

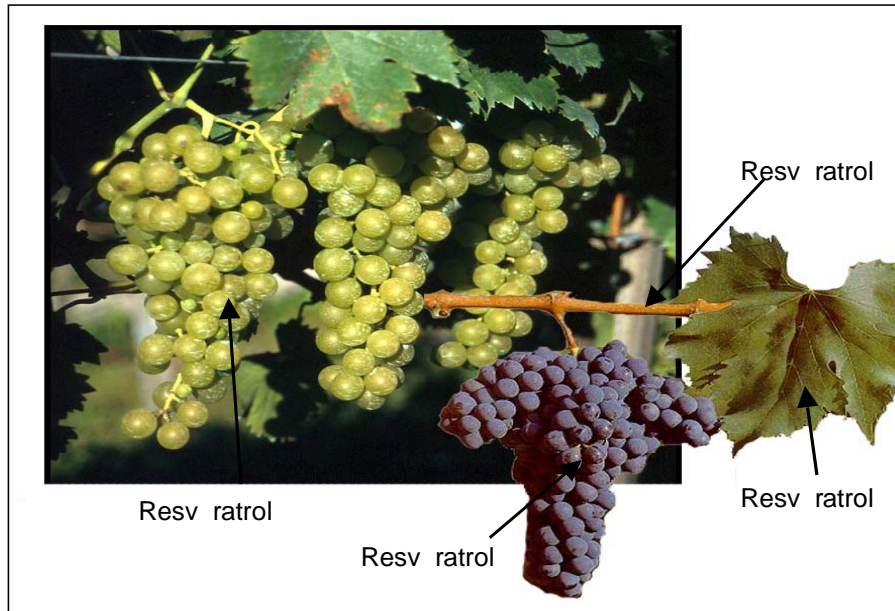
## Article, Biofutur 2006

# **Le resvératrol de la vigne; de nouvelles pistes de valorisation**

Prof. Norbert Latruffe

LBMC, Université de Bourgogne, 6, Bd Gabriel, 21000 Dijon

e.m. <[latruffe@u-bourgogne.fr](mailto:latruffe@u-bourgogne.fr)>, web <<http://www.u-bourgogne.fr/LBMC>>



### Résumé

Alors qu'à ce jour le vin rouge est connu comme seul produit issu de la vigne contenant du resvératrol, molécule phare doté de propriétés protectrices vis-à-vis de pathologies majeures et que paradoxalement pour des raisons économiques, voire sociales le vin subit une crise, la valorisation biotechnologique de sous-produits de la vigne, marcs, sarments, feuilles, et peut-être aussi les pépins, mérite plus que jamais attention.

### Les plantes et leurs mécanismes de défense

Les plantes, comme tout être vivant, ont besoin d'énergie, de sels minéraux pour pouvoir croître et se reproduire. Leurs cellules sont des systèmes ouverts qui captent, fabriquent et assimilent les substances nutritives. La particularité des végétaux est de puiser leur énergie dans la lumière en utilisant un système complexe de stockage de l'énergie et de production de sucres : la photosynthèse. Autre particularisme des plantes par rapport aux autres êtres vivants (animaux, microbes) c'est l'immobilité à laquelle elles ont du s'adapter, en particulier face à un environnement soit défini, souvent contraint, soit changeant, hostile ou favorable. Pour cela, elles se sont doté de moyens adaptés ; par exemple, à la lutte contre les rayonnements U.V., les radicaux libres, les pesticides, les stress hydriques ou chimiques, ou alors vis-à-vis de l'attraction des insectes favorisant la pollinisation, donc la perpétuation de l'espèce, ou enfin, se défendre contre les pathogènes variés (virus, bactéries, champignons, mycoplasmes...). C'est pourquoi nombreuses sont les végétaux qui produisent des substances non impliquées dans les apports énergétiques qu'on appelle métabolites secondaires.

Ceux-ci peuvent être des pigments colorés, des phéromones, des molécules de défense (filtres UV, piègeurs de radicaux libres, antibiotiques). Nombre de ces substances appartiennent à la famille des polyphénols, par exemple, flavonoïdes, anthocyanidines et

autres stilbènes, dont le fameux resvératrol, ou 3,5,4'-trihydroxystilbène (figure 1) produit en masse par la vigne. Aussi, depuis plusieurs années maintenant le resvératrol fait l'objet d'un intérêt croissant en raison de ses puissantes propriétés anti-oxydantes et protectrice vis-à-vis de plusieurs pathologies évolutives ; athérosclérose, vieillissement, cancer, infections virales (voir le détail à la fin de l'article).

### **Sources de resvératrol**

Le resvératrol identifié il y a seulement 30 ans dans le vin (ref. 1, Langcake et Pryce, 1976) est un composé aussi produit par une vingtaine d'autres espèces répertoriés (ref 2 Aggarwal et Shishodia, 2006) dont une plante non comestible, *Polygonum cuspidatum*, connue pour sa richesse en resvératrol (dont les racines sont utilisées en pharmacopée chinoise); ou encore par *Veratrum album* (Hellebore ou fausse gentiane des plateaux du Haut-Doubs) d'où l'on tire l'origine du mot resvératrol), ainsi que par les plants d'arachide (abondance dans les graines de cacahuète). De plus, la vigne va produire des quantités massives de resvératrol (figure 2) en réponse à un stress physicochimique (UV, ozone) ou biologique (attaque par le champignon microscopique *Botrytis cinerea*). A l'opposé, la nature des sols influence peu la teneur en resvératrol. L'enzyme clé (et le gène correspondant) de cette synthèse est la stilbène synthase (figure 3) qui va coupler le 4-hydroxycoumaryl-CoA et trois molécules de malonyl-CoA pour donner du resvératrol en détournant ces substrats au détriment de la synthèse des flavonoïdes, catalysés par la chalcone synthase (ref.3, Bessis, 1998). Le resvératrol, produit dans la pellicule des grains de raisin, devient un médiateur de stimulation de défense de la plante (le terme générique étant une phytoalexine) en induisant un processus en cascade (élicitation) qui va contribuer au développement d'une défense systémique acquise de la plante (protection de la plante contre d'autres agressions) (ref. 4, Iriti et coll., 2004). A ce titre, on peut faire une comparaison avec le système immunitaire des animaux stimulé par des antigènes à la suite d'une vaccination. Par analogie, le resvératrol va aussi exercer ses propriétés fongicides en s'opposant au développement de l'infection microbienne par *Botrytis cinerea* mais aussi vis-à-vis d'autres pathogènes tels que *Phomopsis viticola*, *Rhizopus stolonifer* ou encore *Plasmopara viticola* (ref.5). De plus, le rôle essentiel du resvératrol dans la stimulation des défenses est confirmé par l'apparition de résistances de différentes espèces végétales transgéniques résultant de la surexpression du gène de la stilbène synthase (ref. 6, Adrian et Jeandet, 2006). Le resvératrol subit aussi un métabolisme (transformation) ; ex. formation de dérivé glucoside (picéide), oligomérisation en viniférine (dimère) et autres polymères complexes, modification par méthylation (ptérostilbène), ou encore isomérisation trans → cis, par un processus photoactif, voire enzymatique. Cette dernière étant une forme minoritaire dont l'activité biologique n'est à ce jour pas clairement démontrée (cf. ci-dessous § Resvératrol et santé humaine). Chez la plante, le resvératrol est produit dans les feuilles à la suite d'un stress, dans la pellicule des grains mais aussi dans les bois où le resvératrol serait impliqué dans la lignification. Cette rigidification des parois contribuerait à lutter contre les parasites. Par contre les pépins, bien que riches en polyphénols assez astringents, sont relativement pauvres en resvératrol. Notons cependant qu'au cours du développement, la teneur en resvératrol va diminuer avec le vieillissement des feuilles et la maturation du raisin tout en gardant un niveau important.

### **Valorisation des produits et sous-produits de la vigne**

Compte tenu de ces connaissances et des potentialités de valorisation du resvératrol, les produits et sous-produits de la vigne pourraient être mieux exploités en raison de leur teneur dans ce type de polyphénol. C'est bien sûr le cas de vins rouges issus de la macération et de la fermentation de la vendange, mais aussi les marcs provenant de la pressée de raisins blancs. Dans cette perspective, cette matière première devrait être protégée de l'oxydation et du développement microbien, par exemple avec le soufre. Les sarments obtenus de la taille

annuelle sont aussi une source de choix. en resvératrol. Enfin, le ramassage automnal des feuilles tombées lors des premiers froids pourrait être envisagé compte tenu de leur teneur importante en resvératrol. Notons que le resvératrol avec d'autres polyphénols extraits de sarments (Stés Actichem, Berckem, Burgundy extracts par exemple) sont déjà utilisés en cosmétique comme ingrédients de crèmes revitalisantes de la peau.

Si toutes les variétés de vigne de l'espèce *Vitis vinifera* sont capables de produire du resvératrol, le cépage « Pinot noir », typique du vignoble de Bourgogne, en est particulièrement riche (tableau I). Le long de la Côte des vins, les matins brumeux et humides de septembre permettent cette présence microbienne. Si les grains de raisins sont infectés et si cette infection est contenue par l'effet antifongique du resvératrol, nous aurons alors une vendange de qualité typique de la Bourgogne et des vignobles septentrionaux riches en resvératrol. Si l'infection reprend le dessus en raison de la dégradation enzymatique du resvératrol par le champignon, ce sera la pourriture grise donnant un raisin de qualité inférieure. S'il est difficile de faire une analyse de la quantité de resvératrol dans les vins en fonction des régions de France ou de provenance de l'étranger compte tenu des données de la physiologie, des conditions climatiques ou géographiques (cf. ci-avant) ; cependant, à côté du Pinot noir, les cépages Chardonnay (pellicule des grains riche en resvératrol) et Cabernet Sauvignon (synthèse importante de resvératrol dans les feuilles) sont aussi à prendre en compte dans la possible valorisation des sous-produits.

Le resvératrol est depuis de nombreuses années une molécule particulièrement étudiée à Dijon : travaux de l'équipe de Roger Bessis à l'IUVV – Institut Jules Guyot (ref. 5, Adrian et coll., 2000) ; travaux de l'équipe d'Alain Pugin à l'INRA (ref. 5, Aziz et coll., 2003) et travaux sur vin et santé des équipes de Denis Blache à l'INSERM (ref. 8, Blache et coll.1997) et de Norbert Latruffe à la Faculté des Sciences de l'Université de Bourgogne (ref.9, Latruffe et coll., 2002) ; ainsi qu'à Bordeaux (ex. équipe de Jean-Michel Mérillon) et Montpellier (ex. Joseph Vercauteren et coll.).

### **Resvératrol et santé humaine**

Le resvératrol est connu de par le monde en raison de son rôle considéré comme majeur dans le célèbre « *French paradox* » (cf. ref.10, Renaud et coll., 1998) qui révèle qu'une alimentation à base de cuisine traditionnelle du sud de l'Europe (régime méditerranéen ou Crétois) associant une consommation régulière et modérée de vin rouge diminue la mortalité par accidents vasculaire. Les mécanismes de protection vasculaires cardiaque et cérébrale par le resvératrol (isomère trans et peut-être cis) impliquent ses propriétés antioxydantes (ref. 11, Delmas et coll., 2005). Le resvératrol ralentit le vieillissement cérébral comme Alzheimer ou Huntington (ref ; 12, Parker et coll., 2005) et s'oppose à l'infection virale ou bactérienne (herpès, *Helicobacter pylori*). Le resvératrol (isomère trans) s'avère être aussi prometteur dans la prévention et peut-être la thérapie de plusieurs types de cancers (ref.13, Levi et coll., 2005). En effet, nous avons montré (figure 4) parmi d'autres, un blocage de la prolifération cellulaire par le resvératrol, accompagné dans certaines lignées cellulaires (origine de tumeurs colorectales) d'un déclenchement de l'apoptose (ref 14, Delmas et coll. 2003). De plus, le resvératrol est un adjuvant sensibilisant les cellules tumorales résistantes aux agents utilisés en chimiothérapie comme le 5-fluorouracile ou le cis-platine (ref. 15, Delmas et coll., 2004). Enfin, le resvératrol mime la restriction calorique en activant les sirtuines (ref 16, Howitz et coll., 2004) entraînant un allongement de la longévité.

En résumé, le resvératrol est maintenant très connu pour ses propriétés protectrices vis-à-vis de nombreuses altérations ; ex. pathologies vasculaires (cardiaques et cérébrales), maladies neurodégénératives, cancer ainsi que pour ses effets antiviraux et anti-âge (Tableau II).

Si toutes les variétés de vigne de l'espèce *Vitis vinifera* sont capables de produire du resvératrol en plus ou moins grande quantité, certains cépages en sont particulièrement riches. Si les grains de raisins sont infectés et par le champignon *Botrytis cinerea* et si cette infection est contenue par l'effet antifongique du resvératrol, le vin rouge sera riche en resvératrol. A côté de la pellicule des grains riche en resvératrol, la présence de cette substance dans les feuilles et dans les sarments sont à prendre en compte comme autres sources possibles de resvératrol.

Du point de vue biotechnologique, les produits et sous-produits de la vigne pourraient être mieux exploités en raison de leur teneur en resvératrol. C'est bien sûr le cas des vins rouges issu de la macération et de la fermentation de la vendange, mais aussi les marcs provenant de la pressée des raisins destinés à produire des vins blancs. Les bois résultant de la taille annuelle sont aussi une source de choix. en resvératrol. Enfin, le ramassage automnal des feuilles tombées lors des premiers froids ne doit pas être exclu compte tenu de leur teneur importante en resvératrol.

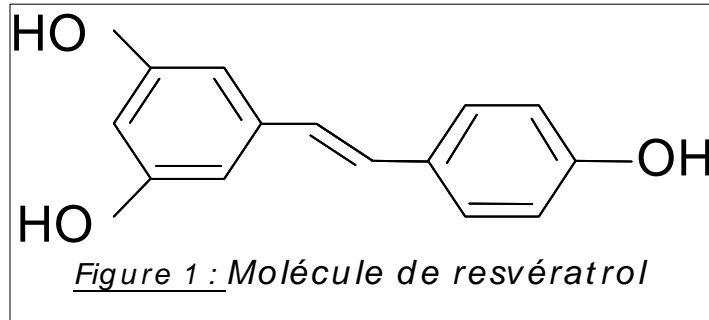
Les applications potentielles étant très variées ; cosmétologie, soins du corps, compléments alimentaires, lutte biologique, traitements antifongiques etc.

Remerciements à Mr Roger Bessis, Professeur Emérite et ancien Directeur de l'IUVV (Institut Jules Guyot) de l'Université de Bourgogne pour ses précieuses connaissances dans le domaine.

Le 05 / 04 / 2006

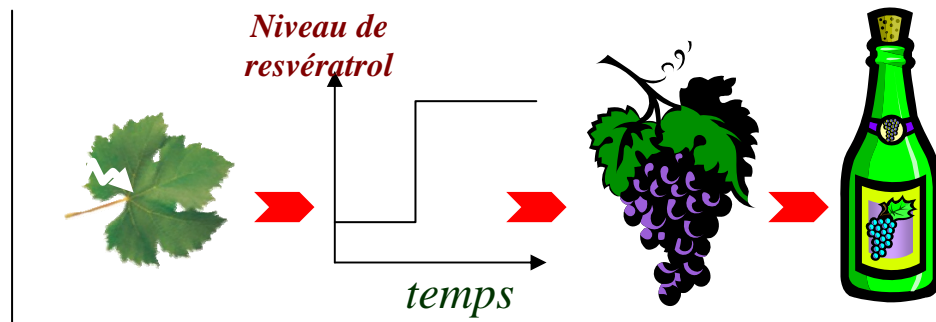
#### Références :

- (1)- Langcake et Pryce (1976) *Physiol Plant Pathol*, 9 : 77-86
- (2)- Aggarwal et Shishodia (2006) *Resveratrol in Health and Diseases*, Taylor & Francis, CRC Press, ISBN 0-8493-3371-7.
- (3)- Bessis (1998) *Vin et Santé*, 3 : 61-73
- (4)- Iriti et coll. (2004) *J Agric Food Chem*, 52 : 4406-13
- (5)- Aziz et coll. (2003) *Mol Plant Microbiol Interac*, 16 : 1118-28
- (6)- Adrian et Jeandet (2006) dans « *Resveratrol in Health and Diseases* » Aggarwal et Shishodia, eds pp 475-497, Taylor & Francis, CRC Press, ISBN 0-8493-3371-7
- (7)- Adrian et coll. (2000) *Am J Enol Vitic*, 51 : 1-5
- (8)- Blache et coll. (1997) *J Chromatog B Biomed Appl*, 702 : 103-10
- (9)- Latruffe et coll. (2002) *Int J Mol Med*, 10 : 755-60
- (10)- Renaud et coll. (1998) *Epidemiology*, 9 : 184-88
- (11)- Delmas et coll. (2005) *Mol Nut Fd Res*, 49: 377-395
- (12)- Parker et coll., (2005) *Nature genetics*, 37 : 349-350
- (13)- Levi et coll. (2005) *Eur J Canc Prev*, 14: 139-142
- (14)- Delmas et col., (2003) *J Biol Chem*, 278 : 41482-41490
- (15)- Delmas et coll. (2004), *Oncogene*, 23 : 8979-8986
- (16)- Howitz et coll., (2003) *Nature*, 425 : 191-196.



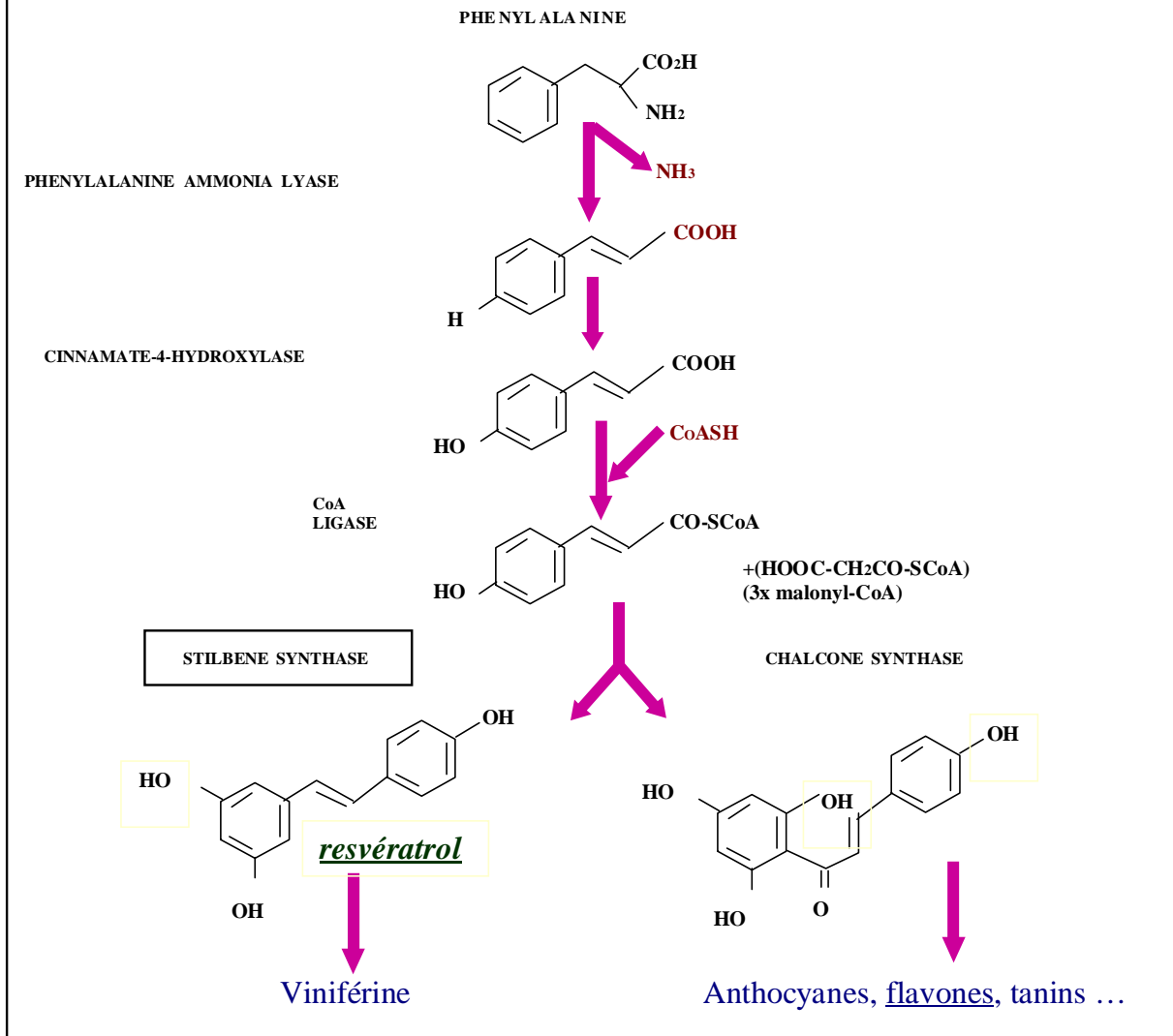
**Figure 2 : Phytotechnie – Viticulture**  
**Le resvératrol est un antifongique naturel (antibiotique)**

UV  
Champignon  
Ozone

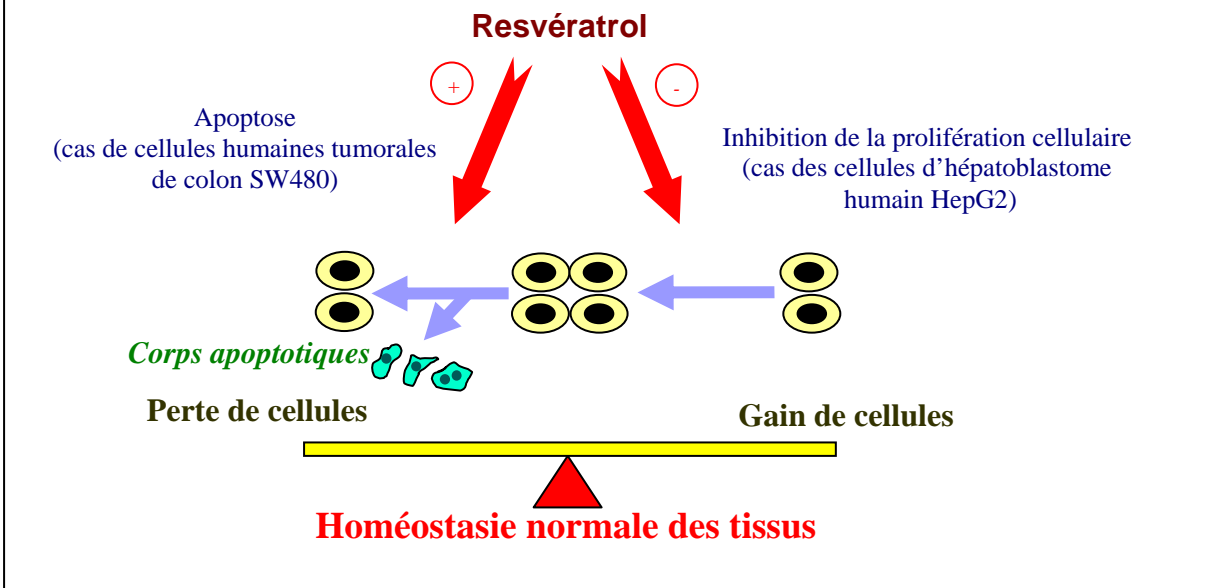


Chez la vigne, le resvératrol est synthétisé en quantité massive notamment en réaction à l'infection par *Botrytis cinerea* pour lequel il devient un antifongique naturel. Le resvératrol renforce les défenses naturelles de la vigne. Il est appelé éliciteur (ou phytoalexine).

**Figure 3 : Voie de synthèse du resvératrol**  
 (Bessis et al. (1998) « Vin et Santé » 3:61-73)



**Figure 4 : Schéma de l'action du resvératrol perturbant l'équilibre entre le gain et la perte de cellules**



**Tableau I : Te neur de qu elques vins en resvér atrol d osé en HPL C  
(origine Bourgogne ou Su isse, millésime 1997)**

Cépages	<i>trans</i> -resvératrol * (mg/L)	<i>cis</i> -resvératrol * (mg/L)	Res vératrol total ( <i>trans</i> + <i>cis</i> )
Pinot Noir	19,1	6,04	25
Gamay	40,4	3	43
Regent	10	4,34	14
Gamay rosé	9,1	2,56	11
Chardonnay	0,83	0,6	1,5
Chasselas	1,26	-	1,2

D'après Adrian et coll. (2000) *Am. J. Enol. Vitic.* 51:37-41

\* Fraction libre (aglycone) + fraction glycosylée (piceid)

**Tableau II**

Applications du resvératrol

- Phytothérapie nutritionnelle:  
Consommation d'aliments, d'extraits ou de dérivés riches en resvératrol
- Cosmétologie:  
Préparations pour protection de la peau (crèmes, onguents)
- Domaine des compléments et nutraceutiques (enrichis en resvératrol)
- Pharmacologie:  
Médicaments adjuvants en chimiothérapie (sensibilisation des cellules tumorales résistantes),  
nutrition post-opératoire du cancéreux
- Prévention du risque coronarien (effet anti-oxydant)

Autres perspectives

- Protection contre les maladies neurodégénératives (Alzheimer).
- Protection contre l'infection virale (herpès) ou les ulcères (*Helicobacter pylori*).
- Antivieillesse, allongement de la vie.
- Antifongique, antibactérien naturel dans la conservation des fruits et légumes frais.