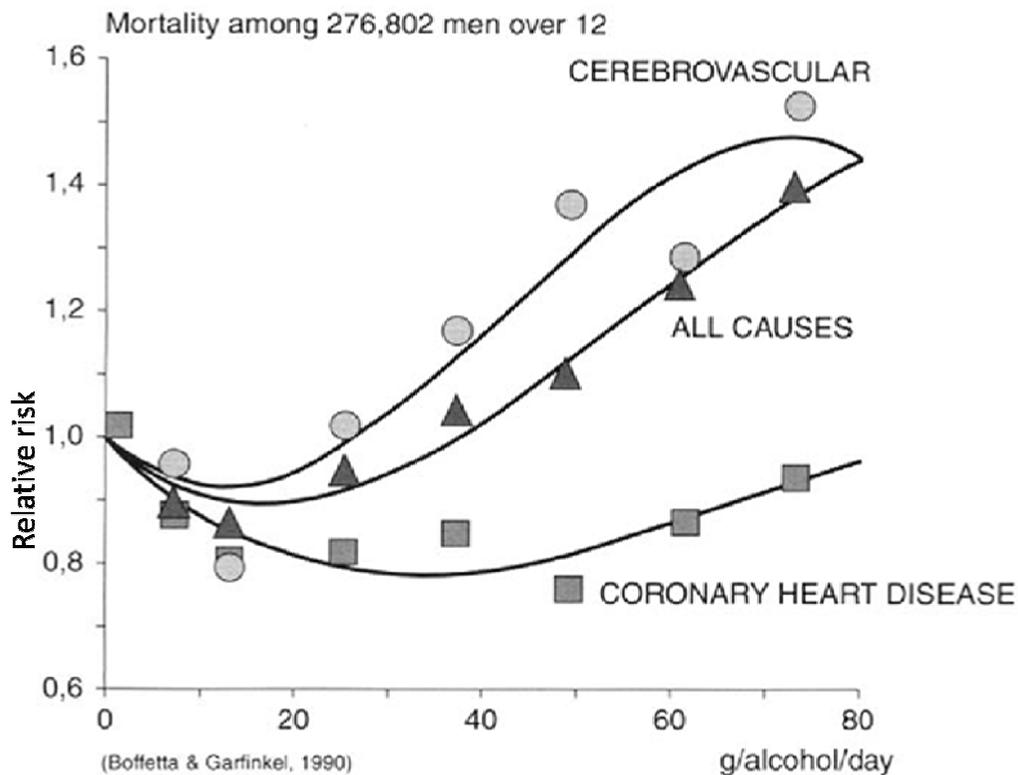
Le risque relatif (RR) est calculé afin de mettre en évidence une association entre le facteur de risque (consommation d'alcool) et la maladie étudiée (la mortalité). Il correspond au rapport des incidences de mortalité chez les consommateurs d'alcool ( $R_1$ ) et chez les abstinents ( $R_0$ ).

$$RR = R_1 / R_0$$

Une faible consommation d'alcool (1 à 3 verres/j) est inversement associée à la mortalité ( $RR \leq 0$ ).

Une consommation modérée diminue la mortalité comparativement aux abstinents et aux personnes consommant plus de 5 verres par jour. Au-delà, la mortalité croît proportionnellement à la dose consommée.

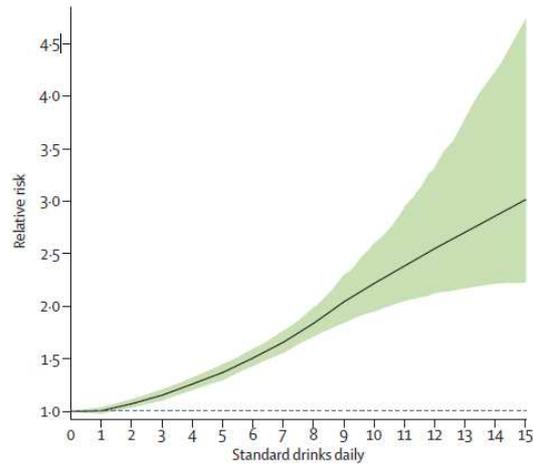
(25) (26) (27) (28) (29) (30) (31)



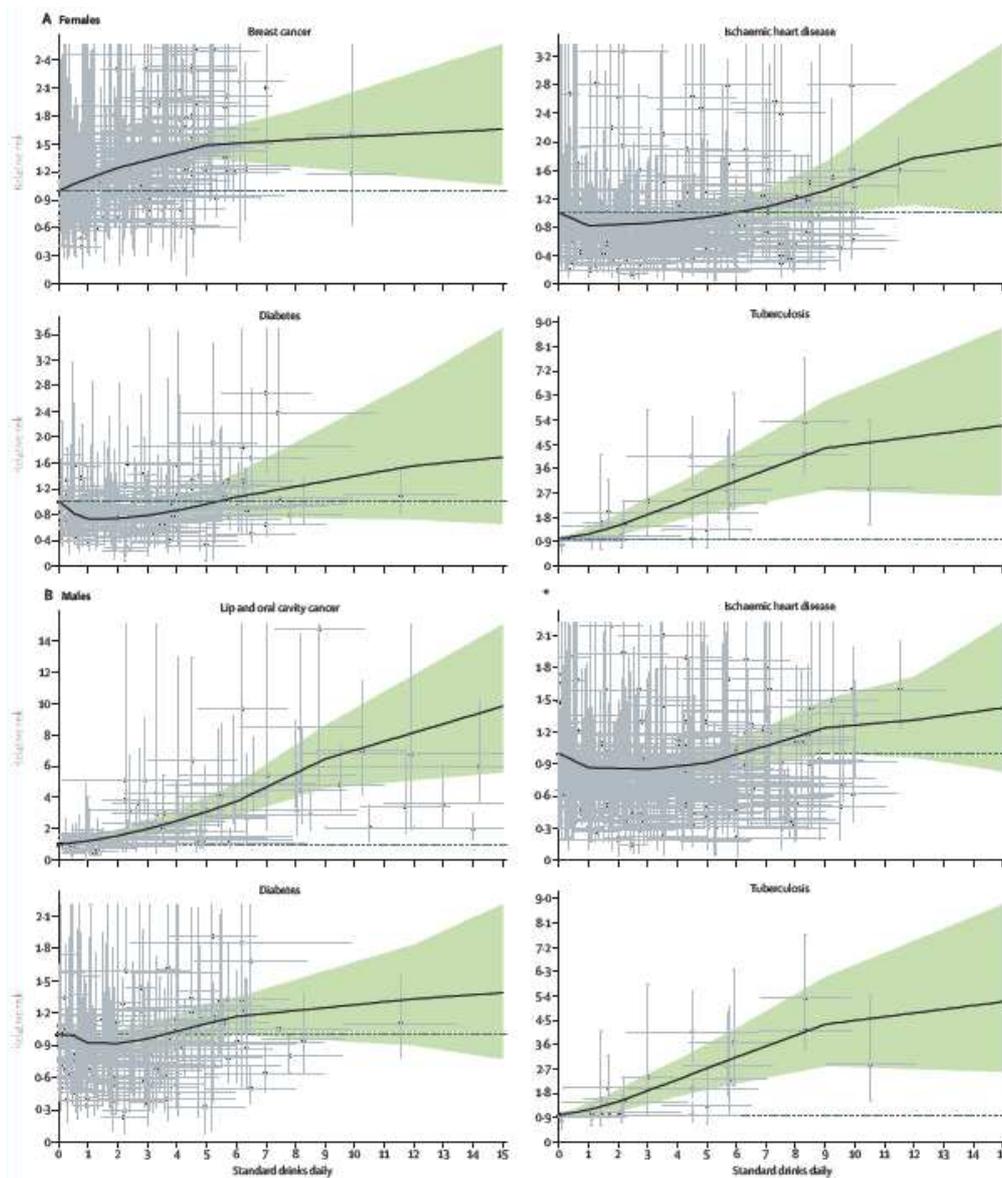
**Figure 25 : Consommation d'alcool et risque relatif de mortalité (32)**

Les résultats d'une récente étude montrent que le niveau de consommation d'alcool le plus sûr est nul. L'alcool n'apporterait aucun bénéfice en terme de santé, il ne réduirait pas le risque de mortalité même pour une consommation modérée. (Figure 26) (33)

Leur conclusion paraît surprenante lorsqu'on regarde les résultats de près. Les courbes montrent des exceptions pour les maladies ischémiques et le diabète. Une courbe en J apparaît clairement : les faibles consommations diminuent le risque. (Figure 27) Ces résultats ont depuis été démontrés. (30) (31) Cependant, le seuil de consommation à ne pas dépasser serait de 100 g par semaine (1 verre et demi de vin par jour). Au-delà, la mortalité augmenterait de manière significative. Le risque serait plus élevé pour les troubles du rythme cardiaque, les arrêts cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux et les décès par rupture d'anévrisme ou crise hypertensive. (34)



**Figure 26 : Risque de mortalité de toutes causes en fonction de la consommation d'alcool (33)**

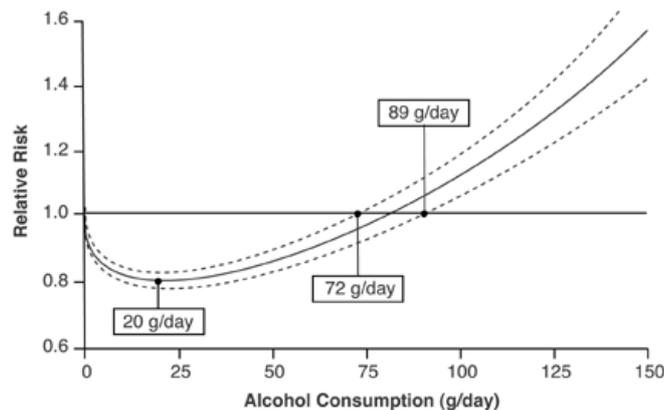


**Figure 27 : Risque relatif de 4 pathologies en fonction de la consommation d'alcool (33)**

## 2.5 Mortalité cardiovasculaire

La baisse de la mortalité correspond à la diminution des maladies cardiovasculaires.

La courbe d'événements cardiovasculaires en fonction de la consommation est également en J (Figure 28).



**Figure 28 : Relation entre la consommation d'alcool et la maladie coronarienne (35)**

On observe une réduction du risque relatif de mortalité coronarienne pour les consommateurs réguliers (par rapport aux abstinents) et modérés (consommation de 1 à 2 verres par jour). L'effet favorable apparaît dès les quantités les plus faibles (10g/jour). Des apports quotidiens de 20 à 40g/jour (2 à 4 verres par jour) semblent apporter la prévention la plus importante (RR=0.8). (36) (35) (37) (38) (39)

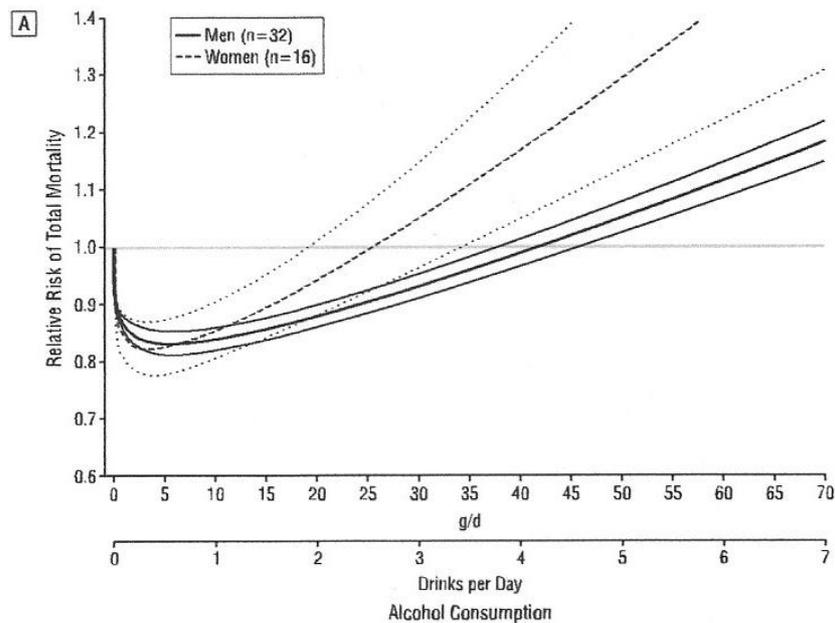
Au-delà de 60g/ jour d'alcool, l'effet préventif s'atténue.

Le risque de cardiopathies ischémiques augmente pour des apports quotidiens moyens supérieurs à 80g/j (1L/j) (RR≥0).

L'abstinence pourrait être un facteur de risque, et notamment d'infarctus du myocarde. (40) (41) (42)

Le bénéfice ne s'observe que lorsque la consommation est modérée et régulière. Au contraire, la consommation ponctuelle et massive augmente le risque de mortalité. (43)

L'incidence des coronaropathies chez les femmes, comme la mortalité, diminue pour des consommations d'alcool plus faibles que chez les hommes (1 à 2 verres par jour) (Figure 29). Avant la ménopause, les femmes sont moins exposées au risque de mortalité coronarienne. (44) (45) (46) (37)



**Figure 29 : Risque relatif de mortalité chez les hommes et les femmes en fonction de la consommation d'alcool (47)**

Les bénéfices d'une consommation régulière et modérée sont souvent observés chez les personnes plus âgées, à partir de la quarantaine chez les hommes et à partir de la ménopause chez les femmes. Mais les effets protecteurs de l'alcool seraient les plus évidents chez les personnes de plus de 60 ans, personnes à risques élevés de maladies cardiovasculaires. (48) (49)

Pour une consommation de 30g d'alcool soit 3 verres de vin, on observe une :

- Augmentation de la concentration des lipoprotéines de haute densité, les HDL (50),
- Diminution de celle des lipoprotéines de basse densité, les LDL,
- Diminution de la concentration du fibrinogène, impliqué dans la coagulation du sang (51),
- Inhibition de l'agrégation plaquettaire,
- Accélération de la fibrinolyse.

Ceci pourrait diminuer les risques de maladies cardiovasculaires de 25%.

Les doses élevées entraînent, au contraire, des effets pro-oxydants et des dommages hépatiques.

### 2.5.1 Fibrinogène

L'augmentation du fibrinogène plasmatique est un facteur de risque de maladie cardiovasculaire ischémique. Cette concentration est déterminée à la fois par la prédisposition génétique et par les facteurs environnementaux. Le lien entre concentration plasmatique de fibrinogène et consommation d'alcool suit une courbe en U (Figure 30). La diminution du fibrinogène pourrait expliquer la réduction des cardiopathies ischémiques chez les buveurs modérés. Au contraire, de fortes concentrations sont retrouvées chez les abstinents et les grands consommateurs (>60g/j). (51)

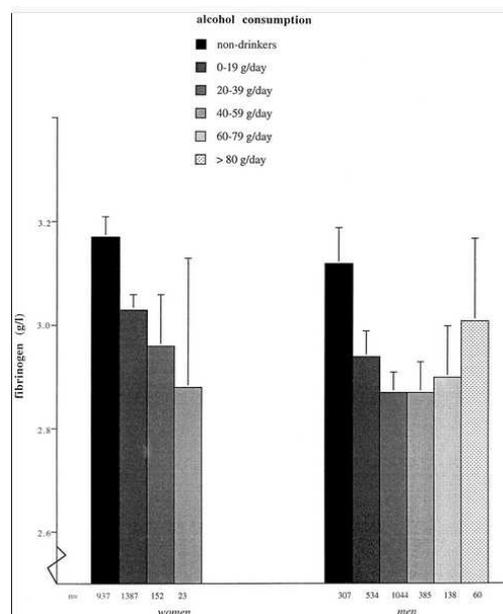


Figure 30 : Concentrations moyennes de fibrinogène en fonction de la consommation d'alcool pour les hommes et les femmes (51)

### 2.5.2 Facteur tissulaire

Une réduction de cette protéine, jouant un rôle important dans l'athérogenèse, a été rapportée après chez les buveurs réguliers (52)

### 2.5.3 Homocystéinémie

L'homocystéine est acide aminé pro-inflammatoire, jouant un rôle dans l'athérosclérose, représenterait un facteur de risque de maladies cardiovasculaires ischémiques. Chez des consommateurs faibles ou modérés d'alcool, on observe une diminution de la concentration plasmatique d'homocystéine. (53)

#### **2.5.4 Agrégation plaquettaire**

La consommation modérée d'alcool diminue l'agrégation plaquettaire. L'éthanol a un effet inhibiteur sur l'agrégation des plaquettes activées par la thrombine. Au contraire, une ingestion importante d'alcool peut avoir un effet rebond sur la réponse plaquettaire ce qui expliquerait l'augmentation des morts subites et des accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. (54) (55) (56) (57)

### **2.6 L'athérosclérose**

L'athérosclérose est la principale cause d'infarctus du myocarde. Cette maladie est responsable de l'obstruction partielle ou totale des vaisseaux. La plupart des événements cardio-vasculaires est une conséquence thrombotique de l'évolution d'une lésion d'athérosclérose. L'ischémie entraîne une insuffisance coronarienne, des accidents vasculaires cérébraux ou une artériopathie des membres inférieurs.

L'athérosclérose évolue en plusieurs étapes. (58) (59)

Elle débute par un épaissement de l'intima dû à des infiltrations lipidiques de LDL oxydés : les stries lipidiques (Figure 31). L'activation des cellules endothéliales provoque l'adhésion des monocytes à l'endothélium. L'infiltration de ces monocytes provoque la différenciation en macrophages entraînant une réaction inflammatoire chronique locale. Les macrophages, gorgés de cholestérol et de triglycérides, deviennent des cellules spumeuses. (60)

Le tissu conjonctif et les cellules musculaires lisses prolifèrent entraînant la formation d'une plaque instable. Il se produit une sécrétion de collagène, de fibres élastiques et de protéoglycannes.

L'endothélium se couvre de fibres, de cellules inflammatoires, de débris cellulaires et de lipides.

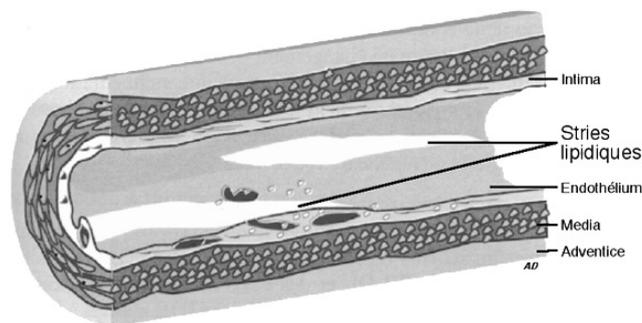
Les lésions peuvent évoluer vers une plaque fibreuse (Figure 32) La plaque athéromateuse se présente sous la forme d'un nodule jaune grisâtre de consistance dure qui déforme la paroi artérielle. Il y a une calcification des lésions. L'endothélium se fissure, les plaquettes s'agrègent aux fibres de collagène et aux lipides. La lésion peut se transformer en thrombus (caillot) qui ralentit puis bloque la circulation sanguine.

Les facteurs de risque sont nombreux. Le premier est l'âge. Les lésions débutent dès la vie fœtale. Cette maladie touche davantage les hommes que les femmes.

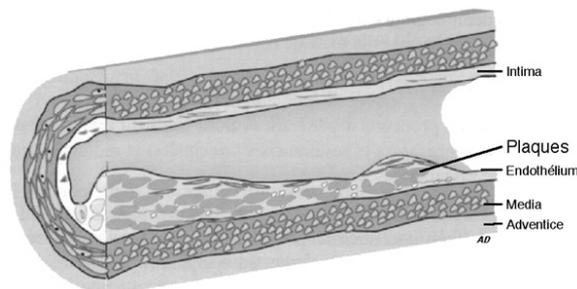
L'hypertension artérielle ou le diabète favorisent la formation de l'athérosclérose.

La consommation excessive d'alcool, l'obésité et le tabac représentent des facteurs de risques modifiables.

Un taux important de LDL favoriserait le développement de la maladie notamment s'ils sont oxydés ou glycosylés.



**Figure 31 : Stries lipidique**



**Figure 32 : Plaque fibreuse**

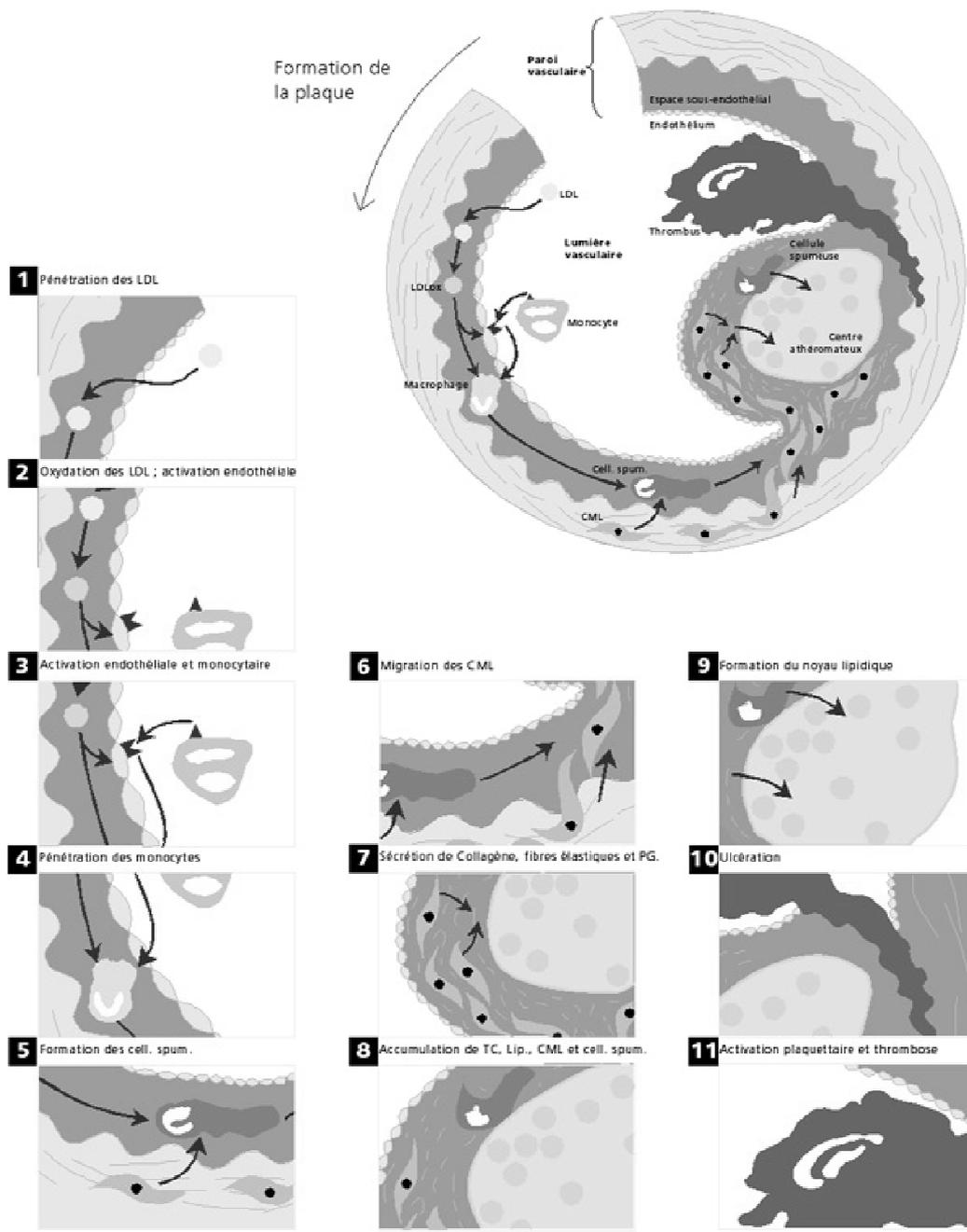


Figure 33 : Formation d'une plaque d'athérome

## 2.7 L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle (HTA) est un problème majeur de santé publique dans les pays développés. Cette affection cardiovasculaire est la plus fréquente (20% des adultes). Le pourcentage d'hypertendus augmente avec l'âge (40% à 65ans, 90% à 85ans).

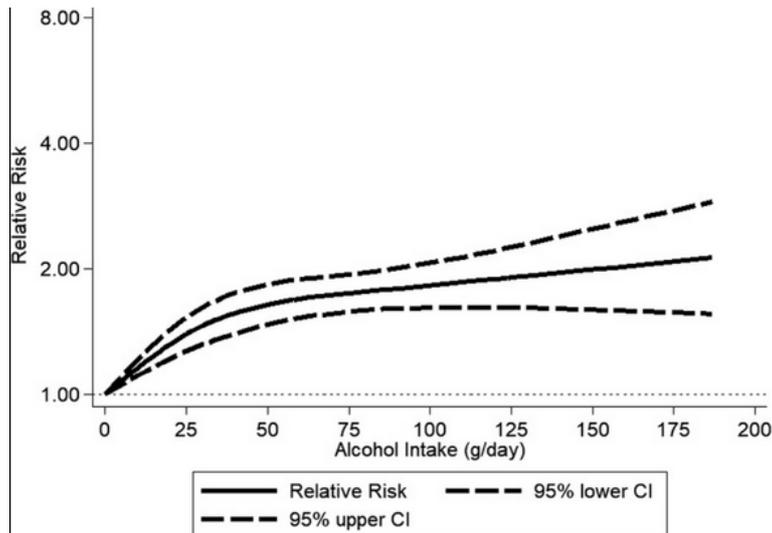
Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'HTA est le deuxième facteur, après le tabagisme et avant l'alcoolisme, diminuant le nombre d'années en bonne santé.

L'HTA est une cause directe ou un facteur de risque pour l'athérosclérose et l'insuffisance cardiaque. Elle constitue un risque de complications cardio-vasculaires, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, et aussi du syndrome de mort subite. En plus d'être un facteur de risque, elle est une véritable maladie.

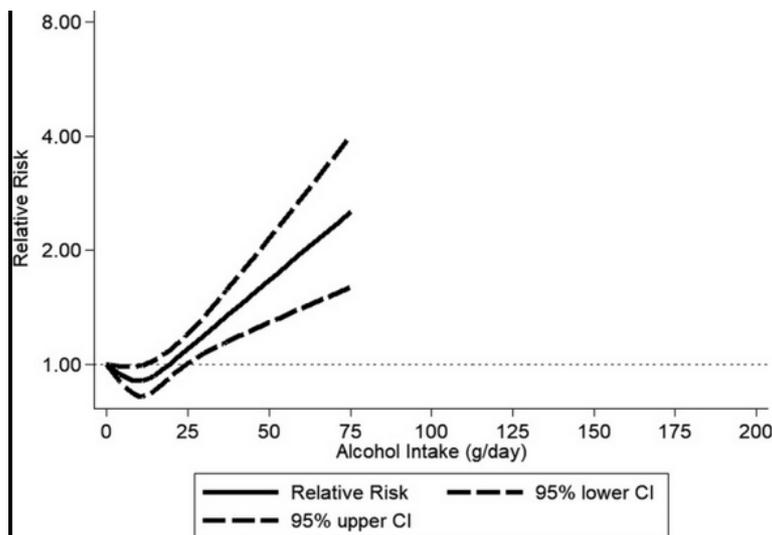
L'HTA peut se manifester par des malaises, maux de tête, fatigues, troubles visuels, troubles de l'équilibre, troubles auditifs, qui peuvent être très gênants. Malheureusement, cette maladie est le plus souvent asymptomatique.

Chez l'adulte, l'HTA est définie par une pression artérielle systolique ou PAS $\geq$ 140 mmHg et/ou une pression artérielle diastolique ou PAD $\geq$ 90 mmHg. Elles doivent être mesurées au cabinet médical et confirmées au minimum par 2 mesures par consultation, au cours de 3 consultations successives, sur une période de 3 à 6 mois.

L'association entre consommation d'alcool et hypertension est confirmée par de multiples études. Elles montrent des tensions artérielles plus élevés et une prévalence de l'hypertension plus importante chez les grands consommateurs d'alcool. Cette relation est dose dépendante. La consommation quotidienne d'un verre supplémentaire augmente la pression systolique d'un ou deux millimètres de mercure (Figure 34). (61) (62) (63)



**Figure 34 : Incidence de l'hypertension en fonction de la consommation d'alcool chez les hommes (64)**



**Figure 35 : Incidence de l'hypertension en fonction de la consommation d'alcool chez les femmes (64)**

Toute consommation d'alcool est associée à une augmentation du risque d'hypertension chez les hommes ( $RR > 0$ ). Chez les femmes, il n'y a pas d'augmentation du risque en dessous de 1 à 2 verres / jour ( $RR \approx 0$ ). Au-delà, le risque augmente plus rapidement que pour les hommes (Figure 35). (23)

L'acétaldéhyde pourrait être à l'origine de cet effet hypertenseur. Il est vasoconstricteur et peut augmenter la résistance périphérique artérielle.

Chez les grands consommateurs, l'activation du système nerveux sympathique supprime l'effet vasodilatateur de l'alcool. Il favoriserait la rétention hydrosodée au

niveau rénal par l'activation de l'axe rénine/angiotensine/aldostérone. L'augmentation de l'activité rénine plasmatique provoque une hypersécrétion des catécholamines (au niveau du système nerveux central ainsi que des reins et des surrénales), du cortisol, de l'angiotensine plasmatique et de l'aldostérone.

L'alcool aurait aussi un effet sur les cellules musculaires lisses. Les effets vasoconstricteurs entraînent une augmentation des résistances vasculaires périphériques et une hypertension artérielle.

Pour de fortes consommations, une augmentation de la résistance à l'insuline induit une rétention d'eau et de sodium, une hypertrophie de la paroi du muscle lisse vasculaire qui est responsable d'une vasoconstriction et donc d'une augmentation de la pression artérielle. (16) (64) (65) (66)

## **2.8 Les accidents vasculaires cérébraux**

L'accident vasculaire cérébral (AVC) correspond soit à l'obstruction, soit à la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau. L'apport en oxygène ne se fait plus. Les tissus cérébraux sont endommagés.

En France, l'accident vasculaire cérébral est la première cause de handicap acquis de l'adulte, la deuxième cause de démence (après la maladie d'Alzheimer) et la troisième cause de mortalité après les cancers et les cardiopathies. Il touche chaque année environ 130 000 nouveaux patients. (67)

Il existe deux types d'accidents vasculaires différents :

- L'accident vasculaire cérébral ischémique,
- L'accident vasculaire cérébral hémorragique.

### **2.8.1 Les accidents vasculaires ischémiques**

L'infarctus cérébraux représente 80% des AVC. L'artère cérébrale est obstruée soit :

- par une plaque d'athérome : la thrombose cérébrale (50%)
- par un caillot de sang : l'embolie cérébrale (30%)

Ce type d'AVC survient majoritairement après 75 ans. L'âge représente le premier facteur de risque. On retrouve également l'insuffisance cardiaque, les troubles du rythme, les troubles de la circulation sanguine et les polyglobulies.

D'autres facteurs sont communs avec toutes les maladies cardiovasculaires : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabac, alcool, mauvaise alimentation et sédentarité.

### **2.8.2 Les accidents vasculaires cérébraux hémorragiques**

Ces AVC résultent d'un saignement intracérébral ou sous-arachnoïdien après rupture d'un vaisseau sanguin. L'anévrisme est la cause la plus fréquente. La région cérébrale concernée est privée d'oxygène, les tissus environnants sont endommagés par la compression.

Cet AVC est celui qui produit le plus de séquelles et la plus forte mortalité.

L'alcool augmente le risque d'accidents vasculaires cérébraux hémorragiques. (25) (48) (68) (69) (70)

Les tumeurs, les crises d'hypertension et certains troubles de la coagulation sont d'autres facteurs de risques.

### **2.8.3 Alcool et AVC: données épidémiologiques**

Plusieurs études ont démontré la relation entre risque d'AVC hémorragiques et consommation de boissons alcoolisées. Le risque augmente après un verre d'alcool par jour. Au-delà de 30 g d'alcool par jour, le risque est 2,5 à 5 fois plus élevé que chez les abstinents.

Les études démontrent néanmoins qu'une consommation légère à modérée d'alcool (1 à 2 verres par jour) réduirait le risque d'AVC ischémique. (25) (36) (48) (71) (72) (73)

Ces résultats sont liés aux effets de l'alcool :

- anticoagulant : il limite la formation des caillots sanguins,
- hypertenseur : il favorise les ruptures d'anévrismes.

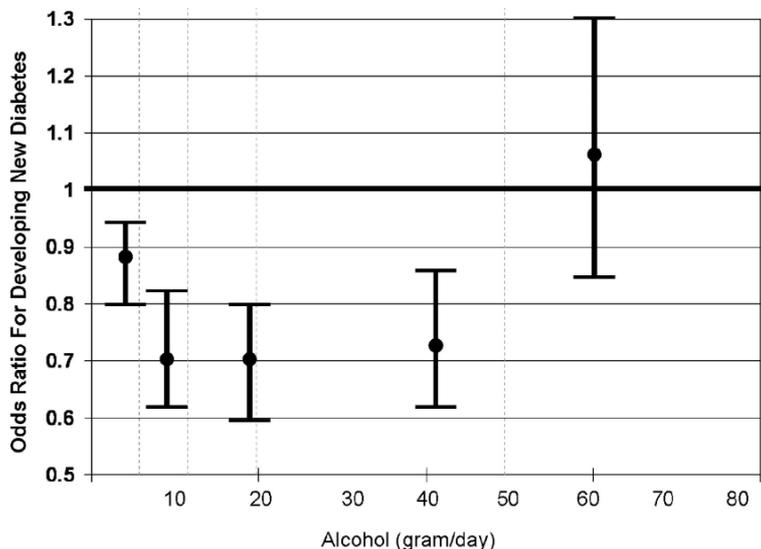
L'alcool est majoritairement responsable d'accidents ischémique chez les gens d'âge moyen et les personnes âgées et hémorragique chez les jeunes adultes. (74)

## 2.9 Diabète

Les diabétiques présentent un risque accru de maladie cardio-vasculaire. (75) (76)

Des études montrent qu'une consommation modérée d'alcool apporterait des bénéfices sur le diabète. Un apport modéré d'éthanol n'a pas d'effet sur le contrôle glycémique de diabétiques insulino-dépendants mais améliore la sécrétion d'insuline induite par les repas chez les diabétiques non insulino-dépendants, réduisant ainsi les concentrations de glycémie à jeun. (77)

Le lien entre diabète de type 2 et consommation d'alcool prend la forme d'un J (Figure 36). (33) (34)



**Figure 36 : Consommation d'alcool et incidence de survenue de diabète de type 2 (78)**

L'incidence des diabètes sucrés et des maladies cardiovasculaires chez les diabétiques est plus faible que chez les abstinentes et les grands consommateurs.

Le risque de diabète de type 2 pourrait être réduit de 30% chez les consommateurs modérés d'alcool (RR=0.7 pour 10 à 20g/j). Au-delà de 50 g/jour, il n'y a pas de réduction du risque. (79)

La meilleure protection apparaît chez les personnes consommant 3 à 4 jours par semaine. (80) (81)

Ainsi, les diabétiques bénéficient des effets favorables de la consommation modérée d'éthanol sur les facteurs de risque de maladie cardiovasculaire et le métabolisme des lipoprotéines.

En revanche, la consommation excessive d'alcool est très néfaste. Elle augmente le risque d'hypoglycémie. L'alcool est un inhibiteur de la néoglucogenèse, il empêche le foie de réguler la glycémie en synthétisant du glycogène. (82)

Les alcools comme la bière, les vins cuits et alcools forts consommés avec des jus de fruits et des sodas, sont une source importante de glucides. Ils augmentent ainsi le risque d'hyperglycémie

## 2.10 Dépendance

L'alcool est une drogue facilement accessible.

Il est responsable d'une forte accoutumance qui peut prendre deux formes : l'alcoolisme ou le binge drinking (alcoolisme périodique).

La dépendance à l'alcool est la consommation compulsive des boissons alcoolisées.

L'alcoolisme se caractérise par l'absence de sentiment de satiété lors de la consommation. Il représente la forme d'addiction à l'alcool la plus courante.

La personne dépendante a un état de manque en cas de privation. Elle a un besoin irrépressible de consommer ces boissons (craving) malgré de multiples problèmes, familiaux, professionnels, sociaux et médicaux, qui en résultent.

La dépendance à l'alcool est due à des anomalies biochimiques et anatomiques du cerveau.

Lors de la réduction de la consommation, les personnes consommant de façon répétée ou massive peuvent faire un syndrome de sevrage. Les symptômes sont l'hypertension, une tachycardie, des tremblements, des crises convulsives, une agitation, des hallucinations et de la fièvre. Ce sont des indicateurs de syndrome de dépendance. Il survient dans les 6 à 48 heures et se dissipe sous 2 à 5 jours. Il peut se compliquer de crises tonico-cloniques et même évoluer vers un *delirium tremens* (5% des cas de sevrage). Il constitue la forme grave du syndrome de sevrage alcoolique. On retrouve une hyperactivité du système nerveux autonome, une désorientation, une confusion, un délire hallucinatoire et des crises convulsives.

Le principal traitement reste la sédation. Les benzodiazépines sont utilisées pour leur action au niveau des récepteurs GABA. Barbituriques et propofol (2,6 di-isopropylphénol) (le Diprivan®) peuvent faire partie du traitement. On utilise

également les traitements symptomatiques hydro-électrolytiques et la vitaminothérapie.

Les médicaments existants permettent de maintenir l'abstinence ou de réduire les consommations. (83)

Pour le maintien de l'abstinence, les médecins proposent :

- L'acamprosate (Aotal®) est prescrit pour diminuer l'envie de boire. Il doit être pris immédiatement après le sevrage. Son mécanisme d'action n'est pas totalement connu.
- La naltrexone (Revia®) diminue l'envie de boire. Il bloque les récepteurs opioïdes dans le cerveau.
- Le Disulfirame (Espéral®) bloque la dégradation de l'alcool en acétaldéhyde. La moindre consommation d'alcool se traduit par des sensations désagréables (rougeurs, désorientation, nausées). Le patient n'a ainsi plus envie de consommer.

Pour la réduction de la consommation d'alcool, les traitements sont :

- Le nalméfène (Selincro®) diminue l'envie de boire. Il agit comme un antagoniste des récepteurs opioïdes dans le cerveau. Il permet de réduire la consommation chez des patients dépendants qui ne nécessitent pas un sevrage immédiat. Il peut être pris de façon ponctuelle une à deux heures avant une occasion de boire.
- Le baclofène (Baclocur®) (agoniste des récepteurs GABA B dans le cerveau) est prescrit, après échec des autres traitements, pour réduire ou supprimer la dépendance et l'appétence pour l'alcool.

Le binge drinking correspond à une consommation en dehors des repas, de façon excessive et en peu de temps. Les consommateurs recherchent rapidement l'ébriété.

Les boissons alcoolisées de forte teneur en alcool sont généralement utilisées.

Cette façon de consommer n'est pas seulement une simple ivresse occasionnelle, elle peut alerter d'une réelle addiction à l'alcool.

Les accidents de la route, les violences sur la voie publique et violences conjugales, les grossesses non désirées et les infections sexuellement transmissibles sont malheureusement les résultants de ce genre de consommation.

Le binge drinking peut être responsable d'arythmies cardiaques mortelles chez des personnes qui ne sont pas alcooliques. Cette complication intervient à la suite d'une prise massive d'alcool même chez des buveurs très inconstants. On parle de holiday heart syndrome. (84)

## **2.11 Les démences**

Les démences font également parties des troubles associés à l'alcool.

Une consommation excessive (+de 6v/j) multiplierait le risque de démence par 3.

L'alcool favorise les démences précoces, le syndrome de Korsakoff et les démences vasculaires liés aux AVC.

Des doses massives et répétées doubleraient les démences neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

L'alcool représente un facteur de risque de démence modifiable.

Néanmoins, certaines études suggèrent un effet protecteur d'une consommation faible à modérée d'alcool sur la fonction cognitive. (85)

## **2.12 Cancers**

Les cancers sont des maladies multifactorielles. Des facteurs génétiques et environnementaux favorisent leur survenue. On trouve le tabac, l'alcool, les infections virales, les facteurs professionnels, le surpoids et l'obésité, la sédentarité, les traitements hormonaux, les rayons ultra violets et la pollution.

40% des cancers sont dus à des facteurs de risques évitables. Les facteurs nutritionnels, l'alimentation déséquilibrée (5.4%), la sédentarité, le surpoids (5.4%) et l'alcool (8%), sont responsables de 20% de ces cancers. Mais ces mêmes facteurs sont aussi associés à une diminution du risque de certains cancers. (86) (87)

L'alcool a fait l'objet de plusieurs évaluations.

En 1988, les groupes d'experts du centre international de recherche sur le cancer (IARC) classent dans le groupe 1 les boissons alcoolisées, elles sont cancérigènes

pour l'homme. L'alcool est responsable de cancers de la cavité orale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage et du foie. (88)

En 2007, de nouvelles données scientifiques confirment que l'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées est cancérigène. Il est, en plus, responsable des cancers du sein et du côlon-rectum.

Entre 2009 et 2013, son classement dans le groupe 1 est renforcé par de nouvelles données. Elles démontrent que l'acétaldéhyde est aussi cancérigène pour les cancers de la cavité orale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage. (89) (90)

Selon l'OMS, l'alcool représente la deuxième cause évitable de mortalité par cancer après le tabac en France.

Il est responsable d'environ 16 000 décès par cancer chaque année.

En 2015, la consommation d'alcool est responsable de 28 000 nouveaux cas (cancers du sein 29%, colorectal 24%, de la cavité buccale et du pharynx 20%, du foie 15%, de l'œsophage 6% et du larynx 4.5%). (91) (92) (93)

Le risque de cancer augmente avec la dose totale d'alcool consommée. Cette relation peut être linéaire ou non selon les localisations.

Pour le cancer du sein, la relation est linéaire, l'augmentation du risque est proportionnelle à la consommation et le risque augmente dès le premier verre quotidien. (94) (95) (96)

Pour les cancers de l'estomac, de l'œsophage, du foie et du côlon-rectum, la relation n'est pas linéaire.

L'augmentation du risque est significative à partir de 10 grammes d'éthanol par jour pour le cancer de l'œsophage, à partir de 30 g/j pour le cancer colorectal, et à partir de 45 g/j pour les cancers du foie et de l'estomac. (33) (97)

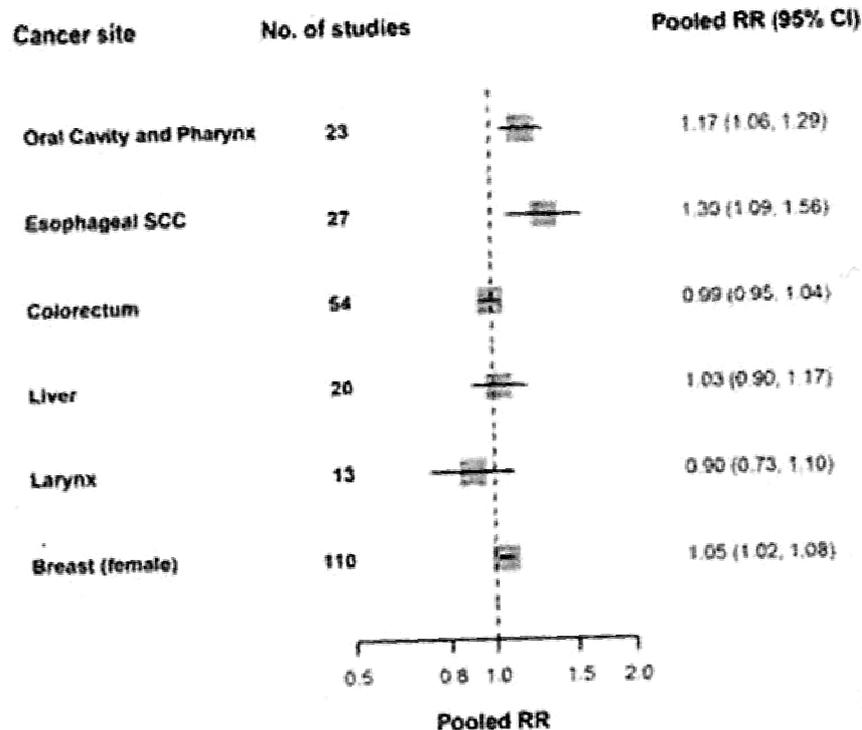


Figure 37 : Risque relatif de cancers chez 92.000hommes et femmes consommant 12.5g d'alcool par jour (98)

### 2.12.1 Mécanismes

Le principal mécanisme de cancérogenèse est la production d'un métabolite de l'éthanol, l'acétaldéhyde qui est génotoxique.

Certains mécanismes sont spécifiques :

- l'acétaldéhyde des boissons alcoolisées, ou produit par les bactéries présentes localement, exerce son effet mutagène en contact avec les muqueuses des voies aérodigestives supérieures (VADS) : bouche, pharynx, larynx et œsophage ;
- l'éthanol augmente la perméabilité des muqueuses des VADS aux cancérogènes, (->synergie alcool-tabac pour les cancers des VADS)
- la consommation d'alcool peut augmenter les taux d'hormones stéroïdes circulantes (œstrogènes, androgènes) et agir sur les récepteurs hormonaux (cas du cancer du sein) ;
- la consommation abusive et régulière d'alcool favorise le développement d'hépatite ou de cirrhose, favorable au développement du cancer du foie.

La consommation d'alcool produit également des radicaux libres, eux-aussi favorables à la cancérogénèse.

De plus, chez les grands consommateurs, on retrouve des déficits nutritionnels. Les déficits en folates et en vitamines sont favorables à la cancérogénèse.

Pour le cancer du rein, on observe une diminution du risque pour une consommation de moins de 30 g par jour. Ses effets sur la sensibilité à l'insuline et diurétique pourraient expliquer cette protection.

L'Institut national du cancer (INCa) a publié plusieurs rapports sur le lien entre cancer et consommation d'alcool :

- 2007 : Rapport Nacre et Inca : « Alcool et risques de cancer : état des lieux des données scientifiques et recommandations de santé publique » ; (99)
- 2009, l'INCa a rédigé les recommandations : « Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations » 2009 (100) dans le cadre du Programme National Nutrition Santé.
- 2015 et 2019: Un rapport d'expertise scientifique actualise le lien entre les facteurs nutritionnels (dont l'alcool) et les cancers. (101) (102) (103)

La consommation de boissons alcoolisées augmente le risque de cancers de façon linéaire.

L'augmentation est significative dès une consommation moyenne d'un verre par jour, quel que soit le type de boisson (vin, bière, spiritueux...), la consommation d'alcool est donc déconseillée. Le rapport incite les consommateurs à limiter les quantités et la fréquence de leur consommation.

Mais le rapport de 2009 va plus loin.

Toute consommation d'alcool est néfaste pour la santé. Il n'y a pas de dose minimale sans risque. Les effets positifs d'une consommation modérée d'alcool sont écartés. Toute consommation régulière d'alcool, même faible, est à risque.

L'augmentation du risque dépend de la dose consommée et non du type d'alcool. Une consommation raisonnable n'existe pas. Les modes de consommation, le contexte et les quantités sont des paramètres qui n'ont aucun intérêt.

On ne parle pas d'alcool et de santé. Seuls les effets de la consommation d'alcool sur le cancer sont pris en compte.

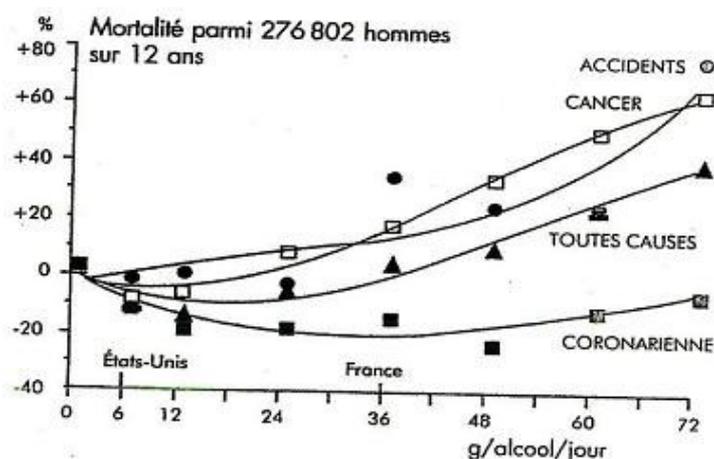
Face à l'accueil « mitigé » de ce document, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) rédige « Analyse des recommandations en matière de consommation d'alcool ». (104)

« Le risque de cancer est associé à une faible consommation d'alcool, sans effet seuil. En matière de prévention des cancers, l'INCa déconseille la consommation d'alcool mais ne prend pas en compte l'effet protecteur d'une faible consommation d'alcool sur la survenue de maladies cardiovasculaires. »

Le HCSP précise "qu'une recommandation nutritionnelle à visée de santé publique ne peut être basée sur une morbi-mortalité spécifique, en l'occurrence le cancer, mais doit prendre en compte l'ensemble des effets et impacts potentiels".

Le rapport conseille de compléter l'information sur des repères de consommation, en précisant le risque de cancer associé à toute consommation sans modifier les recommandations actuelles.

Le Fond Mondial de Recherche contre le Cancer (FMRC) recommande d'éviter la consommation d'alcool pour la prévention des cancers. Cependant, il précise qu'en quantité modérée, cela peut avoir un effet bénéfique contre les maladies cardiovasculaires. (96) (103)



**Figure 38 : Relation entre consommation d'alcool et différentes mortalités (105)**

Les courbes en J montrent que l'effet de la consommation d'alcool sur la santé dépend de la dose (Figure 38). Pour une consommation journalière inférieure à 30 grammes, la mortalité toutes causes confondues est inférieure à celles des non buveurs ( $RR < 0$ ). Les consommateurs modérés ont une mortalité significativement plus basse que les abstinents et à fortiori, les grands consommateurs.

Un mode de vie sain et une alimentation équilibrée réduisent les effets néfastes. Les fruits et légumes apportent des vitamines et des antioxydants qui permettent d'annihiler les radicaux libres engendrés par l'alcool. Ces éléments participent à la prévention des cancers et à la bonne santé des individus.



**Figure 39 : Recommandations nutritionnelles pour la prévention des cancers (103)**

### 2.12.2 Tabac

23% des décès par cancers dus à l'alcool seraient liés à la consommation tabac.

Il renforcerait les effets de l'alcool. Leur association augmente considérablement les risques de cancers des voies aérodigestives supérieures. Le risque de développer un cancer de la cavité buccale serait multiplié par 45 chez les grands consommateurs de tabac et d'alcool. (106)

### 2.13 Recommandations de consommation

Les agences scientifiques et sanitaires doivent informer la population sur les risques associés à la consommation d'alcool. Ainsi, chaque individu connaît les risques qu'il prend pour sa santé.

En France, la première campagne de sensibilisation à la consommation d'alcool a été produite par le Comité français d'éducation pour la santé (CFES) en 1984 :

« *un verre ça va... 3 verres bonjour les dégâts* » (campagne CFES) (Figure 40)

La campagne mettait en avant les problèmes sociaux et comportementaux liés à l'ivresse.

En 1999, on parle de repères de consommation d'alcool. Les risques sanitaires à long terme sont évoqués.

« *Buvez-vous plus de 3 verres d'alcool par jour ?* » (campagne CFES).

« *À consommer avec modération* » n'étant pas assez explicite, les repères ont été introduits. Ils ont aussi rendu obligatoire le message :

« *L'abus d'alcool est dangereux pour la santé* » (Article L3323-4).

L'OMS n'a jamais donné de recommandation officielle. Le message était "moins c'est mieux". (107)

Les limites proposées par l'OMS (21 unités par semaine pour les hommes et 14 pour les femmes) (108) qui ont été considérées comme des repères officiels proviennent d'un questionnaire.

Ce questionnaire international : « QUESTIONNAIRE AUDIT » (*Alcohol Use Disorders Identification Test*) de l'OMS était une méthode pour le repérage des buveurs à risque (Figure 41) (109). Elle était proposée aux médecins généralistes pour aider les patients à réduire leur consommation d'alcool.



**Figure 40 : Un verre, ça va. Trois verres... Bonjour les dégâts ! (campagne CFES, 1984)**

En France, les seuils de consommation à risque sont :

- Pour une femme : + de 2 verres standards / jour ou 14 verres standards / semaine ;
- Pour un homme : + de 3 verres standards / jour ou 21 verres standards / semaine ;
- Et + de 4 verres standards par occasion (soirée, fête, repas).
- Et au moins un jour par semaine sans alcool.

Ces seuils représentent des maxima à ne pas dépasser.

Les experts préconisent des nouveaux repères à la baisse, en particulier en raison du risque de cancer qui avait été négligé dans les recommandations initiales.

Les repères de consommation à faible risque remplacent les seuils de consommation sans risque.

Les pouvoirs publics recommandent aux consommateurs d'alcool :

- de ne pas consommer plus de 10 verres standards par semaine et pas plus de 2 verres standards par jour ;
- d'avoir des jours dans la semaine sans consommation.

Il est recommandé de réduire la quantité totale d'alcool que l'on boit, de boire lentement, en mangeant et en alternant avec de l'eau.

Ces repères constituent une limite raisonnable en dessous duquel les risques sont faibles et acceptables par la population.

L'abstinence est vivement conseillée dans les cas suivants :

- grossesse ou allaitement ;
- conduite d'un véhicule ou d'une machine dangereuse ;
- de manipulation d'outils ou de machines (bricolage, etc.) ;
- consommation de certains médicaments;
- chez les mineurs ;
- antécédent d'alcool-dépendance ;
- certaines pathologies chroniques (épilepsie, pancréatite, hépatite C) ;
- pratique de sports à risque.

Les nouvelles recommandations ont aussi pour missions de mieux faire connaître les dommages liés à l'alcool, notamment en matière de cancer.



## QUESTIONNAIRE

# QUESTIONNAIRE AUDIT

(ALCOHOL USE DISORDERS TEST)

REPÉRAGE DES CONSOMMATIONS PROBLÉMATIQUES

Les dix questions qui suivent doivent être de préférence posées sans reformulation, et cotées selon les réponses spontanées des patients. En cas d'hésitation, proposer les modalités de réponses, en demandant de choisir « la réponse la plus proche de la réalité ».

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
1. À quelle fréquence consommez-vous de l'alcool ?	Jamais	Une fois par mois ou moins	2 à 4 fois par mois	2 à 3 fois par semaine	4 fois ou plus par semaine	
2. Combien de verre d'alcool consommez-vous un jour typique où vous buvez ?	1 ou 2	3 ou 4	5 ou 6	7 à 9	10 ou plus	
3. À quelle fréquence buvez-vous six verres ou plus en une même occasion ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
4. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous constaté que vous n'étiez plus capable de vous arrêter de boire une fois que vous aviez commencé ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
5. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence le fait d'avoir bu de l'alcool vous a-t-il empêché de faire ce qui était normalement attendu de vous ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
6. Au cours de l'année écoulée, à quelle fréquence, après une période de forte consommation, avez-vous dû boire de l'alcool dès le matin pour vous sentir en forme ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
7. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous eu un sentiment de culpabilité ou des remords après avoir bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	



## QUESTIONNAIRE AUDIT

Questions	Points					Score
	0	1	2	3	4	
8. Au cours de l'année écoulée, combien de fois avez-vous été incapable de vous rappeler ce qui s'était passé la soirée précédente parce que vous aviez bu ?	Jamais	Moins d'une fois par mois	Une fois par mois	Une fois par semaine	Tous les jours ou presque	
9. Vous êtes-vous blessé ou avez-vous blessé quelqu'un parce que vous aviez bu ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	
10. Un parent, un ami, un médecin ou autre soignant s'est-il inquiété de votre consommation d'alcool ou a-t-il suggéré que vous la réduisiez ?	Non		Oui, mais pas au cours de l'année écoulée		Oui, au cours de l'année	

TOTAL

### INTERPRÉTATIONS DU RÉSULTAT

- Un score supérieur ou égal à 7 chez l'homme et à 6 chez la femme est évocateur d'un mésusage actuel d'alcool

- Un score supérieur à 12 chez l'homme et chez la femme serait en faveur d'une dépendance à l'alcool

Société Française d'Alcoologie, 2015.

Point d'attention : Ce test a pour but de repérer les personnes présentant des troubles de l'usage d'alcool et n'est pas basé sur les repères de consommation qui visent eux à présenter un seuil de consommation d'alcool à moindre risque pour la santé. Pour en savoir plus, rendez-vous sur le site [alcool-info-service.fr](http://alcool-info-service.fr)

Figure 41 : Questionnaire AUDIT (110)

## 3 Le vin

### 3.1 Mortalité cardiovasculaire et alimentation

Dès 1960, le nutritionniste Ancel Keys émet l'hypothèse que la maladie coronarienne peut être liée à l'alimentation, on l'appelle « *diet-heart concept* ». L'étude *Seven Countries* (1958-1964) montre la relation entre l'incidence des maladies coronariennes et la consommation de lipides d'origines animales (riches en acides gras saturés) et de cholestérol. (111)

Deux groupes distincts sont apparus ; le premier (pays d'Europe du Nord (Pays-Bas, Finlande) et les Etats Unis)) avait une alimentation riche en graisses animales et une forte mortalité coronaire, le second (pays d'Europe du sud (Italie, Grèce ...) et le Japon)) avait une alimentation pauvre en graisses animales et une mortalité coronaire plus faible.

Plus on consomme d'acides gras d'origine animale, plus on a de risque de développer une maladie coronarienne (Figure 42).

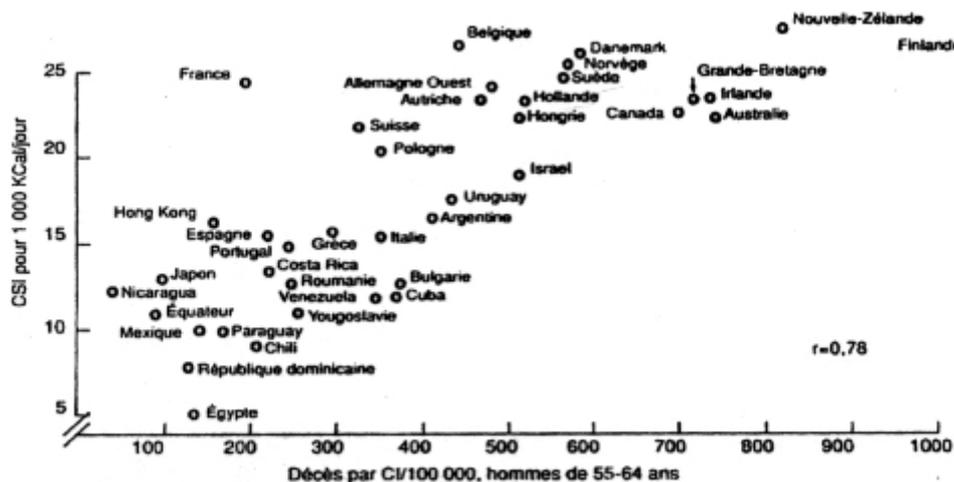


Figure 42 : Relation entre mortalité coronaire et graisses saturées et cholestérol de l'alimentation (112)

Des facteurs autres que l'apport en acides gras sont susceptibles de participer à cette observation. L'alimentation, les habitudes de consommation de boissons alcoolisées et d'autres mœurs des populations entrent en ligne de compte.

## 3.2 French paradox

En 1991, le Professeur Serge Renaud, chercheur à l'INSERM, met en évidence un lien entre consommation modérée de vin et baisse du risque de maladie cardiovasculaire. Le terme de "French Paradox" est employé après l'émission "Sixty Minutes" sur la chaîne américaine CBS. Cette expression désigne la contradiction entre la pratique alimentaire des français et notre santé. Il montre que la mortalité cardiovasculaire est relativement plus faible en France que chez ses voisins malgré des facteurs de risques semblables (tabac, cholestérol, hypertension artérielle, sédentarité) notamment un régime alimentaire trop riche en graisses saturées (Figure 43). Cette différence serait liée à la consommation modérée et régulière de vin et en particulier de vin rouge. Le vin, comme toutes boissons alcooliques, est composé d'éthanol qui a des bienfaits sur différentes maladies cardio-vasculaires, mais aussi des polyphénols, composés spécifiques du vin, qui renforceraient cet effet bénéfique (Figure 44). (113)

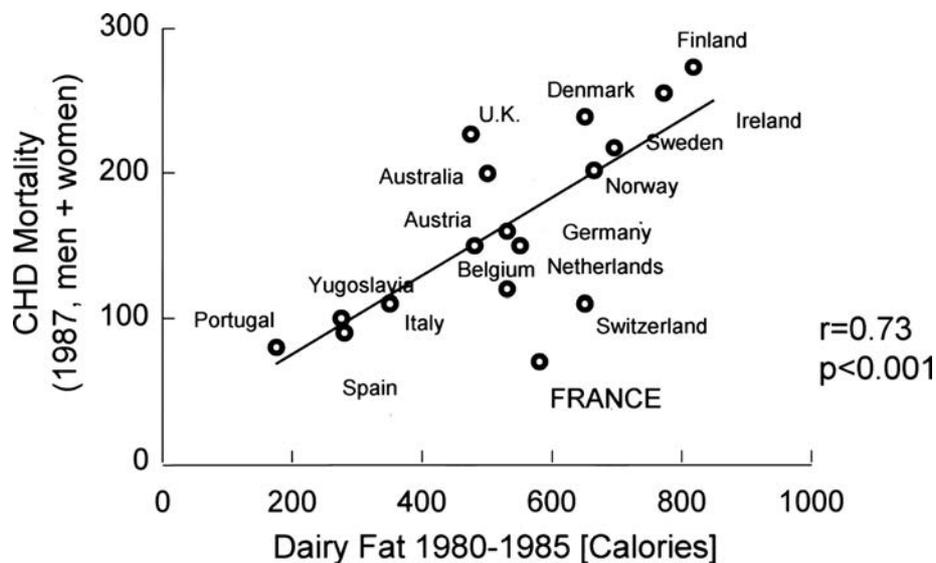


Figure 43 : Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de graisses (55)

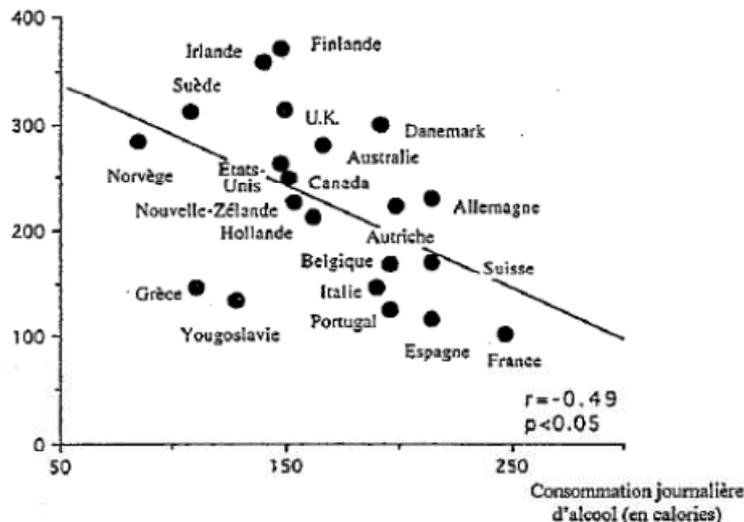


Figure 44 : Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation d'alcool (55)

### 3.3 Paradoxe méditerranéen

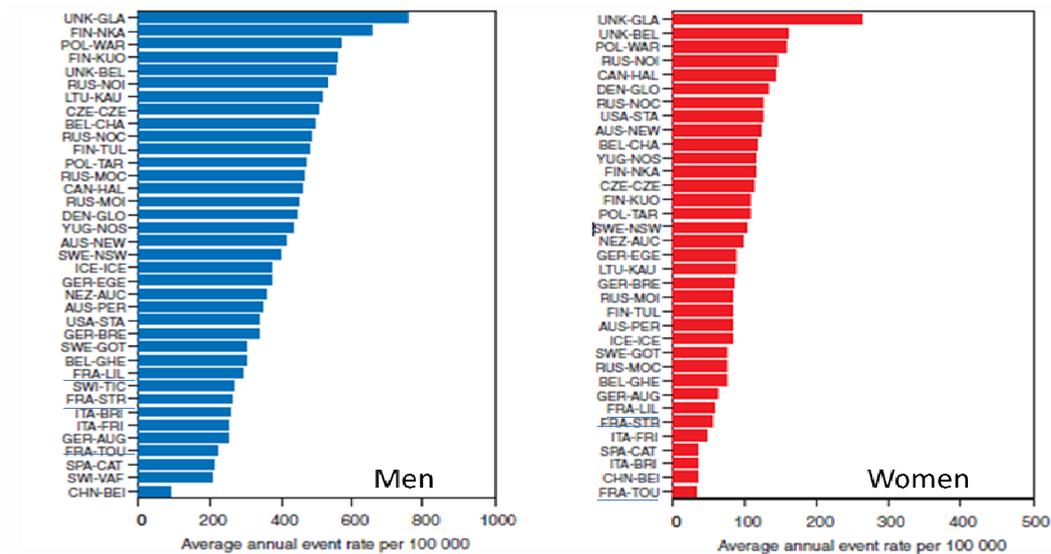
Dans les années 80, le projet WHO-MONICA (Monitoring of Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases) est la plus grande étude menée sur les cardiopathies, l'accident vasculaire cérébrale et les facteurs de risque (38 centres dans 21 pays). Il répertorie la fréquence des maladies cardio-vasculaires pendant 10 ans. Cette étude confirme la position particulière de la France dans la survenue des maladies coronaires. Mais les résultats relativisent le paradoxe français.

On observe des différences régionales : les maladies cardiovasculaires sont plus fréquentes dans la population du nord de l'Europe que dans celle du sud (Italie, Espagne, France) (Figure 45). Un gradient Nord-Sud apparaît. Les sites français présentent des taux comparables à ceux des sites voisins : Lille et Gand, Strasbourg et Forêt Noire, Toulouse et Barcelone (Figure 47). Ces différents sites présentent des habitudes alimentaires assez proches. Les taux les plus faibles étaient ceux de Toulouse et de Barcelone.

Toulouse a une incidence plus faible que les villes situées dans le Nord et dans le Nord-est. La boisson la plus consommée dans le nord de la France est la bière. Au sud, le vin est traditionnellement consommé. Les consommateurs de vin semblent avoir des comportements alimentaires plus sains. Ils ont souvent une meilleure hygiène de vie. La répartition de consommation se fait selon un gradient Nord-sud, comme le risque de maladie cardio-vasculaire. (114) (115)

L'environnement méditerranéen semble avoir une importance sur la maladie coronarienne.

Le paradoxe français serait-il un paradoxe méditerranéen ?



Figure

Figure 45 : Taux d'évènements coronaires dans les différents sites de l'étude MONICA (116)

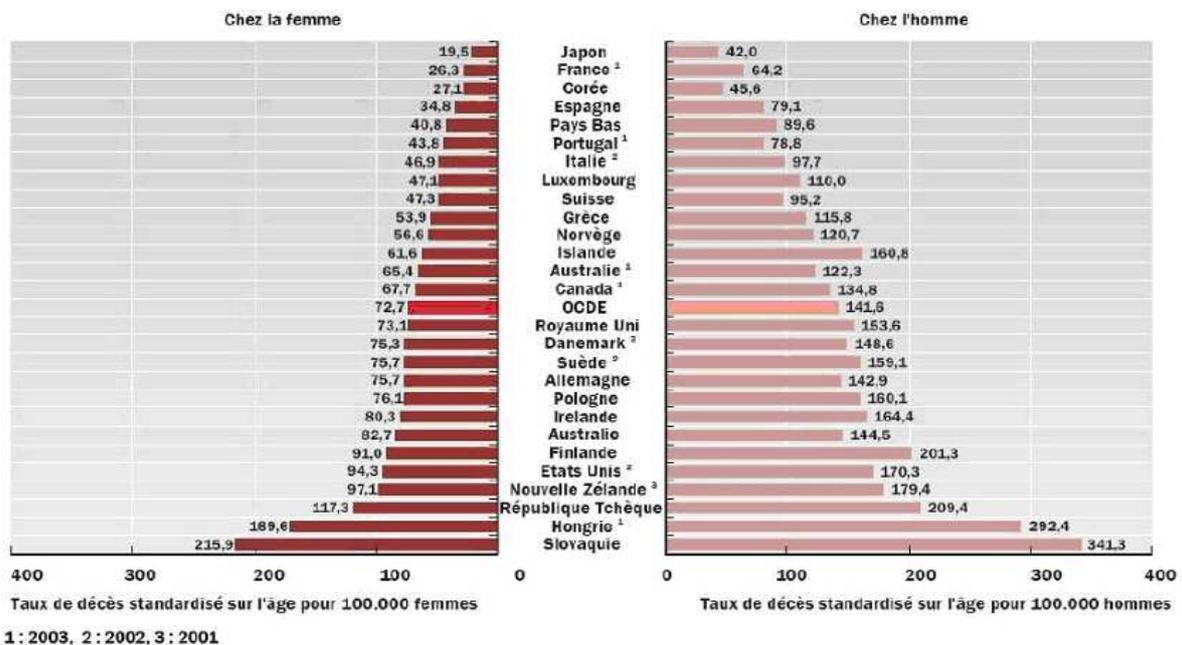
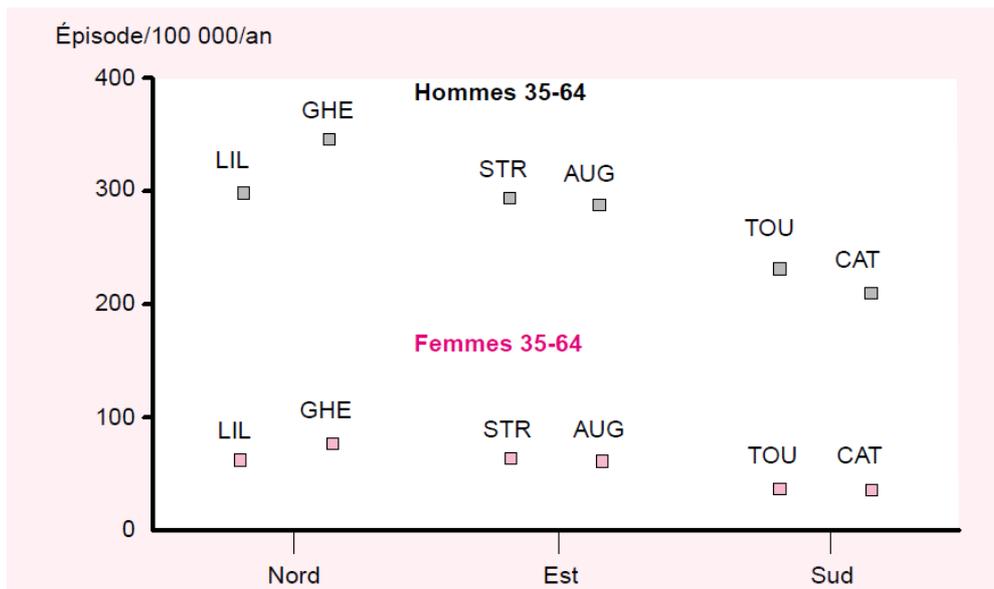


Figure 46 : Mortalité par cardiopathie ischémique en 2004 (117)



**Figure 47: Fréquence annuelle des épisodes coronaires dans les registres français et les registres européens de pays frontaliers entre 1985 et 1994 (118).** LIL :Lille ; STR :Strasbourg ; TOU : Toulouse ; GHE : Gand (Belgique) ; AUG : Ausbourg (Allemagne) ; CAT : Catalogne (Espagne)

### 3.4 Vin et mortalité cardiovasculaire

Les données épidémiologiques montrent qu’une consommation modérée et régulière (2 à 3 verres par jour) de vin rouge à un effet protecteur contre les maladies cardiovasculaires. Cette relation prend la forme d’une courbe en J (Figure 52, Figure 53). La mortalité chez les consommateurs modérés est inférieure à celle des abstinents et des buveurs excessifs. Le risque augmente ensuite avec la consommation. Une consommation journalière de 26g d’alcool par jour semble apportait une protection maximale.

L’existence et la robustesse de cette « courbe en J » a été montrées dans de nombreuses études épidémiologiques au fil des années. (47) (119) (120) (121)

En 2018, une étude montre à nouveau une « courbe en J » (Figure 48). La réduction de la mortalité cardiovasculaire atteint 26% chez les faibles consommateurs d’alcool (<4 verres/semaine) (RR=0.74) et 29% pour des consommations modérées (jusqu’à 14 verres/semaine pour les hommes) (RR=0.71). (122)

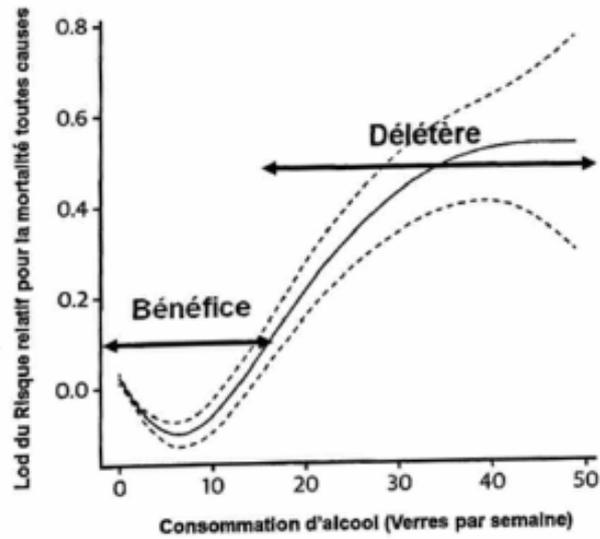


Figure 48: Risque relatif de mortalité cardiovasculaire en fonction de la consommation de vin (122)

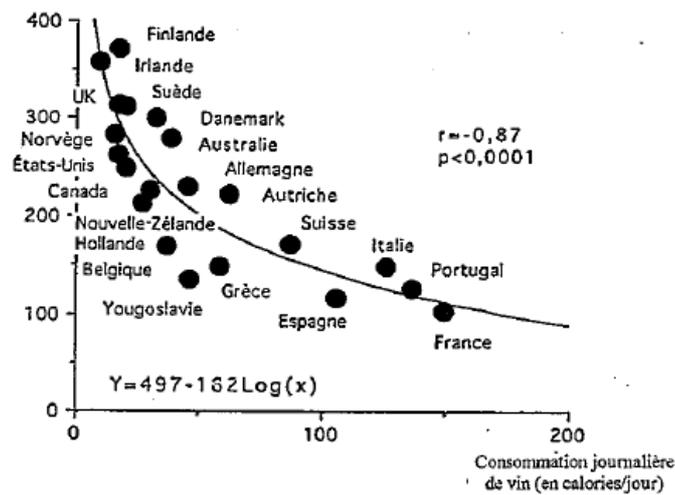
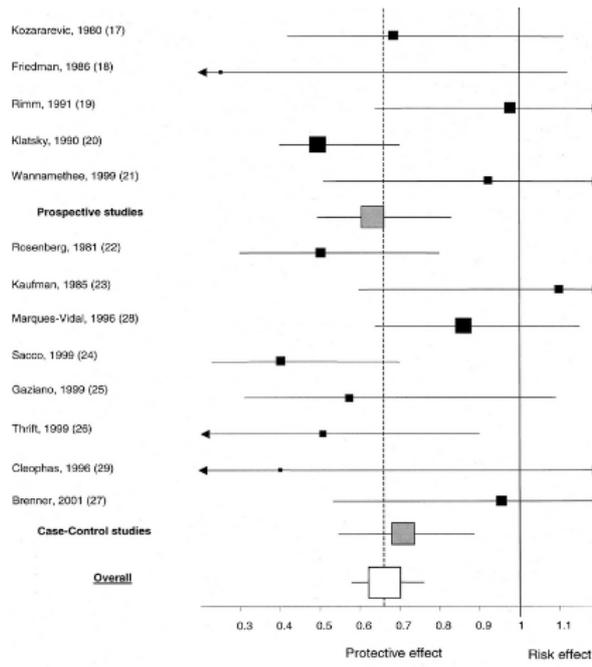


Figure 49: Relation entre la mortalité coronarienne et la consommation de vin (119)



**Figure 50: Risque relatif de maladies vasculaires chez les consommateurs de vin par rapport aux abstinents (210.000 individus) (123)**

### 3.5 Comparaison vin, bière et spiritueux

Toutes les données épidémiologiques montrent un effet protecteur des boissons alcoolisées sur les cardiopathies ischémiques.

Cependant les boissons alcoolisées existantes sont très variées. La bière contient 4.5%vol. d'alcool, les spiritueux, 40% vol. d'alcool. Ces deux boissons sont principalement consommées en dehors des repas. Le vin, qui contient 12.5% vol. d'alcool, est consommé au cours du repas. Le vin, au même titre que les autres boissons alcooliques, est composé d'éthanol qui a des bienfaits sur différentes maladies cardio-vasculaires, mais aussi des polyphénols qui ont un effet antioxydant qui renforcerait l'effet bénéfique sur la protection coronarienne.

Plusieurs études ont cherchées à distinguer les différents effets des alcools.

En 1979, St Léger (119) (124) a évalué la relation entre consommation de boissons alcoolisées et l'incidence des maladies coronaires. La relation négative entre consommation de vin et coronaropathie apparaît nettement. Elle est moins marquée pour les autres boissons alcoolisées. On retrouve une relation inverse entre consommation de vin et mortalité coronaire. Au contraire, la consommation de bière augmente la mortalité. Cette publication montre aussi que la consommation de

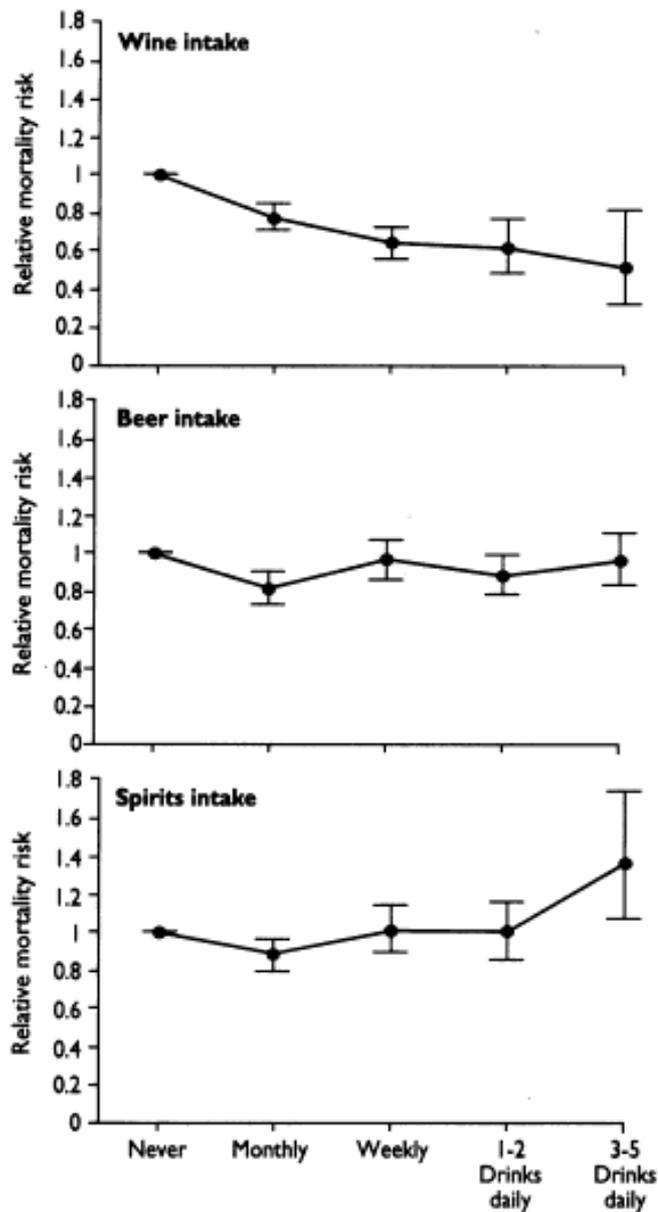
graisses saturées augmente la mortalité coronaire alors que la consommation de graisses mono- et polyinsaturées tend à la diminuer. Ces résultats ont par la suite été confirmés. (125) (126)

En 1995, le Docteur Gronbaek a évalué la consommation de vin, de bière et de spiritueux. Il montre que les consommateurs modérés de vin présentent des risques de mortalité de toutes causes plus faibles que les consommateurs de bière et de spiritueux (figure 51). Pour le vin, le risque relatif d'accident ischémiques cardiaques et cérébraux et de mortalité diminue progressivement avec la quantité consommée. (127)

Les données montrent clairement que les sujets buvant 3 à 5 verres de vin par jour présentent 50 % de risque en moins de développer une maladie cadio-vasculaire par rapport à ceux qui déclarent ne jamais boire. (128)

Chez les buveurs de bière, il n'y a pas de modification du risque.

Chez les consommateurs de spiritueux, l'augmentation du risque est très nette pour une consommation de 3 à 5 verres par jour.



**Figure 51 : Risque relatif de mortalité en fonction de la consommation de vin, bière et spiritueux (26)**

En 1999, l'étude de Nancy confirme que seuls les buveurs modérés de vin (jusqu'à 54 g/jour d'alcool) avaient une réduction de la mortalité toute causes. La relation entre consommation d'alcool et mortalité suit encore une fois une courbe en J (figure 52). La mortalité diminue jusqu'à trois verres par jour (RR=0.7). Au-delà de 7 verres/jour, la mortalité augmente par rapport aux abstinents. Elle démontre également que les buveurs modérés de vin et de bière avaient une réduction de la mortalité cardiovasculaire. (129)

La relation en forme de J entre la consommation d'alcool et les maladies cardiovasculaires est influencée par l'âge, le sexe, la consommation d'alcool et le type d'alcool. (39) (130)

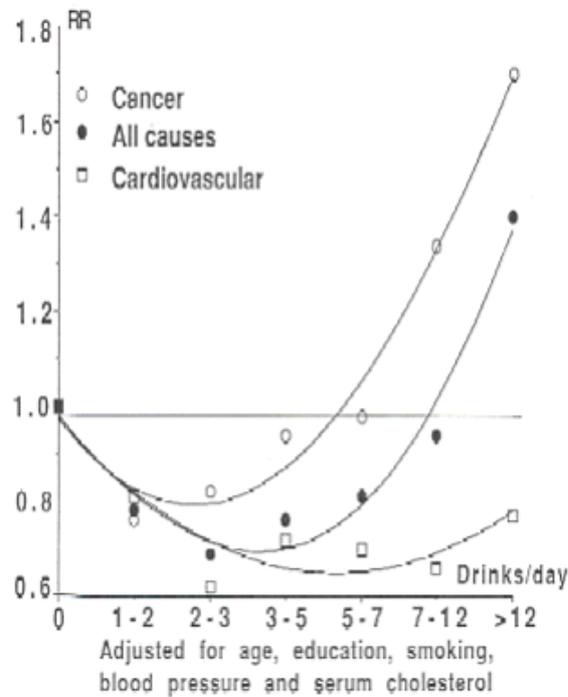


Figure 52: Impact de la consommation de vin sur le risque de mortalité (129)

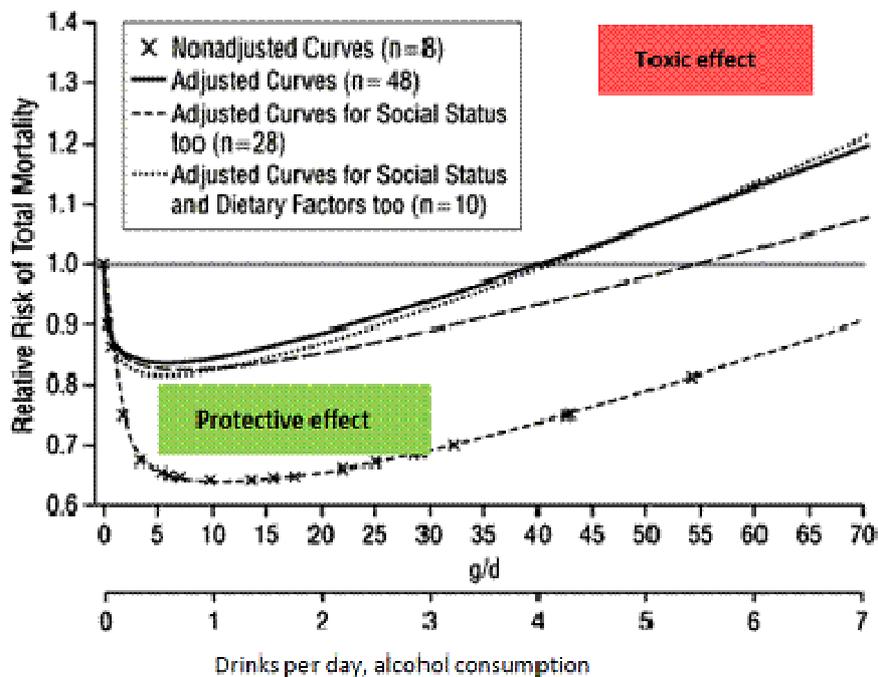
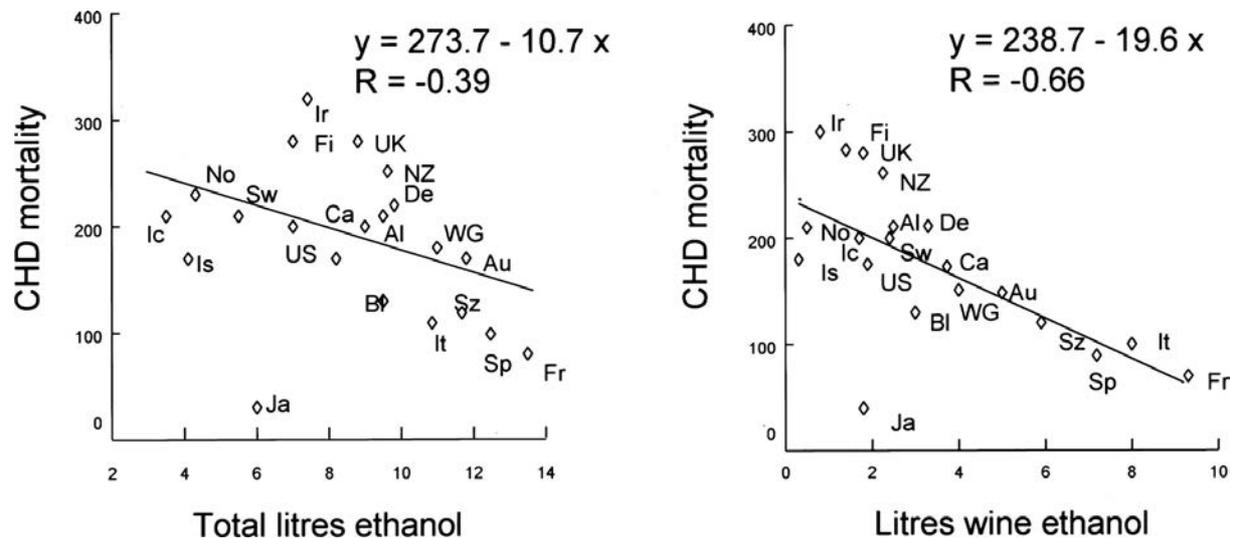


Figure 53: Analyse épidémiologique entre consommation de vin et risque de mortalité (47)

En 2003, Klatsky (131), à son tour, montre la relation entre maladie des coronaires et consommation de boissons alcoolisées. La quantité d'alcool consommée était inversement corrélée au risque. La consommation de vin était liée à un risque de mortalité plus faible, en particulier pour les maladies coronariennes. Les modes de consommation et les effets spécifiques du vin semblent être impliqués (Figure 54).



**Figure 54: Relation entre la mortalité coronaire et consommation d'alcool ou de vin dans différents pays (132)** Al, Australia; Au, Austria; Bl, Belgium; Ca, Canada; De, Denmark; Fi, Finland; Fr, France; Ic, Iceland; Ir, Ireland; Is, Israel; It, Italy; Ja, Japan; No, Norway; NZ, New Zealand; Sp, Spain; Sw, Sweden; Sz, Switzerland; US, USA; WG, West Germany.

D'autres publications montrent que le vin est plus étroitement lié à la mortalité coronarienne que l'apport d'éthanol. (123)

La consommation de vin entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire, des effets vasodilatateurs et des effets sur les lipoprotéines plasmatiques. (113) (133) (134) (135) (136)

### 3.6 Vin et alimentation

Le paradoxe français est aussi lié à l'alimentation riche en fruits et légumes. Cependant, la Grèce et l'Italie en consomment plus et pourtant ces deux pays présentent un taux de mortalité coronarienne plus élevé. La consommation de vin en France peut expliquer cette différence. (Figure 49) (132)

Régime (g/L)	Lille	Strasbourg	Toulouse
Légumes	212	217	306
Fruits	160	149	238
Pain	152	164	225
Fromage	42	34	51
Beurre	20	22	13
Graisses végétales	15	16	20
Vin	267	286	383

**Tableau 6 : Habitudes alimentaires dans trois centres MONICA français (137)**

A Toulouse, la consommation de fruits et légumes, de pain, de fromage et de graisses végétales est plus importante que dans les autres sites. On utilise moins de beurre. On consomme également davantage de vin. Les habitudes alimentaires sont proches du régime méditerranéen. (138)

La graisse d'oie et de canard remplace l'huile d'olive. Ces graisses animales, riches en acide oléique, sont plus proches de l'huile d'olive que du beurre.

Le taux de mortalité coronarienne est plus faible à Toulouse que dans les deux autres sites de l'étude.

Les effets bénéfiques sur la santé d'une consommation raisonnée de vin rouge sont dus à un ensemble de paramètres alimentaires et diététiques.

Le vin est un aliment du régime méditerranéen qui est une source importante de composés phénoliques divers. (139) Il est le mélange d'alcool, aux effets délétères et de polyphénols aux effets bénéfiques, ce qui le différencie des autres boissons alcoolisées.

Le vin présente un effet protecteur supérieur aux autres boissons sur le risque cardio-vasculaire. La synergie d'action entre l'alcool et les polyphénols peut expliquer cette différence. La consommation de composés phénoliques antioxydants (flavonoïdes et non-flavonoïdes) est liée à la diminution du risque de maladies cardio-vasculaires.

En France, le vin est traditionnellement consommé de façon modérée et responsable, à la maison et au cours d'un repas. Il fait partie intégrante de

l'alimentation et d'un mode de vie. Ce comportement alimentaire influe sur sa toxicité.

Consommer modérément et régulièrement au moment des repas participe à une nutrition préventive comme le modèle méditerranéen. Ces modes de vie favorisent un bon état de santé à condition bien sûr d'éviter les excès. (140)

La consommation de vin est bénéfique si la consommation est modérée et régulière. Les bénéfices ne s'observent que lorsque la consommation est répartie sur toute la semaine. Une même quantité d'alcool, ingérée sur un ou deux jours est clairement délétère.

La consommation au cours des repas assure régularité et modération. L'alcool est mieux assimilé ce qui limite les pics d'alcoolémie. Une synergie entre les composés du vin et l'alimentation se produit, ce qui renforce l'efficacité de chacun d'entre eux. (141).

Ces consommateurs ont majoritairement un mode de vie sain. Leur alimentation est riches en fruits et légumes, ils fument peu et ont une activité physique importante. Ces facteurs sont favorables à une bonne santé cardio-vasculaire. Ils prennent également plus de temps pour manger et apprécient davantage leur repas.

### **3.7 Le régime méditerranéen**

Ancel Keys évoquait déjà le concept de régime méditerranéen et ses vertus sur le système cardio-vasculaire. (111) Les personnes du pourtour méditerranéen ont les plus faibles taux de maladies et la plus grande espérance de vie. (105) (142)

Les antioxydants de l'alimentation sont responsables des bienfaits sur la santé. Le vin améliore l'absorption des polyphénols et des vitamines.

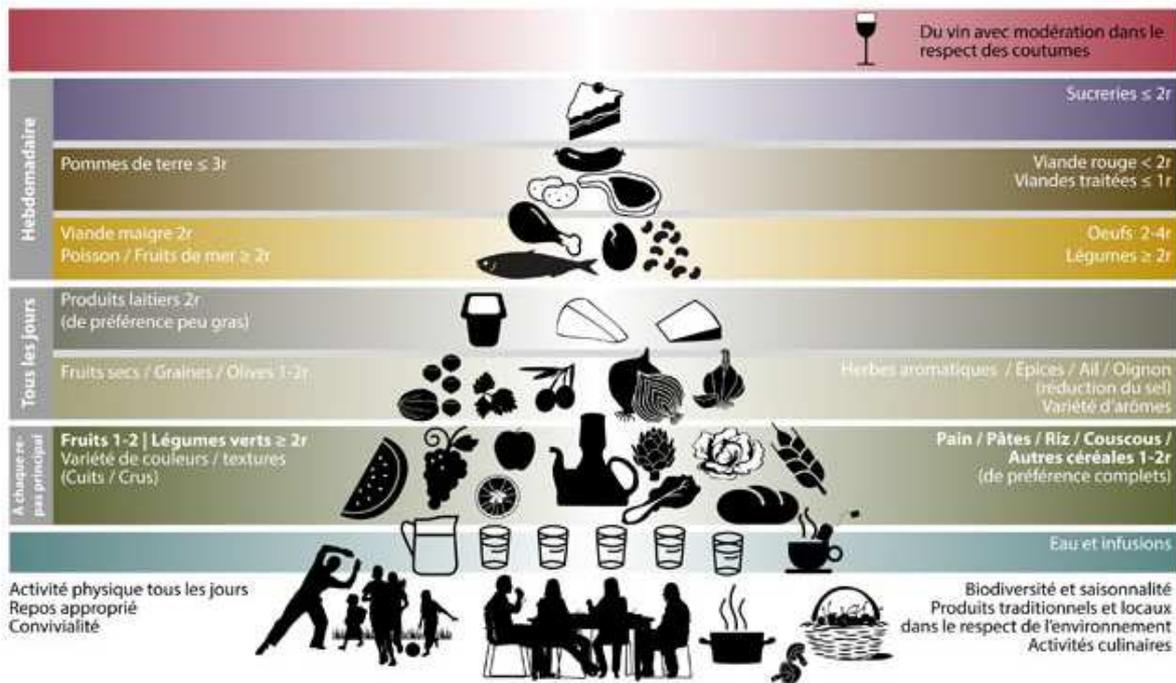
En 1999, l'étude de Lyon (*Lyon Diet Study*) confirme les effets de la diète méditerranéenne. Le risque de décès cardio-vasculaire chez les patients, avec un antécédent d'infarctus, qui avaient suivi un régime méditerranéen, était 73% plus faible. Les angoris, les embolies pulmonaires et les infarctus étaient également plus faible dans ce groupe.

La diète méditerranéenne a été inscrite en 2013 sur la Liste représentative du patrimoine culturel immatériel de l'humanité. (143)

Le régime méditerranéen désigne un ensemble de connaissances, de traditions et de rituels. Cela concerne les cultures, les récoltes, les cueillettes et la cuisson. La façon de partager la table et de consommer les aliments sont l'identité culturelle. Ces comportements alimentaires sont favorables à une bonne santé cardio-vasculaire. Il est inspiré par des traditions alimentaires crétoises. (105) (144) (145) (146)

Ce régime comprend:

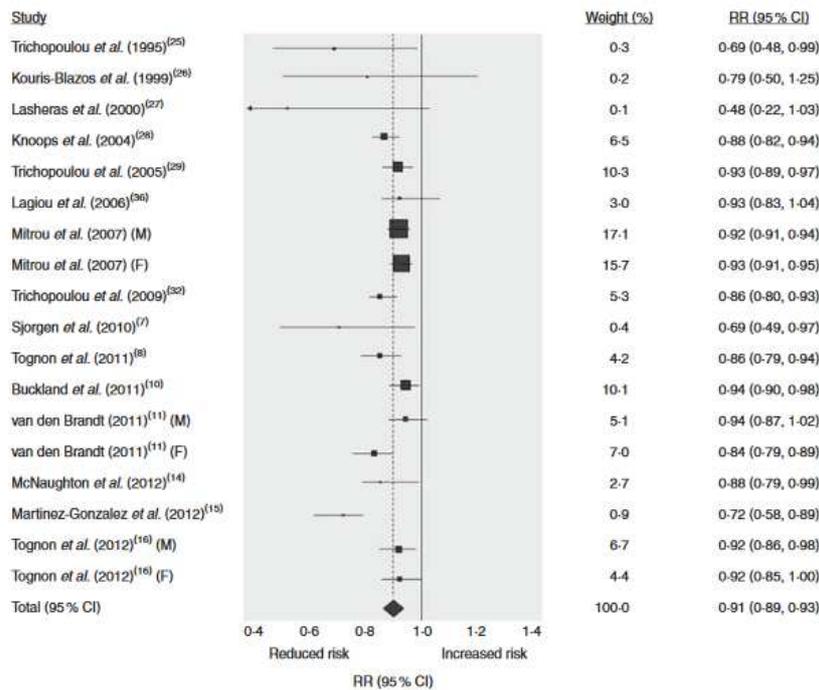
- consommation abondante et quotidienne de fruits, fruits secs, légumes et légumineuses,
- consommation abondante et quotidienne de céréales,
- l'huile d'olive est la principale source de graisse,
- l'eau est primordiale, 2 litres par jour, le vin est consommé modérément,
- consommation abondante d'ail, d'épices et d'aromates,
- consommation diversifiée et modérée de produits laitiers : yaourts, lait de vache, de chèvre, fromage,
- consommation de poissons plusieurs fois par semaines,
- consommation d'œufs, de poulet quelques fois par semaine,
- consommation de viande rouge et graisses animales limitée à quelques fois par mois.



**Figure 55: Pyramide de la diète méditerranéenne (Fundacion dieta mediterranea)**

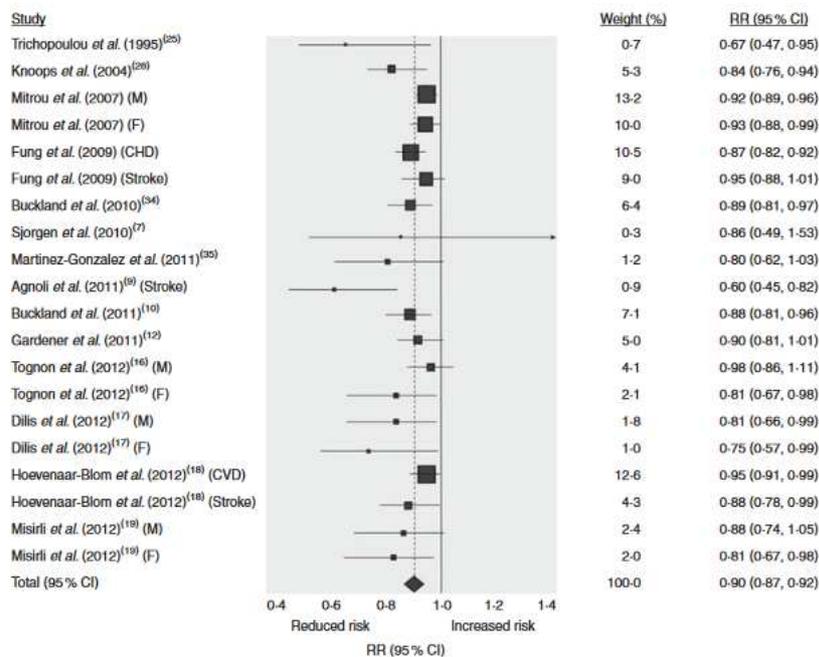
Les fruits et légumes sont riches en vitamines, minéraux, polyphénols et fibres. Plus de la moitié des adultes consomment moins de 5 fruits et légumes par jour. Parmi eux, un tiers en mangent moins de 3,5 portions malgré la recommandation : consommer au moins 5 fruits et légumes chaque jour.

La consommation de légumes, de fruits, de fibres, de poissons et la pratique d'activités physiques quotidiennes ont un effet protecteur contre les pathologies. Ces éléments sont associés à une meilleure santé et prolongent la durée de la vie (Figure 56). Une telle alimentation protège contre les maladies cardio-vasculaires (Figure 57). Elle contribue également à la réduction du surpoids, de l'obésité et de la survenue de cancers (Figure 58). (147) (148) (149) Au contraire, un régime riche en sucres et graisses animales, l'excès d'alcool, le tabagisme et la sédentarité favorise la survenue de maladies cardio-vasculaires, de diabète, d'obésité et de cancers.



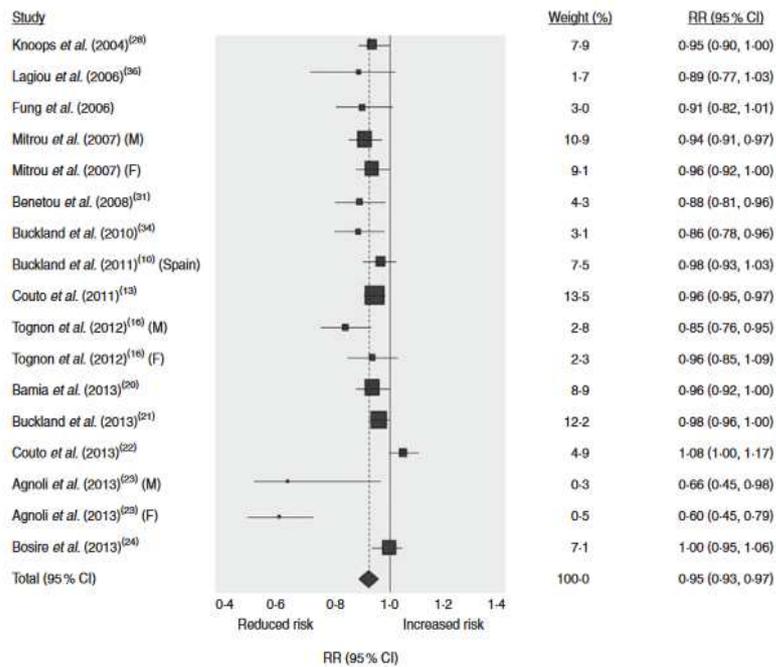
**Fig. 1** Forest plot for updated meta-analysis on greater adherence score to the Mediterranean diet (2-point increase) and overall mortality risk. Plotted are the relative risk (RR; represented by ■, with the symbol size proportional to the weight in meta-analysis) and the 95 % confidence interval (represented by horizontal bars), with the summary measure (represented by - - - - and ◆, with the associated 95 % confidence interval indicated by the symbol width) and the line of no effect (—)

**Figure 56: Etudes épidémiologiques sur la relation entre régime méditerranéen et mortalité toutes causes (150)**



**Fig. 2** Forest plot for updated meta-analysis on greater adherence score to the Mediterranean diet (2-point increase) and cardiovascular incidence and/or mortality risk. Plotted are the relative risk (RR; represented by ■, with the symbol size proportional to the weight in meta-analysis) and the 95 % confidence interval (represented by horizontal bars), with the summary measure (represented by - - - - and ◆, with the associated 95 % confidence interval indicated by the symbol width) and the line of no effect (—)

**Figure 57: Etudes épidémiologiques sur la relation entre régime méditerranéen et risque cardiovasculaire (150)**



**Fig. 3** Forest plot for updated meta-analysis on greater adherence score to the Mediterranean diet (2-point increase) and cancer incidence and/or mortality risk. Plotted are the relative risk (RR; represented by ■, with the symbol size proportional to the weight in meta-analysis) and the 95 % confidence interval (represented by horizontal bars), with the summary measure (represented by ---- and ◆, with the associated 95 % confidence interval indicated by the symbol width) and the line of no effect (—)

### Figure 58 : Etudes épidémiologiques sur la relation entre régime méditerranéen et risque de cancer (150)

Les aliments de la diète méditerranéenne agissent eux aussi en synergie, leurs actions expliquent les taux relativement faibles des maladies ischémiques dans les pays du pourtour méditerranéen. Le vin, élément de l'alimentation méditerranéenne, joue un rôle essentiel dans la diminution des accidents cardiovasculaires chez les populations ayant une alimentation équilibrée. Cette alimentation constitue un apport important de polyphénols. In vitro, certains présentent des propriétés biologiques remarquables.

La protection supérieure du vin ne s'observe que pour des consommations modérées. Au-delà, l'alcool produit à son tour des radicaux libres et crée alors un stress oxydatif dans l'organisme.

L'importance d'avoir des défenses antiradicalaires et antioxydantes d'origine nutritionnelle pour se défendre contre la toxicité de l'alcool est primordiale. Les boissons alcoolisées qui contiennent des substances antioxydantes sont certainement moins toxiques que celles qui n'en possèdent pas.

Les résultats des études épidémiologiques sur les effets cardioprotecteurs de la consommation de vin sont semblables à ceux obtenus sur les effets des polyphénols, notamment les flavonoïdes, sur les maladies cardiovasculaires.

### **3.8 Effets antioxydants des polyphénols du vin rouge**

Le vin rouge est une source importante d'antioxydants. (151) (152) Les polyphénols sont nombreux et variés. Dans une bouteille de vin, on retrouve jusqu'à 200 polyphénols soit 4g. Le vin rouge permet d'augmenter le taux d'antioxydants dans la circulation sanguine (153) (154). L'ingestion de vin rouge est associée à une augmentation de la capacité antioxydante du plasma. (155). Elle augmente de 18% une heure après l'ingestion de 300ml de vin rouge. Cet élément est important dans la protection cardiovasculaire.

La consommation de polyphénols montre une prévention sur certaines pathologies comme l'athérosclérose, le diabète, ou l'hypertension. L'association de polyphénols et d'éthanol montrent une synergie d'action. (156) (157)

Les résultats de ces études suggèrent que la consommation de flavonoïdes est un des éléments les plus fortement associés à la diminution de la mortalité et notamment la mortalité cardiovasculaires. (158)

#### **3.8.1 Inhibition de l'oxydation des lipoprotéines de basses densités**

Les polyphénols tels que la myricétine, la quercétine, l'acide tannique et l'acide ellagique ont la capacité d'inhiber les processus de peroxydation lipidique. Ils inhibent l'oxydation des LDL. (159)

La modification des LDL par les radicaux libres joue un rôle important dans la pathogénie de l'athérosclérose. (160)

Les LDL modifiées interviennent dans la formation des cellules spumeuses. Les LDL oxydées favorisent l'adhésion des monocytes circulants aux cellules endothéliales. Ils inhibent la sortie des macrophages de l'intima qui en s'accumulant se gorgent de LDL. Des brèches dans la paroi vasculaires lysent les cellules endothéliales. Des radicaux libres sont alors libérés et peuvent oxyder d'autres LDL.

Des études *in vivo* prouvent que l'oxydation des LDL est réduite après la consommation de vin rouge. Cette protection semble meilleure qu'avec les antioxydants naturels comme la vitamine E. (161) Les catéchines pourraient apporter la meilleure protection. (160)

L'inhibition de l'oxydation des LDL et la réduction de l'oxydation par les polyphénols limitent le développement de la maladie athéromateuse.

Les paramètres lipidiques sont aussi améliorés par la consommation de vin rouge. Le rapport entre le taux de HDL et le taux de LDL est modifié ; les HDL augmentent, les LDL diminuent.

Les HDL, facteurs protecteurs contre l'athérogénèse, réduisent le risque de développer une maladie cardiaque. Elles transportent le cholestérol des tissus vers le foie. Le LDL, la forme la plus dangereuse, circule dans le flux sanguin et se fixe facilement aux parois des vaisseaux. Il favorise l'athérosclérose.

### **3.8.2 Action sur les plaquettes**

La consommation de vin rouge entraîne une diminution de l'agrégation plaquettaire. Les flavonoïdes, comme la quercétine, favorisent cette inhibition. (162)

Les flavonoïdes inhibent les cyclooxygénases et la formation des précurseurs du Thromboxane TXA, agent pro-agrégant. Cette action, analogue à l'aspirine, réduit la tendance thrombotique.

Les flavonoïdes inhibent la formation de certains médiateurs pro-inflammatoires. Ils agissent sur l'activité de la phospholipase 2 et des lipooxygénases (163). Ils réduisent ainsi la production d'acides gras peroxydés susceptibles d'activer la fonction plaquettaire.

Le vin pourrait avoir un effet du vin sur la synthèse de l'Endothéline 1(ET-1), peptide vasoconstricteur. Sa synthèse intervient dans le développement des maladies vasculaires et l'athérosclérose. Le vin rouge, grâce aux polyphénols, diminue la synthèse d'ET-1 en supprimant la transcription du gène ET-1. (164)

Le vin réduirait donc la formation de TXA<sub>2</sub>, vasoconstricteur, et stimulerait la synthèse d'oxyde nitrique, vasodilatateur, dans la cellule endothéliale. (165)

### 3.8.3 Resvératrol

Le resvératrol possède des propriétés biologiques puissantes mais reste un constituant mineur du vin. Sa biodisponibilité est également assez faible. (166) (167) (168)

Mais il a des effets bénéfiques sur les maladies cardiovasculaires par (169):

- inhibition de l'agrégation plaquettaire, il agit sur la production du thromboxane, (170)
- effet pro-apoptotique sur les plaquettes, (171)
- vasorelaxation, il stimule la production de monoxyde d'azote, (172)
- effets antiprolifératifs contre les cellules musculaires lisses vasculaires, (173)
- action anti-inflammatoire, il inhibe l'activité et l'expression des cyclo-oxygénases 2, (174) (175)
- diminue l'expression du facteur tissulaire qui est impliqué dans la modulation de l'activité pro-coagulante des cellules endothéliales activées. (176)

Le resvératrol permettrait également de ralentir le vieillissement grâce à son activité antioxydante puissante. Les peroxydations cellulaires contribuent au vieillissement. Le renouvellement cellulaire et la fluidité membranaire diminuent.

### 3.8.4 La quercétine

La quercétine, et plus généralement les flavonols, ont de nombreux effets protecteurs.

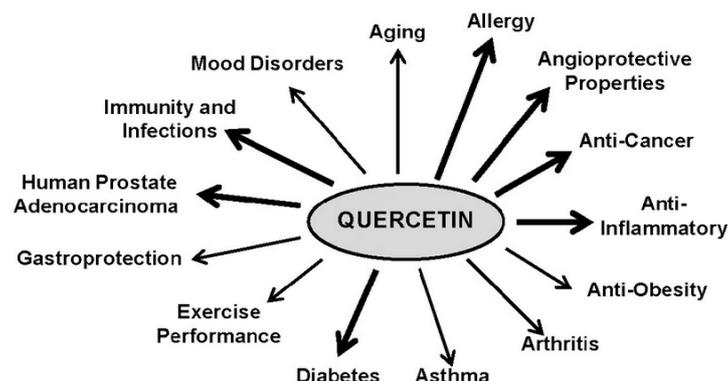


Figure 59: Principales applications thérapeutiques de la quercétine (177)

La figure 59 montre les différentes utilisations de la quercétine ; les flèches épaisses représentent les potentiels bénéfiques chez l'homme.

En raison de sa structure chimique de base, la caractéristique la plus évidente de la quercétine est sa forte activité antioxydante qui lui permet d'empêcher les radicaux libres de former des radicaux phénoxy.

Les différentes propriétés de la quercétine sont :

- Antioxydantes : Les nombreux effets protecteurs des flavonols et des flavonoïdes sont majoritairement attribués à leur capacité antioxydante
- Cardio-vasculaires : Les activités antioxydantes et anti - inflammatoires jouent un rôle important dans les effets protecteurs contre les maladies cardiovasculaires. La quercétine entraînerait une diminution de la pression artérielle, inhiberait l'agrégation des plaquettes sanguines et diminuerait le taux de LDL. (178) (179)
- anticancéreuses avec des activités antiprolifératives, anti-angiogéniques et pro-apoptotiques : les flavonols ont un effet inhibiteur sur la croissance des cellules malignes grâce à leurs activités sur trois protéines kinases majeures, impliquées dans la régulation du cycle cellulaire : la protéine kinase C, l'epidermal growth factor receptor (EGFR) et la focal adhesion kinase (FAK). (180)

La quercétine est utilisée comme supplément nutritionnel grâce à ses propriétés antioxydantes, antiallergiques et anti-inflammatoires. (181)

### **3.8.5 Les proanthocyanidines**

Comme pour la quercétine, les propriétés antioxydantes des flavonoïdes sont responsables de la majorité de leurs effets bénéfiques.

Les propriétés des proanthocyanidines sont :

- antioxydantes :
  - augmentation de l'activité antioxydantes,
  - destruction des radicaux libres,

- cardio-vasculaires :
  - inhibition de l'oxydation des LDL,
  - diminution de la concentration de triglycérides,
  - augmentation de la production de NO et donc,
  - diminution de la pression sanguine, (182)
- anti-inflammatoires :
  - diminution de la réponse allergique,
- anti-cancers :
  - activité antiprolifératives,
  - activité pro-apoptotiques, (183)
- neuroprotectrices :
  - inhibition de l'agrégation de protéines amyloïdogènes qui ont un rôle important dans de nombreuses maladies neurologiques. (183)

Il est difficile de démontrer les actions biologiques des polyphénols in vivo que nous observons in vitro. Mais les données épidémiologiques vont dans ce sens.

Les effets néfastes de l'éthanol sont ainsi minimisés dans le vin. Ils sont neutralisés par les effets antioxydants des polyphénols (184) et l'action bénéfique de ces molécules semble même être augmentée par l'alcool.

Les antioxydants permettent de lutter contre les radicaux libres. Ces déchets du métabolisme altèrent les cellules et provoquent la sénescence ainsi qu'un certain nombre de maladies (cancer, Parkinson, Alzheimer, diabète etc...).

Les antioxydants sont extrêmement importants dans les processus vitaux. Le vieillissement cellulaire est directement lié à la présence de radicaux libres, oxygénés ou non, qui possèdent des électrons libres chimiquement très réactifs. Le mécanisme d'action des antioxydants est alors de capter ces radicaux libres et de stabiliser les électrons libres en les neutralisant.

### 3.8.6 Les effets des polyphénols du vin

	Diminution de l'oxydation des LDL	Diminution de l'agrégation plaquettaire	Piégeurs de radicaux libres	Renforcement de l'endothélium	Vasodilatation
Flavonols dont la quercétine	++	+	+		+
Anthocyanes			++		
Catéchines	+++		++	+	+
Procyanidines	+		+	+++	+
Resvératrol	+++	+	+		+

**Tableau 7: Les effets des polyphénols du vin**<sup>(163)(165)(169)(177) (182)(183)(184) (185)(192)</sup>

### 3.8.7 Le caractère antioxydant

Les phénomènes d'oxydoréduction sont au centre des mécanismes biologiques. Leurs dérèglements s'accompagnent de nombreuses situations pathologiques.

Un radical libre est une espèce chimique, neutre ou chargée, dont la couche périphérique contient un atome non couplé. L'électron célibataire confère au radical une instabilité qui l'oblige à réagir très fortement avec d'autres molécules. Afin de revenir à un état stable, cette molécule prend ou donne un électron à une autre molécule. Elle devient à son tour une espèce radicalaire, elle-même à la recherche d'un électron stabilisateur déclenchant ainsi une réaction en chaîne. (185)

Ces réactions sont dévastatrices lorsque les systèmes antioxydants sont débordés. Ils se créent alors des lésions à l'origine d'inflammation, de l'athérosclérose ou de cancers.

Les composés phénoliques sont composés d'un noyau phénolique portant un ou plusieurs groupements hydroxyles. L'activité antioxydante dépend de :

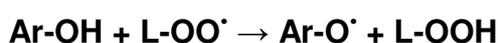
- le caractère acide de la fonction phénol,

- la possibilité d'établir des doubles liaisons,
- la susceptibilité du noyau benzénique aux réactions de substitutions électrophiles.

Ces molécules possèdent une aptitude à se combiner avec des molécules nucléophiles ou à participer à des réactions d'oxydoréduction.

Les fonctions phénol (Ar -OH) sont capables de neutraliser les radicaux peroxydes L-OO• qui proviennent de la dégradation des lipides (L) par le stress oxydatif.

Le système antioxydant physiologique piège ces radicaux sous forme d'hydroperoxydes L-OOH. Le radical Ar-O• ainsi formé est plus stable et moins réactif :



Dans la phase d'initiation de l'oxydation, les polyphénols préviennent la formation de radicaux en agissant comme chélateurs des métaux de transitions (fer, cuivre) dans les complexes, ces métaux étant de puissants catalyseurs.

Puis dans la phase de propagation, ils piègent les radicaux libres et cassent la chaîne de réaction.

Les polyphénols combattent les « espèces oxygénées réactives » qui sont impliquées dans divers désordres (inflammation, vieillissement,...) et certaines pathologies (athérosclérose, cancers...).

### **3.8.8 Le stress oxydant**

Le stress oxydant se caractérise par un déséquilibre entre la production de radicaux libres, notamment les espèces réactives oxygénées (ou ROS) et les mécanismes de défenses antioxydants. Ces mécanismes peuvent être insuffisants et/ ou diminués. Ce déséquilibre conduit à une production importante de ROS qui peut endommager les macromolécules, protéines et enzymes, et conduire à un dysfonctionnement cellulaire. (185)

Les radicaux libres agissent sur:

- les membranes cellulaires

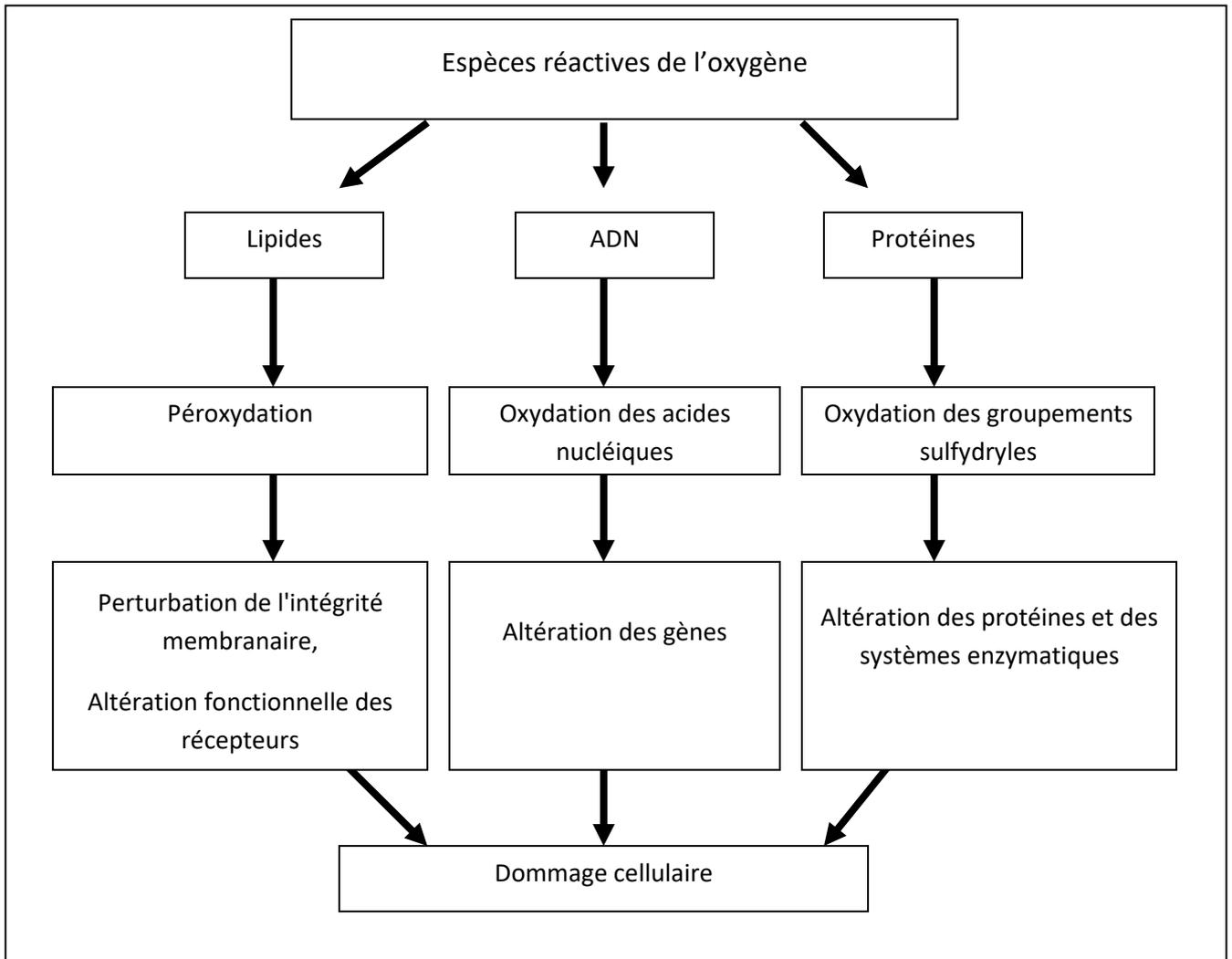
Les doubles liaisons des phospholipides sont extrêmement sensibles à attaque radicalaire. Elle est à l'origine d'une réaction en chaîne qui modifie les fonctions de barrière et d'information pouvant aboutir à la lyse cellulaire.

- les acides nucléiques

Extrêmement sensibles aux radicaux libres, les mutations de l'ADN peuvent conduire à la mort cellulaire mais aussi à des transformations malignes.

- les protéines

Les protéines possédant un groupement sulfhydryle (SH) sont sensibles aux radicaux libres. On retrouve de nombreux enzymes cellulaires et protéines de transport. Les attaques radicalaires sont à l'origine de graves altérations du métabolisme cellulaires.



**Figure 60 : Principales cibles des espèces réactives de l'oxygène**

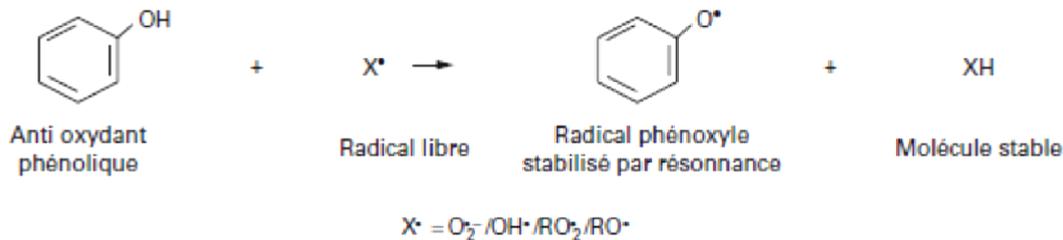
### 3.8.9 Production des radicaux libres

Leur production est permanente. Elle peut résulter d'accidents de fonctionnements des processus biologiques ou de l'intervention de facteurs environnementaux (tabagisme, pollution, rayons UV...). Ces radicaux sont également produits de façon délibérée dans les réactions de défenses de l'organisme

Si le stress oxydatif devient trop important, le système antioxydant est saturé. Les radicaux libres se propagent.

De plus, les polyphénols peuvent s'oxyder. Les groupements hydroxyles deviennent des groupements quinones qui sont pro-oxydants.

Il est alors important d'avoir un apport extérieur supplémentaire en antioxydant comme une alimentation riche en antioxydants. Les vitamines C et E des fruits et les légumes contribuent aux potentiels antioxydants.



**Figure 61 : Mécanisme antioxydant d'un polyphénol**

### 3.9 Le cancer

Le cancer est multifactoriel. Il représente un ensemble de maladies liées aux modes de vie. Nos habitudes sont déterminantes dans le développement des tumeurs.

Il faut tenir compte dans l'analyse des effets de l'alcool et des facteurs environnementaux, en particulier de la nutrition des individus.

L'alimentation végétale, avec ses antioxydants, modifie le métabolisme des xénobiotiques. Les sources de vitamine B9 (folates) jouent un rôle dans la synthèse et la méthylation de l'ADN ainsi que dans l'expression de gènes impliqués en cancérogenèse. Les apports alimentaires modulent la cancérogenèse (par des effets sur le statut redox, le système immunitaire, la prolifération cellulaire, le taux et le métabolisme des hormones...)

Les fruits et légumes ont des effets spécifiques sur ces cancers.

Dans les populations consommant de grandes quantités de fruits et de légumes, on constate une diminution de l'incidence des cancers (186). Ces aliments luttent contre le stress oxydatif. (187) (188)

On constate une diminution du risque de cancer des voies aérodigestives supérieures et de l'estomac, mais aussi du poumon dans le cas des fruits. Leur fréquence peut diminuer de 20%.

La consommation d'alcool produit des radicaux libres. Si elle excessive, elle induit des déficits nutritionnels (vitamines, folates). Ces éléments favorisent la cancérogénèse.

Mais une consommation raisonnable et une alimentation équilibrée permettent de limiter ces effets néfastes. L'alimentation modifie considérablement la réponse de l'organisme à l'alcool. Les fruits et légumes, sources de vitamines et d'antioxydants, et le vin, riche en polyphénols permettent de piéger les dérivés oxygénés.

De nombreuses études se sont intéressées aux cancers et à l'alcool.

L'éthanol est un facteur aggravant le risque de cancer. (17) Plus la consommation d'alcool s'élève, plus le risque de mortalité par cancer augmente. Mais il est primordial de distinguer la nature de l'alcool et le mode de consommation. Les données sur la mortalité globale montrent qu'elle est plus faible chez les consommateurs modérés d'alcool que chez les abstinents. Il existe une grande différence dans l'augmentation du risque de certains types de cancer selon le type de boisson alcoolisée consommée. De plus, l'effet de l'alcool est différent de l'effet du vin.

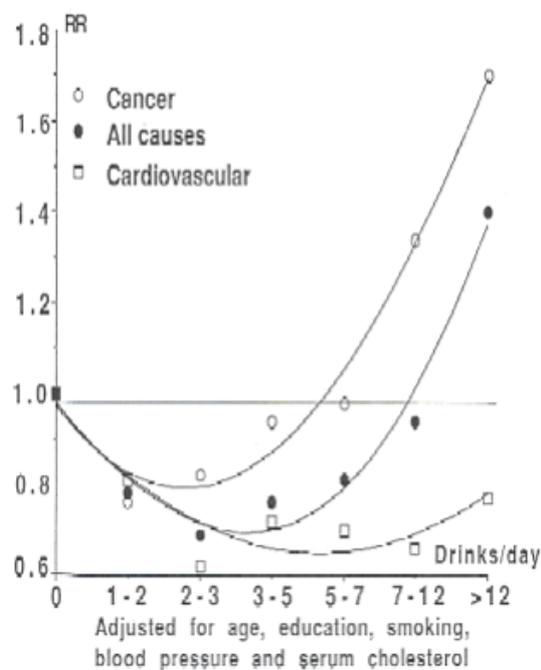


Figure 62 : Impact de la consommation de vin sur le risque de mortalité (129)

La relation entre consommation de vin, et mortalité par cancer suit encore une fois une courbe en J (Figure62). Une protection maximale apparaît pour des consommations modérées, deux à trois verres de vin par jour (RR≈0.8). (129)

Le vin est associé à un risque significativement plus bas de mortalité de toutes causes (-25%) par rapport aux non buveurs. Ce risque est réduit de 23% pour la mortalité par cancers et de 26% pour la mortalité cardiovasculaire. (128) (189)

La consommation de vin est associée à une diminution du risque de mortalité :

	risque
Mortalité toutes causes	-25% (RR=0.75)
Mortalité par cancers	-23% (RR=0.77)
Mortalité cardiovasculaire	-26% (RR=0.74)
Mortalité par cancers digestifs (œsophage, intestin, rectum)	-34% (RR=0.66)
Mortalité par cancers du poumon	-22% (RR=0.78)

**Tableau 8 : Risque de mortalité associée à la consommation de vin (189)**

La consommation de vin diminue le risque de mortalité par cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et du poumon. Ce risque diminue légèrement pour le rectum, l'anus et la vessie, sans être significatif.

La consommation de vin n'est pas liée au risque de mortalité par cancer du côlon, de l'estomac, du pancréas, du foie et de la prostate.

Un seul verre de vin par jour augmente le risque de cancer du sein. (190) (191)

Le vin contient deux substances aux actions opposées :

- l'alcool augmente le risque de cancer,
- le jus du raisin le diminue.

Les effets bénéfiques des fruits l'emportent sur les effets délétères de l'alcool.

### **3.9.1 Resvératrol et prévention des cancers**

Grâce aux propriétés antioxydantes, le resvératrol diminue le nombre de radicaux libres et la peroxydation lipidique. (192)

L'inhibition des cyclooxygénases réduit le risque de développement de cancers, il empêche ainsi la production de médiateurs pro-inflammatoires, les prostaglandines, impliquées dans la promotion de la cancérogenèse (193)

Ce polyphénol a des propriétés antiprolifératives, il inhibe l'activité et la transcription de certains cytochromes P450 mis en jeu lors de la production de radicaux libres et de l'activation de cancérogènes. (194) (195)

Le resvératrol est capable d'induire l'apoptose chez les cellules tumorales par différentes voies. (196)

Le resvératrol inhiberait l'angiogénèse de certaines tumeurs. (197) (198) (199)

Si l'on ne tient compte que du cancer, il ne faut boire ni vin, ni d'autres boissons alcoolisées. Mais en termes de mortalité globale, la consommation de vin, jus de fruits fermenté, diffère des autres boissons alcoolisées. (189)

Les effets protecteurs d'une consommation modérée (2 verres par jour) de vin rouge contre l'athérosclérose et le cancer apportent une amélioration significative de l'espérance de vie. (200) Une alimentation saine et une activité physique régulière pourraient prévenir un tiers des cancers. (96)

### **3.10 AVC**

L'étude des divers types d'alcool consommé (vin, bière, spiritueux) montre qu'une consommation jusqu'à 24 g/jour d'alcool est associée au risque le plus faible d'AVC ischémique, comparé à ceux qui ne boivent jamais. L'analyse montre que la consommation de vin a un effet protecteur supérieur aux autres alcools sur les AVC ischémique.

Cet effet est certainement dû à la présence de substances antioxydantes, comme les flavonoïdes, qui ont une action protectrice sur les maladies cardiovasculaires par leur activité anti-radicaux libres. (201) (202)

### **3.11 Démences**

Certaines études montrent une association entre consommation de vin et performances cognitives. Les meilleures performances sont retrouvées chez les patients consommant entre 0,25 et 0,5 litre de vin par jour.

Les buveurs modérés de 75 ans ou plus, quel que soit le type d'alcool ingéré, auraient moins de risques de développer un état démentiel. (203). Une consommation modérée de vin aurait des effets protecteurs supérieurs (204). Cette relation est retrouvée avec la maladie d'Alzheimer (205). Les personnes âgées qui consomment 2 et 3 verres de vin par jour ont 2 fois moins de risque de développer une maladie d'Alzheimer. L'effet protecteur du vin peut provenir du rôle antioxydant de ces composants, de son action sur le métabolisme des lipides ou d'un effet pseudo-œstrogène de l'alcool. (206)

De plus, la consommation modérée de vin au cours de repas équilibrés est source de convivialité.

La survenue des démences pourrait être liée au stress oxydatif. Les antioxydants, en particulier les flavonoïdes, peuvent expliquer cet effet protecteur. La consommation de flavonoïdes est inversement proportionnelle au risque de démence. (207).

Les résultats d'une autre étude montrent que la protection ne semble pas être liée spécifiquement au vin mais à l'alcool (208). Mais aux doses équivalentes, l'éthanol a des effets néfastes sur certains paramètres neurologiques qui ne sont pas observés avec le vin (209). Ces effets néfastes semblent neutralisés par les effets antioxydants des polyphénols. (184)

Les facteurs diététiques, comme le poisson ou les antioxydants, sont aussi associés à un risque moindre de maladie d'Alzheimer. (210) Les patients consommant du vin seraient donc moins à risque car ils ont une meilleure hygiène de vie et un régime alimentaire plus équilibré.

Un régime riche en antioxydants comme les polyphénols est primordial dans la prévention des démences. Des mécanismes liés à des maladies neurodégénératives ont été reliés au resvératrol. Le rôle bénéfique du resvératrol contre la maladie d'Alzheimer en particulier a été mis en évidence. (211)

Le resvératrol est également impliqué dans les phénomènes de la douleur (212) Au niveau du cerveau, il aurait un effet analgésique impliquant l'inhibition des cyclo-oxygénases I et II. (213)

# Conclusion

---

Le vin fait partie intégrante de notre culture, de notre histoire. Il a construit notre identité nationale. Il traduit la diversité et la richesse de nos terroirs. Sa culture a façonné nos paysages, nos régions.

Le vin n'est pas un produit comme les autres. Sa consommation se fait traditionnellement au cours d'un repas et de façon modérée et responsable. Le vin est un aliment à part entière. Il fait partie intégrante d'un mode de vie. Il est consommé par plaisir et comme un élément de convivialité.

Mais ce plaisir doit rester maîtrisé. Notre consommation doit être contrôlée. Nous ne devons pas nous priver. Il faut alors favoriser la responsabilisation et l'information. Pour lutter contre les excès, nous devons privilégier l'éducation.

Consommé modérément et régulièrement au moment des repas, le vin représente un modèle de nutrition préventive favorisant un bon état de santé.

Le vin rouge est bénéfique sur la santé grâce à l'éthanol mais surtout grâce aux polyphénols entrant dans sa composition. Les composés phénoliques du raisin et du vin possèdent des propriétés nutraceutiques pour certaines pathologies chroniques comme l'athérosclérose, le diabète et l'hypertension.

Le vin contient de l'alcool mais l'amateur ne recherche pas l'ivresse. Contrairement aux autres boissons, il ne se boit pas, il se déguste. La dégustation fait intervenir les cinq sens, elle demande de la concentration. Percevoir toutes les informations demande du temps. Le dégustateur doit éviter l'ivresse et s'imposer la modération.

Un verre de vin n'est pas nocif mais il n'améliore pas la santé de tout le monde. La consommation doit rester adaptée à chacun. Il est important de distinguer une consommation conviviale et modérée, du néfaste « binge drinking ».

Nous ne devons pas oublier les dangers de l'alcool. Ce n'est pas un produit de consommation courante inoffensif. Sa toxicité est connue. Malgré quelques effets bénéfiques, l'alcool est dangereux pour la santé. Les abus exposent à des risques immédiats ou à long terme, et à la dépendance physique et psychique.

L'alimentation, dont la consommation de boissons, est un facteur déterminant de la santé cardio-vasculaire et de la santé de manière générale. Agir sur cet élément permet de limiter le recours trop précoce et systématique à certains médicaments.

Aucun aliment n'est à privilégier ou à bannir. Il faut s'efforcer d'avoir une alimentation saine, de type méditerranéen, un mode de vie équilibré, de pratiquer une activité physique, sans consommer de tabac.

# Bibliographie

---

1. **Casamayor P.** *Les livres du vin: le vin en 80 questions*. s.l. : Hachette Pratique.
2. **McGovern P.** *Naissance de la vigne et du vin*. s.l. : Éditions Libre & Solidaire, 2015.
3. **Lagrange M.** *Le Vin & la Médecine*. s.l. : Édition Feret, 2004.
4. **Fournioux JC.** *Morphologie et anatomie de la vigne*. s.l. : Éditions Feret, 2011.
5. **Faivre H.** *Le vin de la vigne au verre*. s.l. : Éditions Feret, 2015.
6. **Blouin J.** *Analyse et composition des vins*. s.l. : Éditions Dunod, 2008.
7. **Bonaldi C., Hill C.** *La mortalité attribuable à l'alcool en France en 2015*. 2019. BEH - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n° 5-6, p. 97-108.
8. **OCDE.** *Health at a Glance 2019: OECD Indicators*. Paris : s.n., 2019. OCDE, 243 p.
9. **WHO.** *Alcohol: Data by country*. 2018 .
10. **Richard J.-B., Andler R., Cogordan C., Spilka S., Nguyen-Thanh V., Groupe Baromètre de Santé publique France 2017.** *La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017*. 2019. BEH - Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire, n° 5-6, p. 89-97.
11. **Alcool Info Service.** un verre standard. *Alcool Info Service*. [En ligne] <https://jeunes.alcool-info-service.fr/alcool/boissons-alcoolisees#.XujP-abgrIU>.
12. **Inserm.** *Alcool effet sur la santé*. 2001. Inserm, , 1264-1782.
13. **Lands WE.** *A review of alcohol clearance in humans*. 1998. *Alcohol*;15:147-150.
14. **Jones AW, Jönsson KA.** *Food-induced lowering of blood-ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal*. 1994. *J Forensic Sci*. Jul;39(4):1084-93..
15. **Université de Rouen.** Métabolisme de l'alcool. [En ligne] [http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013\\_Tours\\_Bras\\_Moreau\\_Alcool/co/Metabolisme2.html](http://unt-ori2.crihan.fr/unspf/Concours/2013_Tours_Bras_Moreau_Alcool/co/Metabolisme2.html).
16. **Altura BM, Altura BT.** *Peripheral and cerebrovascular actions of ethanol, acetaldehyde, and acetate : Relationship to divalent cations*. . *Acohol Clin Exp Res* 1987;11: 99-111.
17. **Guo R, Ren J.** *Alcohol and acetaldehyde in public health: from marvel to menace*. *Int J Environ Res Public Health*. 2010 Apr;7(4):1285-301. doi: 10.3390/ijerph7041285. Epub 2010 Mar 25..
18. **Beck F.** *Épidémiologie de l'alcoolisation*. 2013. *Endocrinologie-Nutrition*, ,10.1016/S1155-1941(12)51279-5.
19. **Lahmek P.** *Épidémiologie et facteur de risque de la maladie alcoolique du foie*. *Hépatologie*, 2009, Doi : 10.1016/S1155-1976(09)40571-0.

20. **First Nations and Inuit Health Committee, Canadian Paediatric Society, First Nations, Inuit and Métis Health Committee.** *Fetal alcohol syndrome*. 2002. *Paediatrics & Child Health*, Vol 7, Issue 3, 161–174.
21. **ARS Nouvelle Aquitaine.** *Programme de prévention: Zéro alcool pendant la grossesse*. 2017. [https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2017-09/DP\\_SAF\\_2017\\_31\\_08\\_2017.pdf](https://www.nouvelle-aquitaine.ars.sante.fr/system/files/2017-09/DP_SAF_2017_31_08_2017.pdf).
22. **Ministère du Travail, de l'Emploi et de la Santé.** *Alcool et grossesse, parlons-en Guide à l'usage des professionnels*. 2011. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool\\_et\\_grossesse\\_parlons-en2.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Alcool_et_grossesse_parlons-en2.pdf).
23. **Sokol RJ., Delaney-Black, V. et Nordstrom, B.** *Fetal Alcohol Spectrum Disorder*. 2003. *JAMA*,2003;290:2996-2999.
24. **Santé publique France.** *Alcool-et-grossesse-une-campagne-de-sensibilisation*. <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/2019/Alcool-et-grossesse-une-campagne-de-sensibilisation>.
25. **MEISTER K.A., WHELAN E.M., KAVA R.,.** *The Health effects of moderate alcohol intake in humans: An epidemiologic review*. 2000. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 37, 261-296.
26. **Gronbaek M, Deis A, Sorensen TIA, Becker U, Schnohr P, Jensen G.** *Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits.* . *Br Med J* 1995;310:1165-1169.
27. **WHITE I.R., ALTMAN D.R., NANCHAHAL K.,.** *Alcohol consumption and mortality: modelling risks for men and women at different ages*. *British Medical Journal*, 325, 191-197, 2002.
28. **Klatsky A.L., Armstrong MA et Friedman DG.,.** *Alcohols and mortality*. 1992. *Ann. Inter. Med.*117,1992, p 646-654.
29. **Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C.** *A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases*. 2004. *Prev Med*;38:613–9.
30. **Rehm J, Gmel G, Sempos CT, Trevisan M. ,.** *Alcohol-related morbidity and mortality.* . 2003. *Alcohol Res Health*;27:39–51.
31. **Rehm J, Gmel GE Sr, Gmel G, et al.** *The relationship between different dimensions of alcohol use and the burden of disease—an update*. 2017. *Addiction* ; 112: 968–1001.
32. **Boffetta P, Garfinkel L.,.** *Alcohol drinking and mortality among men enrolled in an American Cancer Society prospective study*. *Epidemiology*. 1990 Sep;1(5):342-8.
33. **GBD 2016 Alcohol Collaborators.** *Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016*. 2018. *Lancet*2018; 392: 1015–35.
34. **Angela M Wood, Stephen Kaptoge, Adam S Butterworth, Peter Willeit, Samantha Warnakula, Thomas Bolton, et al.** *Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies*. 2018. *Lancet* 2018; 391: 1513–23 DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30134-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30134-X).

35. **Corrao G, Rubbiati L, Bagnardi V, Zambon A, Poikolainen K.** *Alcohol and coronary heart disease: a meta-analysis.* 2000. *Addiction.* Oct;95(10):1505-23.
36. **Klatsky AL.** *Moderate drinking and reduced risk of heart disease.* 1999. *Alcohol Res Health*;23(1):15-23.
37. **Tolstrup J., Jensen MK., Tjønneland A., Overvad K., Mukamal KJ, Gronbaek M.,** *Prospective Study of Alcohol Drinking Patterns and Coronary Heart Disease in Women and Men .* 2006. *BMJ* 2006 May 27;332(7552):1244-8.
38. **Klatsky AL.** *Alcohol and cardiovascular health.* 2010. *Physiology and Behavior*, vol. 100, no. 1, pp. 76–81.
39. **RIMM EB., MOATS C.,** *Alcohol and Coronary Heart Disease: Drinking Patterns.* 2007. *Ann Epidemiol* ;17:S3–S7.
40. **KLATSKY AL, FRIEDMAN GD, SIEGELAUB AB.,** *Alcohol consumption before myocardial infarction. Results from the Kaiser-Permanente epidemiologic study of myocardial infarction.* *Ann Intern Med* 1974 ; 81 :294-301.
41. **Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., Dans T., Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.** *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* 2004. *The Lancet*, 364, 937-52.
42. **Avezum A., Lanas F., McQueen M., Budaj A., Pais P., Varigos J., Lisheng L.** *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study .* 2004. *Lancet*, 364, 937-52..
43. **Roerecke M, Rehm J.** *Irregular heavy drinking occasions and risk of ischemic heart disease: a systematic review and meta-analysis.* 2010. *Am J Epidemiol* 2010;171:33–644.
44. **MUMMENTHALER M.S., TAYLOR J.L., O'HARA R., YESAVAGE J.A.** *Gender differences in moderate drinking effects.* 1999. *Alcohol, Research & Health*, 23, 55-64, .
45. **NADEAU L.** *Gender and alcohol: The separate realities of women's and men's drinking.* s.l. : PEELE S., GRANT M., 1999. *Alcohol and pleasure: A health perspective,,* p. 305-321. 36.
46. **CAMARGO C.A.** *Gender differences in the health effects of moderate alcohol consumption.* 1999. *Alcohol and pleasure: A health perspective, PA:Brunner/Mazel, ,* p. 157-170..
47. **Di Castelnuovo A., S. Costanzo, V. Bagnardi, M. B. Donati, L. Iacoviello, and G. De Gaetano.** *Alcohol dosing and total mortality in men and women: an updated meta-analysis of 34 prospective studies.* 2006. *Archives of Internal Medicine*, vol. 166, no.22, pp. 2437–2445.
48. **ASHLEY M.J.** *Balancing the risk and benefits of moderate drinking.* s.l. : VAR LEY A., 2000. *Towards a global alcohol policy: The proceedings of the global alcohol policy advocacy conference.*
49. **DUCIMETIERE P, GUIZE L, MARCINIAK A, et al.** *Arteriographically documented coronary artery disease and alcoholic consumption in French men. The CORALI study.* *Eur Heart J* 1993 ; 14 :727-33.

50. **Gaziano JM., Buring J., Breslow J., Goldhaber S, Rosner B, VanDenburgh M, Willett W, Hennekens C.** *Moderate Alcohol Intake, Increased Levels of High-Density Lipoprotein and Its Subfractions, and Decreased Risk of Myocardial Infarction.* N Engl J Med 1993; 329:1829-1834 DOI: 10.1056/NEJM199312163292501.
51. **MENNEN LI, BALKAU B, VOL S, et al.** *Fibrinogen. A possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease ?* 1999. Arterioscl Thromb Vasc Biol ;19 :887-92.
52. **RIMM EB, ELLISON RC.** *Alcohol in the Mediterranean diet.* 1995. Am J Clin Nutr ;61(suppl) :1378S-82.
53. **Van Der GAAG MS, UBBINK JB, SILLANAUKKEE P, et al.** *Effect of consumption of red wine, spirits and beer on serum homocysteine.* 2000. Lancet ;355 :1522.
54. **RENAUD S, BESWICK AD, FEHILY AM, et al.** *Alcohol and platelet aggregation : the Caerphilly prospective heart study.* . Amer J Clin Nutr 1992 ;55 :1012-7.
55. **RENAUD S, DE LORGERIL M.** *Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease.* Lancet 1992 ;339 :1523-6.
56. **SEIGNEUR M, BONNET J, DORIAN, et al.** *Effect of the consumption of alcohol, white wine and red wine, on platelet function and serum lipids.* . J Applied Cardiol 1990 ;5 :215-22..
57. **STAMPFER MJ, COLDITZ GA, WILLET WC, et al.** *A prospective study of moderate alcohol consumption and the risk of coronary disease and stroke in women.* . N Engl J Med 1988 ;319 :267-73..
58. **Cohen A.** *Cardiologie et pathologie vasculaire.* Paris : s.n. ESTEM, 1997.
59. **Turpin G, Bruckert E.,.** *Athérome.* . Impact intern 1994 ; 15 : 177-81.
60. **Hennen G.** *Biochimie humaine. Introduction biochimique à la médecine interne.* Paris : s.n., 1996. DeBoeck université.
61. **Ceccanti M, Sasso GF, Nocente A, et al.** *Hypertension in early alcohol withdrawal in chronic alcoholics.* . Alcohol and Alcoholism 2005;41:5-10.
62. **Taylor B, Irving HM, Baliunas D, et al.** *Alcohol and hypertension: gender difference sin dose-response relationships determined through systematic review and meta-analysis.* Addiction 2009;104:1981–90.
63. **Leuenberger V, Gache P, Sutter K, et al.** *High blood pressure and alcohol consumption.* . 2006. Rev Med Suisse ;2:2041-6..
64. **Roerecke M., et al.** *Sex-Specific Associations Between Alcohol Consumption and Incidence of Hypertension: A Systematic Review and Meta--Analysis of Cohort Studies.* 2018. J Am Heart Assoc;7(13):e008202.
65. **Stranges S, Wu T, Dorn JM, Freudenheim JL, et al.** *Relationship of alcohol drinking pattern to risk of hypertension : A population-based study.* 2004. Hypertension 2004; 44:813-9.

66. **Klatsky AL, Gunderson E.** *Alcohol and hypertension.* s.l. : In: *Advanced Therapy in Hypertension and Vascular Disease*, edited by Mohler ER, Townsend RR. Hamilton, ON, Canada: Decker, p. 108–117., 2006.
67. **Fery-Lemonnier E.** *La prévention et la prise en charge des accidents vasculaires cérébraux en France.* 2009. [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC\\_-\\_rapport\\_final\\_-\\_vf.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/AVC_-_rapport_final_-_vf.pdf).
68. **Klatsky AL.** *Moderate drinking and reduced risk of heart disease.* s.l. : *Alcohol Res Healt* ;23:15-23, 1999.
69. **Reynolds K, Lewis B, Nolen JD, et al.** *Alcohol consumption and risk of stroke:a meta-analysis.* . 2003. *JAMA* ; 289 : 579–88..
70. **Camargo CA.** *Moderate alcohol consumption and stroke. The epidemiologic evidence.* 1989. *Stroke* ; 20 : 1611-26.
71. **Van Gijn J, Stampfer MJ, Wolfe C, Algra A.** *The association between alcohol and stroke.* In : *Paulus M. Verschuren, ed. Health issues related to alcohol consumption.* . Ilsi Press, 1993 : 43-79 .
72. **Larsson S., Wallin A., Wolk A., Marcus H.,.** *Differing association of alcohol consumption with different stroke types: a systematic review and meta-analysis.* 2016. *BMC Medicine*Doi : 10.1186/s12916-016-0721-4.
73. **Mukamal KJ, Ascherio A, Mittleman MA, Conigrave KM, Camargo CA Jr, Kawachil, et al.** *Alcohol and risk for ischemic stroke in men: the role of drinking patterns and usual beverage.* s.l. : *Med, Ann Intern*; 142:11-9, 2005.
74. **Patra J, Taylor B, Irving H, et al.** *Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types-a systematic review and meta-analysis.* *BMC Public Health* 2010;10:258–69.
75. **Pyorala K, Laakso M, Uusitupa M.** *Diabetes and atherosclerosis:an epidemiologic view.* 1987. *Diabetes*3:463–524.
76. **Uusitupa M, Niskanen L, Siitonen O.** *5-year incidence of atheroscleroticvascular disease in relation to general riskfactors, insulin level, and abnormalities in lipoprotein composition in non insulin-dependent diabetic and non-diabetic subjects.* 1990. *Circulation*82:27–36.
77. **Koivisto VA, Tulokas S, Toivonen M, Haapa E, Pelkonen R.** *Alcohol with a meal has no adverse effects on postprandial glucose homeostasis in diabetic patients.* 1993. *Diabetes Care*16:1612–14.
78. **Katagiri H, Yamada T, Oka Y.** *Adiposity and cardiovascular disorders: disturbance of the regulatory system consisting of humoral and neuronal signals.* 2007. *Circ Res.* 2007;101:27-39.
79. **Howard A. A., Arnsten J. H., et Gourevitch M. N.,.** *Effect of alcohol consumption on diabetes mellitus: a systematic review.* 2004. *Ann. Intern. Med.*, 140, 211-9.
80. **Holst C., Becker U., Jorgensen ME., Gronbaek M., Tolstrup JA.** *Alcohol drinking patterns and risk of diabetes: a cohort study of 70,551 men and women from the general Danish population.* 2017. *Diabetologia* 60, pages1941–1950.

81. **Koppes L. L. J, Dekker J. M., Hendriks H. F. J., Bouter L. M., et Heine R. J.,.** *Moderate alcohol consumption lowers the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective observational studies.* 2005. *Diabetes Care*, 28, 719-25.
82. **Sievenpiper J.L. et al.** *Diabetes Canada 2018 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada: Nutrition Therapy.* 2018. *Can J Diabetes* 2018; 42 (Suppl 1): S64-S79..
83. **Paille F.** *Les innovations thérapeutiques en alcoologie.* 2018. *Annales médico-psychologiques, Revue psychiatrique*, Vol. 176, n° 8, p. 750-757.
84. **Ruidavets JB., Ducimetiere P, Evans A., Montaye M., Haas B. et al.** *Patterns of alcohol consumption and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction,.* 2010. *BMJ*, p341.
85. **Michaël Schwarzingler, Bruce G Pollock, Omer S M Hasan, Carole Dufouil, Jürgen Rehm, for the QalyDays Study Group.** *Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008–13: a nationwide retrospective cohort study.* 2018. *Lancet Public Health*; 3: e124–32.
86. **CIRC.** *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine.* Lyon : s.n., 2018. International Agency for Research on Cancer, ..
87. **Boffetta M, Tubiana C, Hill C, et al.** *The causes of cancer in France.* *Ann Oncol*2009;20:550–5.
88. **IARC.** *Alcohol drinking.* . 1988. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 44: 1–378. PMID:3236394.
89. **International Agency for Research on Cancer.** *Alcohol consumption and ethyl carbamate.* 2010. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 96: 1–1428.
90. —. *Consumption of alcoholic beverages.* s.l. : iarc working group, 2012. *iarc monographs on the evaluation of carcinogeniq risq to humans*, vol100e;pp373-499.
91. **Boffetta P, Hashibe M.** *Alcohol and cancer.* *Lancet Oncol* 2006; 7: 149–56..
92. **Shield K.D., Marant Micallef C., Hill C., Touvier M., Arwidson P., Bonaldi C.,Ferrari P., Bray F., Soerjomataram I.** *New cancer cases in France in 2015 attributable to different levels of alcohol consumption.* 2018. *Addiction* Vol. 113, n° 2, p. 247-256.
93. **Guerin S., Laplanche A, Dunant A, Hill C.** *Alcohol-attributable mortality in France.* 2013. *European Journal of Public Health*, Vol. 23, No. 4, 588–593.
94. **Zhang Y, Kreger BE, Dorgan JF, Splansky GL, Cupples LA, Ellison RC.** *Alcohol consumption and risk of breast cancer: the Framingham Study revisited.* 1999. *Am J Epidemiol* ;149:93–101.
95. **Zhang SM, Lee IM, Manson JE, Cook NR, Willett WC, Buring JE.** *Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study.* 2007. *Am J Epidemiol* ;165:667–676..
96. **WCRF.** *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective .* WCRF, 2007, .

97. **World cancer research fund (WCRF), American institute for cancer research (AICR).** *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer : a global perspective.* 2018. Continuous Update Project Expert Report.
98. **Bagnardi V., Rota M., Botteri E. et al.,.** *Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis.* 2013. *Annals of oncology* 2013 Vol 24, 2, P301-308.
99. **NACRe, INCa.** *Alcool et risque de cancers.* 2007. RAPALCO7.
100. **Institut National du Cancer (INCa), Réseau NACRe, Direction générale de la santé (DGS).** *Nutrition et prévention des cancers : des connaissances scientifiques aux recommandations.* 2009. Coll. Les Synthèses du Programme national nutrition santé, ministère de la santé et des sports, 50 p.
101. **INCa.** *Nutrition et cancers - Alimentation, consommation d'alcool, activité physique et poids.* s.l. : Etat des lieux et des connaissances / Prévention, 2015. <https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Brochure-grand-public-Nutrition-et-cancers-Alimentation-consommation-d-alcool-activite-physique-et-poids>.
102. **Institut national du cancer.** *Nutrition et prévention primaire des cancers : actualisation des données.* 2015. 978-2-37219-114-2.
103. **cancer, Institut national du.** *Nutrition et prévention des cancers.* 2019. 978-2-37219-478-5.
104. **HCSP.** *Analyse des recommandations en matière de consommation d'alcool.* 2009. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=74>.
105. **Renaud S.** *Le régime crétois.* s.l. : Odile Jacob, 2004. 2-7381-1471-7.
106. **Petti S, Mohd M, Scully C.,** *Revisiting the association between alcohol drinking and oral cancer in nonsmoking and betel quid non-chewing individuals.* 2011. *Cancer Epidemiol .*
107. **WHO regional office for Europe.** *Alcohol-less is better. European alcohol action plan.* Copenhagen : s.n., 1996.
108. **Gomel, M., et al.,.** *Dissemination of early intervention for harmful alcohol consumption in general practice.* 1994. *Health Promotion Journal of Australia .* 4: p. 65-69.
109. **Heather, N.** *WHO collaborative project on identification and management of alcohol-related problems in primary health care.* 2006. Report on phase IV. Development of country-wide strategies for implementing early identification and brief intervention in primary health care. . p. 1-215.
110. **Société Française d'Alcoologie.** *ALCOHOL USE DISORDERS TEST.* 2015. [www.alcool-info-service.fr/content/download/280744/4141226/version/2/file/AUDIT\\_VF\\_28-02-19.pdf](http://www.alcool-info-service.fr/content/download/280744/4141226/version/2/file/AUDIT_VF_28-02-19.pdf).
111. **Keys A.** *Seven Countries: a multivariate analysis of death and coronary heart disease.* Cambridge, MA : s.n., 1980. Harvard University Press,.
112. **ARTAUD-WILD SM, CONNOR SL, SEXTON G, CONNOR E.** *Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. .* 1993. *Circulation ;*88 :2771-9.

113. **RENAUD S, DE LORGERIL M.** *Wine, alcohol, platelets and the French paradox for coronary heart disease.* 1992. *Lancet* 1992 ;339 :1523-6.
114. **WHO.** *The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators.* 1988. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(2):105-14..
115. **World Health Organization.** *WHO MONICA Project.* 1999. *Lancet* ; 353 : 1547-57.
116. **Cambou, J.P., J.L. Ri hard, D. Arveiler, M.C. Nuttens, J.B. Ruidavets, A. Bingham, J.L. Salomez, P. Schaffer, and P. Douste-blazy,** *Les premiers enseignements du projet MONICA.* . *Rev. Prat. (Paris),* 1990. 40(24) : p. 2247-2260.
117. **OCDE.** *Mortality from heart disease and stroke. Health at a glance: OECD indicators.* 2007.
118. **Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mähönen M, et al.** . *For the WHO MONICA Project: Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality : 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations.* 1999 . *Lancet* ; 353 : 1547-57.
119. **St. Leger AS, Cochrane AL, Moore F.** *Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine.* 1979. *Lancet* 1: 1018–1020.
120. **Di Castelnuovo A., S. Costanzo, M. B. Donati, L. Iacoviello, and G. de Gaetano.** *Prevention of cardiovascular risk by moderate alcohol consumption: epidemiologic evidence and plausible mechanisms.* s.l. : *Internal and Emergency Medicine*, vol.5, no. 4, pp. 291–297, 2010.
121. **Costanzo S., A. Di Castelnuovo, M. B. Donati, L. Iacoviello, and G. de Gaetano.** *Alcohol consumption and mortality in patients with cardiovascular disease. A meta-analysis.* s.l. : *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 55, no. 13, pp. 1339–1347, 2010.
122. **O'Neill D., Britton A., Hannah MK., Golberg M et al.** *Association of longitudinal alcohol consumption trajectories with coronary heart disease: a meta-analysis of six cohort studies using individual participant data.* 2018. *BMC Medicine* 16, Article number: 124 (2018).
123. **Di Castelnuovo A, S. Rotondo, L. Iacoviello, MB. Donati, G.de Gaetano.** *Meta-Analysis of Wine and Beer Consumption in Relation to Vascular Risk.* 2002. *Circulation*;105:2836-2844.
124. **Saint Leger, A S., A.L Cochrane, F. Moore,.** *Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine.* . *Lancet*, 1979. 12: p. 1017-1020.
125. **Rimm EB, Klatsky AL, Grobbee D, Stampfer MJ.** *Review of moderate alcohol consumption and reduced risk of coronary heart disease: is the effect due to beer, wine, or spirits?* s.l. : *BMJ* 312: 731–736, 1996.
126. **Rimm E. B., P. Williams, K. Fosher, M. Criqui, and M. J. Stampfer.** *Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors.* s.l. : *British Medical Journal*, vol. 319, no.7224, pp. 1523–1528, 1999.

127. **Gronbaek M, Deis A, Sorensen TIA, Becker U, Schnohr P, Jensen G.** *Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits.* Br Med J 1995;310:1165-1169.
128. **Gronbaek M, Becker U, Johansen D et al.** *Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease and cancer.* . Ann Intern Med 2000;133:411-9.
129. **Renaud S, Guéguen R, Siest G, Salamon R.** *Wine, beer and mortality in middle-aged men from Eastern France.* 1999. Arch Intern Med 1999;159:1865-70.
130. **Grønbaek M.** *Factors Influencing the Relation Between Alcohol and Cardiovascular Disease.* 2006. Current OpinionLipidology, 17(1):17-21.
131. **Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA, Kipp H.** *Wine, liquor,beer, and mortality.* 2003. Am J Epidemiol vol. 158, no. 6, pp. 585–595.
132. **Criqui MH, Ringel BL.** *Does diet or alcohol explain the French paradox?* 1994. Lancet 344: 1719–1723.
133. **Constant J.** *Alcohol, ischemic heart disease, and the French paradox.* Coronary Artery Disease 1997;8:645-649.
134. **Andriambelason E, Kleschyov AL, Muller B, Beretz A, Stoclet JC, Andriantsitohaina R.** *Nitric oxide production and endothelium-dependent vasorelaxation induced by wine polyphenols in rat aorta.* . 1997. Br. J. Pharmacol. 120:1053–58.
135. **Andriambelason E, Magnier C, Haan-Archipoff G, Lobstein A, Anton R, et al.** *Natural dietary polyphenolic compounds cause endothelium-dependent vasorelaxation in rat thoracic aorta.* . 1998. J. Nutr. 128:2324–33.
136. **Aviram M, Hayek T, Fuhrman B.** *Red wine consumption inhibits LDL oxidation and aggregation in humans and in atherosclerotic mice.* . 1997. Biofactors 6:415–19.
137. **Jost JP.et al.** *Comparison of dietary patterns between population samples in the three French MONICA nutritional surveys.* 1990. Revue Epidémiologique Santé Publique 38 (5-6) : 517-523.
138. **Arveiler, D., J.P. Cambou, M.C. Nuttens, A. Bingham, G. Hedelin, J.B. Ruidavets, J.L. Richard, J.L. Salomez, A. Sacrez, and P. Schaffer,.** *Acute coronary care and treatment of myocardial infarction in the three French MONICA registers.* 1990. Rev. Epidémiol. Santé Publ., 1990. 38: p.429-434..
139. **Hu FB.** *The Mediterranean Diet and Mortality — Olive Oil and Beyond.* 2003. N Engl J Med ; 348:2595-2596.
140. **German JB, Walzem RL.** *The health benefits of wine.* 2000. Annu Rev Nutr.;20:561-93.
141. **McElduff P, Dobson AJ.** *How much alcohol and how often? Population based case-control study of alcohol consumption and risk of a major event.* 1997. Br Med J ;314:1159-1164.
142. **MENOTTI A, KROMHOUT D, BLACKBURN H, et al.** *Food intake patterns and 25-year mortality from coronary heart disease : cross-cultural correlations in the Seven Countries Study.* . Eur J Epidemiol 1999 ;15 :507-15.

143. **UNESCO.** *Eighth Session of the Intergovernmental committee (8.com)*. 2013. <https://ich.unesco.org/en/8com>.
144. **de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al.** *Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease*. 1994. *Lancet* ;343:1454–9.
145. **De Lorgeril M., Salen P., Martin JL., Monjaud I., Delaye J.** *Mediterranean Diet, Traditional Risk Factors, and the Rate of Cardiovascular Complications After Myocardial Infarction: Final Report of the Lyon Diet Heart Study* . 1999. *Circulation* ;99(6):779-85.
146. **KNOOPS et al.** *Mediterranean Diet, Lifestyle Factors, and 10-Year Mortality in Elderly European*. 2004. *JAMA*, 292: 1433-1439,.
147. **Sofi F., F. Cesari, R. Abbate, G. F. Gensini et A. Casini,.** *Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis*. 2008. *BMJ*, vol. 337, a1344–a1344.
148. **Trichopoulou A, Orfanos P, Norat T, et al.** *Modified Mediterranean diet and survival : EPIC-elderly prospective cohort study*. 2005. *Br Med J* ; 330 : 991-7..
149. **Trichopoulou A., Bamia C. et D. Trichopoulos,.** *Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study* . 2009. *BMJ*, vol. 338, no jun23 2, b2337–b2337.
150. **Sofi F., Macchi C., Abbate R., Gensini GF. et Cassini A.,.** *Mediterranean diet and health status: an updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score*. 2013. *Public Health Nutrition* 17(12):1-14.
151. **Paganga G, Miller N, Rice-Evans CA.** *The polyphenolic content of fruit and vegetables and their antioxidant activities. What does a serving constitute?* 1999. *Free Radic Res*. Feb;30(2):153-62.
152. **Brouillard R, George F, Fougousse A.** *Polyphenols produced during red wine ageing* . 1997. . *Biofactors* 6:403–10.
153. **Serafini M, Maiani G, Ferro-Luzzi A.,.** *Alcohol-free red wine enhances plasma antioxidant capacity in humans*. 1998. *J Nutr* 128: 1003-1007.
154. **Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G.** *Red wine and antioxidant activity in serum*. 1994. *Lancet* ; 344: 193–194.
155. **Day AP, Kemp HJ, Bolton C, Hartog M, Stansbie D.** *Effect of concentrated red grape juice consumption on serum antioxidant capacity and low-density lipoprotein oxidation* . 1997. *Ann. Nutr. Metab.* 41:353–57.
156. **Kaliora AC, Dedoussis GV, Schmidt H.** *Dietary antioxidants in preventing atherogenesis*. *Atherosclerosis*. 2006;187(1):1–17.
157. **Cordova A.C. et Sumpio B. E.** *Polyphenols are medicine: Is it time to prescribe red wine for our patients?* 2009. *Int. J. Angiol. Off. Publ. Int. Coll. Angiol. Inc*, 18, no 3, p. 111-117..
158. **Cook NC, Samman S.** *Flavonoids - Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources*. *J Nutr Biochem* 1996;7:66-76.

159. **Conquer JA, Maiani G, Azzini E, Raguzzini A, Holub BJ.** *Supplementation with quercetin markedly increases plasma quercetin concentration without effect on selected risk factors for heart disease in healthy subjects.* . J Nutr 1998;128:593-597.
160. **Nakamura YK, Read MH, Elias JW, et al.** *Oxidation of serum low-density lipoprotein (LDL) and antioxidant status in young and elderly humans.* . Arch Gerontol Geriatr. 2006;42(3):265–76..
161. **Aviram M, Fuhrman B.** *Polyphenolic flavonoids inhibit macrophage-mediated oxidation of LDL and attenuate atherogenesis.* . 1998. Atherosclerosis 137(Suppl.):S45–50.
162. **Beret A, Cazenave JP, Anton A.** *Inhibition of aggregation and secretion of human platelets by quercetin and other flavonoids: Structure-activity relationship.* 1982. Agents Actions ;12:382-387.
163. **Ghedira K.** *Flavonoids: structure, biological activities, prophylactic function and therapeutic uses.* 2005. Phytotherapie vol3, pages162–169.
164. **Corder R, Douthwaite J, Lees D, Khan N, Viseu dos Santos AC, Wood E , Carrier M.** *Endothelin-1 synthesis reduced by red wine.* 2001. Nature 2001; 414 : 863-864 .
165. **Leikert JL., Rathel TR., Wohlfart P, Cheynier V.,.** *Red Wine Polyphenols Enhance Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Subsequent Nitric Oxide Release From Endothelial Cells .* 2002. Circulation 2002 ;106(13):1614-7.
166. **Jeandet P, Bessis R, Maume BF, Meunier P , Peyron D, Trollat P.** *Effect of enological practices on the resveratrol isomer content of wine.* . 1995. J Agric Food Chem ;43:316-319.
167. **Goldberg DM, Yan J, Diamandis EP, Karumanchiri A, Soleas GJ, Waterhouse AL.** *A global survey of trans-resveratrol concentrations in commercial wines.* . 1995. Am J Enol Vitic ;46:159-165.
168. **Goldberg DM., Yan J. et Soleas, GJ.,.** *Absorption of three wine-related polyphenols in three different matrices by healthy subjects.* 2003. Clin Biochem 36(1): 79-87.
169. **Wu J., HsiehT.,.** *Resveratrol: A Cardioprotective Substance .* 2011. Ann N Y Acad Sci 2011 Jan;1215:16-21.
170. **Wang Z., Zou J., Huang Y., Cao K., Xu Y.,.** *Effect of Resveratrol on Platelet Aggregation in Vivo and in Vitro.* 2002. Chin Med J (Engl);115(3):378-80.
171. **Lin KH., Hsiao G., Shih CM., Chou DS., Sheu JR.,.** *Mechanisms of resveratrol induced platelet apoptosis.* 2009. Cardiovasc Res 83(3): 575-85.
172. **Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, Soleas G, Goldberg DM.** *The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: Implications for protection against coronary heart disease.* 1995. Clin Chim Acta ;235:207-219.
173. **Poussier B., Cordova AC., Becquemin JP. et Sumpio BE.,.** *Resveratrol inhibits vascular smooth muscle cell proliferation and induces apoptosis.* 2005. J Vasc Surg 42(6): 1190-7.

174. **Subbaramaiah K, Chung WJ, Michaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, Jang MS, Pezzuto JM, Dannenberg AJ.** *Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells.* 1998. *J Biol Chem* ;273:21875-2.
175. **Bertelli A., Falchi M., Dib B., Pini E., Mukherjee S., Das DK.,.** *Analgesic resveratrol?* 2008. *Antioxid Redox Signal* 10(3): 403-4..
176. **Pendurthi UR, Williams JT, Rao LVM.** *Resveratrol, a polyphenolic compound found in wine, inhibits tissue factor expression in vascular cells - A possible mechanism for the cardiovascular benefits associated with moderate consumption of wine.* 1999. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* ;19:419-426.
177. **D'Andrea G.** *Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications?* 2015. *Fitoterapia*, Vol106, 2015, P 256-271.
178. **Gormaz JG, Quintremil S, Rodrigo R.** *Cardiovascular Disease: A Target for the Pharmacological Effects of Quercetin.* 2015. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, Volume 15, Issue 17.
179. **Serban MC, Sahebkar C et Zanchetti A, Mikhailidis D et al.,.** *Effects of Quercetin on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials.* 2016. *J Am Heart Assoc.*2016 Jul; 5(7): e002713.
180. **Brito AF, Ribeiro M, Abrantes AM, Pires AS, Teixo R, Tralhao JG, Botelho MF.,.** *Quercetin in Cancer Treatment, Alone or in Combination With Conventional Therapeutics? .* 2015. *Curr Med Chem*;2015;22(26):3025-39.
181. **Mlcek J, Jurikova T, Skrovankova S, Sochor J.,** *Quercetin and Its Anti-Allergic Immune Response .* 2016. *Molecules* 2016, 12;21(5):623.
182. **Kruger MJ., Davies N., Myburgh KH., Lecour S.,.** *Proanthocyanidins, anthocyanins and cardiovascular diseases.* 2014. *Food Research International*, Vol 59, 2014, Pages 41-52.
183. **Shay J, HA. Elbaz, I Lee, SP. Zielske, MH. Malek, Hüttemann M.,.** *Molecular Mechanisms and Therapeutic Effects of (-)-Epicatechin and Other Polyphenols in Cancer, Inflammation, Diabetes, and Neurodegeneration.* 2015. <https://doi.org/10.1155/2015/181260>.
184. **Opie LH, Lecour S.** *The red wine hypothesis: from concepts to protective signalling molecules.* 2007. *Eur Heart J.* Jul;28(14):1683-93.
185. **GUILLOUTY A.** *Plantes médicinales et antioxydants.* Toulouse : s.n., 2016. 2016/TOU3/2103.
186. **Fremont, L.** *Biological effects of resveratrol.* 2000. *Life Sci* 66(8): 663-73.
187. **Lampe JW.** *Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies.* 1999. *Am J Clin Nutr* ;70:475S-490S.
188. **Hercberg S., Galan P., Preziosi P., Bertrais S., Mennen L., Malvy D., Roussel AM., Favier A.et Briancon S.** *The SU.VI.MAX Study: a randomized, placebo-controlled trial of the health effects of antioxidant vitamins and minerals.* 2004. *Arch Intern Med*164(21): 2335-42.

189. **Hercberg S, Czernichow S, Galan P.** *Antioxidant vitamins and minerals in prevention of cancers: lessons from the SU.VI.MAX study.* . Br J Nutr. 2006;96(Suppl 1):S28–S30.
190. **Baan R., Straif K., Grosse Y. et al.** *Carcinogenicity of alcoholic beverages.* 2007. Lancet Oncol ;8:292-293.
191. **Narod SA.** *Alcohol and risk of breast cancer.* JAMA. 2011 Nov 2;306(17):1920-1. doi: 10.1001/jama.2011.1589..
192. **Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC.** *Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk.* 2011. JAMA. 2011 Nov 2;306(17):1884-90. doi: 10.1001/jama.2011.1590..
193. **Martinez J., Moreno, JJ.,.** *Effect of resveratrol, a natural polyphenolic compound, on reactive oxygen species and prostaglandin production.* 2000. Biochem Pharmacol 59(7): 865-70.
194. **Chun YJ, Kim MY, Guengerich FP.** *Resveratrol is a selective human cytochrome P450 1A1 inhibitor.* 1999. Biochem Biophys Res Commun ;262:20-24.
195. **Yu C., Shi YG., Kosmeder JW., Pezzuto JM., Van Breemen RB.,.** *Liquid chromatography/tandem mass spectrometric determination of inhibition of human cytochrome P450 isozymes by resveratrol and resveratrol-3-sulfate.* 2003. Rapid Commun Mass Spectrom 17(4): 307-13.
196. **Delmas D., Solary E., Latruffe N.,.** *Resveratrol, a phytochemical inducer of multiple cell death pathways: apoptosis, autophagy and mitotic catastrophe.* 2011. Curr Med Chem 18(8): 1100-21..
197. **Kimura Y., Okuda H.,.** *Resveratrol isolated from Polygonum cuspidatum root prevents tumor growth and metastasis to lung and tumor-induced neovascularization in Lewis lung carcinoma-bearing mice.* 2001. J Nutr 131(6): 1844-9.
198. **Tseng S H., Lin SM., Chen, JC., Su YH., Huang HY., Chen CK., Lin PY., Chen Y.** *Resveratrol suppresses the angiogenesis and tumor growth of gliomas in rats.* 2004. Clin Cancer Res 10(6): 2190-202.
199. **Brakenhielm E., Cao R. et Cao Y.,.** *Suppression of angiogenesis, tumor growth, and wound healing by resveratrol, a natural compound in red wine and grapes.* 2001. FASEB J 15(10):1798-800.
200. **Renaud S.C., Guéguen R., Schenker J., d’Houtaud A.,.** *Alcohol and mortality in middle aged men from Eastern France.* 1998. Epidemiology 9: 184–188.
201. **Malarcher M., Giles W., Croft JB., et al.,.** *Alcohol Intake, Type of Beverage, and the Risk of Cerebral Infarction in Young Women.* 2001. Stroke. 2001;32:77–83.
202. **Truelsen T, Gronbaek M, Schnohr P, Boysen G.** *Intake of beer, wine, and spirits and risk of stroke - The Copenhagen City Heart Study.* 1998. Stroke ;29:2467-2472.
203. **Weyerer S., Scaufele M., Wiese B., Maier W., Tebarth F., Van den bussche H., Pentzk M., Bickel H., et Luppa M.,.** *Current alcohol consumption and its relationship to incident dementia : results from a 3-year follow-up study among primary care attenders aged 75 years and older.* 2011. Age and Ageing, 40(4):456-463.

204. **Orgogozo JM1, Dartigues JF, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R, Renaud S, Bretele.** *Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area.* Paris : s.n., 1997. Rev Neurol. 1997 Apr;153(3):185-92.
205. **Lemeshow S, Letenneur L, Dartigues JF, Lafont S, Orgogozo JM, Commenges D.** *Illustration of analysis taking into account complex survey considerations: the association between wine consumption and dementia in the PAQUID study. Personnes Ages Quid.* . Am. J. Epidemiol. 1998;148(3):298-306.
206. **Letenneur L, Larrieu S, Barberger-gateau P.** *Alcohol and tobacco consumption as risk factors of dementia: a review of epidemiological studies.* . Biomed. Pharmacother. 2004;58(2):95-99.
207. **Commenges D, Scotet V, Renaud S, Jacqmin-Gadda H, Barberger-Gateau P, Dartigues JF.** *Intake of flavonoids and risk of dementia.* . Eur J Epidemiol 2000;16:357-363.
208. **Ruitenbergh A, Swieten JC, Hofman A, Breteler MMB.** *Alcohol consumption and risk of dementia: results from the Rotterdam study.* 2000. Neurobiol Aging ; 21 : 1129.
209. **Fiore M1, Laviola G, Aloe L, di Fausto V, Mancinelli R, Ceccanti M.** *Early exposure to ethanol but not red wine at the same alcohol concentration induces behavioral and brain neurotrophin alterations in young and adult mice.* 2009. Neurotoxicology(1):59-71. doi: 10.1016/j.neuro.2008.11.009. Epub 2008 Nov 28..
210. **Kalmijn S, Launer LJ, Ott A, Wittemen JC, Hofman A, Breteler MM.** *Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam study.* 1997 . Ann Neurol ; 42 : 776-82.
211. **Vingtdeux V., Dreses-Werringloer U., Zhao H., Davies P. et Marambaud P.** *Therapeutic potential of resveratrol in Alzheimer's disease.* 2008. BMC Neurosci9 Suppl 2: S6..
212. **Doré S.** *Unique Properties of Polyphenol Stilbenes in the Brain: More Than Direct Antioxidant Actions; Gene/Protein Regulatory Activity .* 2005. Neurosignals 2005;14(1-2):61-70. DOI:10.1159/000085386 .
213. **Bertelli A., Falchi M., Dib B., Pini E., Mukherjee S. et Das DK.** *Analgesic resveratrol?* 2008. Antioxid Redox Signal10(3): 403-4..

# SERMENT DE GALIEN

---

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens
- De coopérer avec les autres professionnels de santé

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date

Signature de l'étudiant et du Président du jury

---

## **RESUME**

Le vin est la boisson alcoolisée la plus consommée en France. L'alcool contenu dans le vin a les mêmes propriétés et les mêmes effets que celui présent dans d'autres boissons alcoolisées. Mais consommé modérément et régulièrement au moment des repas, le vin représente un modèle de nutrition préventive associé à un mode de vie favorisant un bon état de santé. Le « French Paradox » désigne la contradiction entre la pratique alimentaire des français et la mortalité cardiovasculaire moins élevée que celle d'autres pays malgré des facteurs de risques identiques. Ce phénomène s'expliquerait par la diète méditerranéenne et la consommation de vin rouge en quantité modérée. Cette boisson renferme des polyphénols qui ont de multiples propriétés bénéfiques.

---

**DISCIPLINE administrative** : Pharmacie

---

**MOTS-CLES** : Vin rouge, alcool, French Paradox, polyphénols, antioxydants

---

### **INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :**

Faculté des sciences pharmaceutiques, Université Toulouse III – Paul Sabatier

35 Chemin des Maraîchers, 31400 Toulouse

**Directeur de thèse** : Jean-Pierre Souchard, Docteur PhD en Pharmacologie, Professeur de Chimie Analytique à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de Toulouse (UPS)