



Symposium : Vin et santé Une mise au point scientifique 30 avril 2007 - Pau, France

Compte Rendu

L'objectif de ce symposium, qui s'est déroulé au Palais Beaumont à Pau, était de passer en revue les preuves que la consommation régulière de vin a des effets bénéfiques sur la santé. Il a permis de se familiariser avec l'histoire, les débats et les dernières recherches sur le *French paradox*.

Le symposium débute par une perspective historique du *French paradox*, décrit par le Professeur Joël de Leiris (Université Joseph Fourier, Grenoble, France). Ce phénomène est l'observation d'une mortalité par maladie coronarienne moins élevée en France malgré un risque alimentaire similaire à celui du Royaume Uni et des Etats-Unis. Il montre la corrélation entre la mortalité cardiovasculaire et la consommation de graisses saturées, mais la France présente une situation à part car cette corrélation ne s'y vérifie pas véritablement. Les travaux du Professeur Serge Renaud (l'invité d'honneur de ce symposium) montrent que si la consommation de vin est intégrée dans l'analyse avec la consommation journalière de graisses lactiques, le rapport avec la mortalité par maladie coronarienne est beaucoup étroit, ce qui prouve que la consommation de vin a aussi un effet sur la santé. Les travaux de Rimm indiquent que le vin a des bienfaits par rapport aux autres boissons. De plus, les habitudes de consommation de vin en France ont peut-être un impact significatif qui peut expliquer ce rapport – à savoir une consommation quotidienne modérée pendant les repas.

Le Professeur de Leiris exprime les idées que l'alcool augmente les taux de lipoprotéine de haute densité protectrice, que le vin a en quelque sorte une action anti-thrombotique, et que les polyphénols ont des effets sur l'inflammation et la production d'acide nitrique (NO) tout en ayant des propriétés antioxydantes bénéfiques. Il décrit également les études expérimentales qui montrent que l'alcool peut limiter la taille de l'infarctus du myocarde, et qu'un régime riche en flavonoïdes a des effets similaires. Le Professeur de Leiris conclut que, bien que le *French paradox* existe, il reste à identifier précisément les facteurs responsables : éthanol, flavonoïdes ou les deux.

Le Professeur R. Curtis Ellison (Boston University School of Medicine, Boston, Massachusetts, USA) décrit ensuite les autres études épidémiologiques sur les rapports entre la consommation d'alcool et de vin, et la diminution des maladies cardiovasculaires. Il commence par l'étude de Framingham qui montre que, en association avec un taux de cholestérol élevé, une tension artérielle élevée et le tabagisme, l'abstinence d'alcool est un facteur de risque de maladie coronarienne. De nombreuses études confirment cette conclusion, et une méta-analyse de Carrao décrit la relation en J entre la consommation d'alcool et le risque relatif de mortalité par maladie coronarienne. Les personnes qui consomment environ 20 g d'alcool par jour présentent une diminution de risque de 20% par rapport aux abstinents, tandis qu'au-delà de 72 g/jour le risque est plus important que pour les abstinents. Le Professeur Ellison met aussi en évidence de nombreux mécanismes permettant d'obtenir cet

effet, notamment la modification des profils lipidiques, les changements de coagulation, la vasodilatation, l'activité des gènes, l'inflammation et le métabolisme du glucose. Quant à la question de savoir si le vin a un effet indépendamment de l'alcool seul, les travaux de St. Leger, Renaud et Gronbaek montrent que le vin est plus efficace que les autres boissons. Il cite ensuite les travaux de Klurfeld et Kritchevsky qui met en évidence une efficacité supérieure du vin rouge par rapport au vin blanc chez les lapins.

En soulignant que les habitudes de consommation de vin sont très importantes, une consommation régulière modérée étant bénéfique tandis que la consommation occasionnelle excessive n'apporte aucune protection, il cite un rapport publié en 1995 par le Ministère de la Santé du Royaume Uni qui conclut que « *.....les hommes d'âge moyen ou avancé et les femmes ménopausées qui boivent rarement ou pas du tout peuvent envisager la possibilité qu'une consommation légère est susceptible d'être bénéfique à leur santé* ». Le Professeur Ellison apporte cependant une mise en garde en précisant que les dangers pour les femmes enceintes, le risque de consommation excessive et les maladies du foie sont tous avérés et que sans un vaste essai clinique à long terme sur les effets du vin et de l'alcool sur les événements coronariens, il est impossible à l'heure actuelle de formuler des recommandations générales concrètes.

Le Dr. Dylan de Lange (University Medical Center, Utrecht, Pays-Bas) examine le rapport risques/avantages que présente l'alcool en matière de santé et de maladie. En citant de nombreux effets nocifs de la consommation d'alcool, notamment la cirrhose du foie, le cancer et l'hypertension, il souligne l'équilibre délicat qui existe entre la consommation modérée et une augmentation ou diminution de la mortalité. La protection contre la mortalité toute causes confondues est manifeste chez les hommes, mais l'effet dépend considérablement de l'âge, les jeunes buveurs (moins de 35 ans) n'en tirant aucun bienfait. En ce qui concerne la consommation de vin, le risque relatif de maladie coronarienne est encore diminué ; le Dr. de Lange précise cependant que les limites de confiance sont élevées, et augmentent davantage lorsque la consommation de vin s'accroît, de telle sorte qu'une diminution statistiquement significative n'est observée que sur un intervalle réduit. Une vaste étude de Gronbaek démontre que les avantages ne sont observés qu'avec le vin puisqu'ils n'apparaissent pas avec les autres formes d'alcool. L'intervention se termine par une analyse des facteurs confusionnels, qui affectent les études par observation de telle sorte que les résultats sont faussés dans un sens ou dans l'autre. Les facteurs tels que le QI, l'instruction, les préférences en matière d'achats alimentaires, la race, le revenu et l'activité physique peuvent tous affecter les conclusions de ces études, et doivent donc faire l'objet de corrections lors des analyses de données. Le Dr. de Lange conclut que les essais cliniques doivent être conçus avec rigueur pour montrer précisément les effets de causalité de la consommation de vin, ce qui n'est pas possible en raison des risques liés à la consommation excessive d'alcool.

Le Dr. Theodora Psaltopoulou (Faculté de Médecine, Université d'Athènes, Grèce) parle ensuite du vin dans le cadre du régime méditerranéen. Elle décrit le régime méditerranéen qui est riche en huile d'olive, fruits, légumes et céréales, avec une consommation modérée de poisson, volaille, œufs, pommes de terre, noix et produits laitiers, et une consommation relativement faible de viande rouge. Ce régime comprend aussi un usage modéré de vin et une activité physique régulière. Le Dr. Psaltopoulou décrit comment la consommation de ces aliments est notée pour évaluer les habitudes alimentaires afin d'apprécier la conformité avec le régime méditerranéen dans l'étude EPIC (European Prospective Investigation of Cancer). Les résultats de cette analyse montrent qu'une amélioration du régime méditerranéen de 2 points entraîne une réduction de 25% de l'incidence du cancer et de la mortalité totale et de

33% des maladies coronariennes. Une réduction de la mortalité de 25% est également observée chez les sujets présentant une coronaropathie existante. Dans le cadre de la même étude, les travaux de Trichopoulou démontrent également que la consommation modérée d'alcool a des effets bénéfiques.

Les polyphénols du vin rouge sont décrits par le Professeur Alan Crozier (Université de Glasgow, Glasgow, Royaume Uni). Il décrit les structures des nombreux flavonoïdes tels que les flavonols, les flavan-3-ols et les anthocyanines présents dans le vin, qui sont regroupés sous le terme générique de polyphénols. Les concentrations de flavonoïdes dans le vin sont très variables. On pense qu'ils sont synthétisés par les raisins en raison de leur capacité d'absorber la lumière UV et donc d'assurer une protection solaire. Les plus fortes concentrations sont souvent observées dans les vins qui ont été produits dans des climats ensoleillés et en altitude. La majorité des polyphénols des vins jeunes sont des procyanidines, essentiellement des oligomères composés de 2 à 5 sous-unités de flavan-3-ols. On pense qu'ils sont à l'origine du goût astringent du vin. Les anthocyanines constituent un autre élément important de la teneur en polyphénols du vin, et lui donnent sa couleur.

Le Professeur Crozier décrit comment des modifications mineures dans la structure des polyphénols affectent leur absorption et leurs propriétés. Ce phénomène peut être plus important pour certains polyphénols que pour d'autres car les modifications chimiques intervenant au cours de l'absorption et du métabolisme sont courantes, mais la mesure dans laquelle les différents polyphénols sont métabolisés n'a pas encore fait l'objet d'une étude approfondie. Il faut donc être prudent dans les études expérimentales utilisant des polyphénols purs car il se peut qu'ils ne se présentent pas toujours sous leur forme naturelle après avoir été consommés comme aliments ou comme boissons. Des résultats variables ont été décrits pour l'absorption des procyanidines oligomériques, certaines études concluant qu'elles ne sont pas altérées à faible concentration, tandis que d'autres ne parviennent pas à les déceler dans le plasma. Cependant, des problèmes de méthodologie constituent aussi un facteur qui empêche de mesurer les procyanidines présentes dans le sang.

Le Professeur Augustin Scalbert (INRA, Centre de Recherche de Clermont-Ferrand/Theix) poursuit sur le thème de l'absorption des polyphénols et les mécanismes éventuels de leurs effets. Il décrit comment la biodisponibilité des polyphénols peut considérablement varier en montrant que le monomère de flavan-3-ol, la catéchine, est absorbé en quantités raisonnables tandis que le dimère de procyanidine B3 est indétectable dans le plasma des rats. Néanmoins, bien que certaines études montrent les effets des monomères, en particulier l'épicatéchine, sur la vasodilatation flux-dépendante, d'autres montrent que les procyanidines ont des actions telles que la réduction du taux de cholestérol, alors que les catéchines monomères sont sans effet. Il montre ensuite que de nombreuses études axées sur les effets des polyphénols ont été réalisées à des concentrations trop élevées pour être obtenues par un apport alimentaire, et fait remarquer qu'il faut donc faire preuve de prudence lorsque l'on cherche à mettre en évidence les rôles des polyphénols.

Le Professeur Scalbert examine brièvement l'opinion courante que les bienfaits des polyphénols sont dus à leurs propriétés antioxydantes. Il montre ensuite qu'il n'y a aucune corrélation entre l'activité antioxydante et les effets cytostatiques des différents polyphénols, ce qui indique que d'autres mécanismes sont responsables de ces effets. Il présente aussi de nouvelles données obtenues dans l'aorte du rat et montrant qu'une alimentation riche en polyphénols a des effets sur environ 490 gènes, qui participent collectivement à la régulation de nombreux aspects différents de la fonction vasculaire. Le développement de lésions athérosclérotiques est également réduit. Il conclut que, bien qu'on puisse observer quelques effets des polyphénols

alimentaires, il est nécessaire d'avoir une connaissance plus approfondie des métabolites présents dans le sang pour déterminer les effets à des concentrations physiologiquement significatives afin de bien comprendre la réaction vasculaire.

Le Professeur Valérie Schini-Kerth (Université Louis Pasteur, Strasbourg, France) parle ensuite des mécanismes qui sont à l'origine des effets vasculaires des polyphénols. L'extrait polyphénolique de vin rouge, l'extrait de peau de raisin et le jus de raisin Concorde stimulent tous une réaction vasodilatatrice qui dépend de l'oxyde nitrique et d'un autre stimulant de la vasodilatation, le facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium. Il est intéressant de souligner que ces réactions sont inhibées par le MnTMPyP, un antioxydant perméable aux cellules. Il s'agit là d'une réaction paradoxale puisqu'elle démontre que les effets des polyphénols sont obtenus par un mécanisme pro-oxydant alors qu'on pensait jusque là qu'ils étaient antioxydants. Cela indique clairement qu'un autre mécanisme intervient. Le Professeur Schini-Kerth distingue ensuite les rôles du superoxyde et peroxyde d'hydrogène, à l'intérieur des cellules, dans la médiation de la réaction endothéliale aux polyphénols. Les inhibiteurs d'un enzyme de signalisation, PI3K, inhibent aussi la réaction ; à travers ces études le Professeur Schini-Kerth relève le rôle de la voie PI3K/Akt, et l'activation de Akt. Cette activation entraîne la phosphorylation de la synthase de l'oxyde nitrique endothélial (eNOS) à Ser¹¹⁷⁷ et une déphosphorylation simultanée de Thr⁴⁹⁵, ces deux phénomènes étant connus pour activer la eNOS et augmenter la production d'oxyde nitrique. Dans les cellules du muscle lisse vasculaire, les extraits de polyphénol inhibent la libération du superoxyde dépendant de la NADPH oxydase, ce qui réduit le stress d'oxydation dans la paroi des vaisseaux sanguins. Les actions des polyphénols sur l'endothélium et sur le muscle lisse vasculaire doivent permettre de réduire le remodelage des vaisseaux et le développement des lésions athérosclérotiques.

Le Professeur Roger Corder (William Harvey Research Institute, Queen Mary, Londres, Royaume Uni), décrit ensuite ses travaux qui mettent en parallèle la consommation de vin rouge et la longévité. Il expose les grandes lignes de la recherche qui met en évidence les effets inhibiteurs des polyphénols du vin rouge sur la synthèse de l'endothéline-1, un puissant vasoconstricteur, qui ont conduit à la purification et à l'identification des procyanidines oligomériques comme étant les principaux polyphénols du vin rouge intervenant dans la modification de la fonction des vaisseaux sanguins.

Le Professeur Corder explique comment la formule du 19^{ème} siècle « *On a l'âge de ses artères* » l'a conduit à étudier les caractéristiques du vin rouge dans les régions de France et de Sardaigne où la longévité est plus importante. Dans la province de Nuoro en Sardaigne, le rapport homme/femme chez les centenaires est plus proche de 1:1 que dans d'autres régions. Les études génétiques ne permettent pas d'en établir la raison, et concluent qu'il doit exister un facteur environnemental ou alimentaire qui protège les hommes de cette région en particulier. En France, dans les années 1930, on soutenait que l'espérance de vie moyenne des non buveurs était inférieure de six ans à celle des buveurs de vin. Plus récemment, les résultats du recensement de 1999 ont révélé des différences régionales nettes dans le nombre d'hommes âgés de 75 ans ou plus. Le nombre relatif d'hommes âgés est inversement lié aux décès par maladie cardiovasculaire en France. Le Nord-est présente davantage de maladies cardiovasculaires et une longévité inférieure. Par contre, le Sud-ouest présente moins de maladies cardiovasculaires et un plus grand nombre d'hommes âgés, le département du Gers présentant notamment la plus grande longévité. Le Professeur Corder se pose la question « est-ce que l'explication est dans le vin ? » Il étudie différents vins et constate que les vins produits dans les régions où la longévité est la plus importante sont de puissants inhibiteurs de la synthèse de l'endothéline-1 et

contiennent aussi les concentrations de procyanidines les plus élevées. Plusieurs facteurs clés contribuent à cette caractéristique du vin : le processus de vinification, la variété et la maturité des raisins, le rendement et le terroir. Dans le Gers, on constate que le cépage Tannat utilisé pour les vins de Madiran et des Côtes de Saint-Mont est un facteur essentiel contribuant aux puissantes propriétés de ces vins.

Quant à la question de la biodisponibilité des procyanidines, les travaux de Taubert montrent que ce n'est qu'après une dizaine de jours de consommation régulière de procyanidines alimentaires que l'on peut en observer les effets, qui s'estompent d'ailleurs dans les deux-trois jours après arrêt de la consommation. Cela explique sans doute pourquoi les procyanidines sont difficiles à détecter dans le sang après une seule prise.

Le Professeur Jonathan Gibbins (Université de Reading, Reading, Royaume Uni) donne d'autres explications mécaniques sur l'action des polyphénols. Il décrit le rôle important des plaquettes dans la régulation de la coagulation sanguine suite à un traumatisme. Le Professeur Gibbins explique qu'une mauvaise activation plaquettaire engendre la thrombose – formation dans le vaisseau sanguin d'un caillot qui provoque l'obstruction du vaisseau et provoque un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral. Il est avéré que la consommation régulière d'alcool inhibe la fonction plaquettaire. Les polyphénols du raisin, notamment les procyanidines, les flavonols, et les anthocyanines ont des effets similaires. Grâce à des tests d'agrégation, le Professeur Gibbins démontre que la quercétine, un flavonol, peut inhiber la fonction plaquettaire. Il évalue ensuite l'activité des enzymes à l'intérieur des plaquettes et en trouve trois, les kinases Fyn, Lyn et Syk, dont la quercétine diminue l'activité. La quercétine peut aussi se lier dans des endroits stratégiques à l'enzyme PI3K, ce qui semblerait indiquer une éventuelle modulation de son activité par ce flavonol. Il présente également des recherches montrant que les polyphénols peuvent se lier aux récepteurs à la surface des plaquettes de la thromboxane A₂, ce qui réduit la capacité des plaquettes à s'activer les unes les autres.

Le Dr Mark Potheary (William Harvey Research Institute, Queen Mary, Londres, Royaume Uni) décrit ensuite ses études consacrées aux effets des procyanidines oligomériques sur les cellules endothéliales. Une expérience de biopuces a recensé environ 500 gènes dont l'activité est altérée en réaction à des traitements par des extraits de procyanidine issus du jus de canneberge, du vin rouge et de pépins de raisin. Ces extraits augmentent l'activité et l'abondance de la eNOS, l'enzyme clé dans la régulation de la vasodilatation dépendant de l'oxyde nitrique. Sur des périodes plus courtes, les procyanidines stimulent aussi la translocation de la eNOS des compartiments intracellulaires vers la membrane plasmique aux points de jonction intercellulaires. Une augmentation concomitante de la phosphorylation à Ser¹¹⁷⁷ intervient. On sait que ces phénomènes augmentent l'activité de l'enzyme et la libération d'oxyde nitrique. En même temps que ces modifications de la eNOS, l'enzyme responsable de la production du cofacteur de eNOS, la tétrahydrobioptérine, augmente aussi. Cela doit maintenir la production d'oxyde nitrique dans les cellules et réduire la production de superoxyde, qui peut se produire lorsque le taux de tétrahydrobioptérine diminue. Enfin, les mesures d'oxyde nitrique confirment que la production de cette molécule augmente effectivement en réaction à ces modifications.

Les enzymes u-PA et t-PA sont responsables de l'activation du plasminogène en plasmine, qui dégrade les caillots sanguins dans la vasculature. On constate que les extraits de procyanidine augmentent la concentration de ces deux enzymes, et entraînent une augmentation de la capacité des cellules endothéliales à activer le plasminogène en plasmine. Il s'agit d'un important mécanisme de protection qui contribue à la dégradation des caillots sanguins mal formés. L'augmentation de

l'activité de ces mécanismes de rétraction des caillots (clot-busting), tout en améliorant la vasodilatation dépendante de l'oxyde nitrique, contribue probablement pour une grande part à limiter le risque de maladie coronarienne et d'infarctus du myocarde chez les buveurs de vin rouge.

Le Professeur Giovanni de Gaetano (Université Catholique, Campobasso, Italie) clôt le symposium par un examen des bienfaits relatifs de l'alimentation par rapport aux médicaments. Après avoir constaté que les maladies cardiovasculaires sont une cause majeure de mortalité, de morbidité et d'invalidité dans le monde entier, il fait observer que la mise un place d'une alimentation saine peut améliorer la protection primaire contre le développement de ces maladies. Le risque de contracter une maladie cardiovasculaire augmentant avec le temps, une prévention précoce, c'est-à-dire avant l'âge de 40 ans, est critique. Toutes les manifestations cliniques peuvent potentiellement être évitées à un âge jeune grâce à des modifications de l'alimentation et du mode de vie. Le Professeur de Gaetano explique qu'il est essentiel de corriger les populations cibles en incluant les sujets jeunes et en bonne santé afin d'empêcher le développement ultérieur de la maladie. Cette attitude pourrait réduire de 75% l'incidence des maladies coronariennes.

Pour revenir aux études épidémiologiques, le Professeur de Gaetano mentionne l'étude INTERHEART, qui montre que la consommation régulière d'alcool réduit de 10% le risque d'infarctus du myocarde. Il s'agit là d'un phénomène global indépendant du *French paradox*. D'autres travaux montrent l'association du régime méditerranéen et d'alcool réduit le risque de survenue du diabète. Quant à l'effet net de l'alcool sur la mortalité, le Professeur de Gaetano mentionne une méta-analyse de Di Castelnuovo montrant que pour cette analyse combinée incluant 1.000.000 sujets et 95.000 décès, la relation en J où une faible consommation d'alcool offre une protection est encore manifeste et confirme clairement les avantages de la consommation modérée d'alcool.

En conclusion, ce symposium sur le Vin et la Santé a offert un vaste passage en revue des preuves que la consommation quotidienne modérée d'alcool, en particulier de vin rouge, contribue à réduire les maladies cardiovasculaires. Les intervenants ont présenté plusieurs mécanismes nouveaux et récemment élucidés, notamment en ce qui concerne l'action des polyphénols du vin rouge, susceptibles d'être à l'origine des effets bénéfiques d'une consommation régulière. Cette recherche accrédite un peu plus l'idée que les vins rouges riches en polyphénols offrent davantage de bienfaits que les vins rouges plus légers. Mais il reste encore beaucoup de travaux recherches à réaliser pour mettre en évidence et faire complètement la lumière sur le rapport entre le vin route et la santé.

Mark Potheary

9 mai 2007