

LES POLYPHENOLS DU VIN : DE LA CHIMIE POUR LA VIE (*)

**S. VERGÉ, S. SOULET, F. LACAN, T. MAS,
V. ARNAUDINAUD, B. NAY, C. CASTAGNINO,
J.-C. DELAUNAY, C. CHÈZE, J.-P. MONTI, G. DEFFIEUX,
J.-M. MÉRILLON, A. NUHRICH, J. VERCAUTEREN ⁽¹⁾**

La chimie et le vin forment un duo magique dont chaque élément sans cesse et tour à tour a besoin de l'autre et le nourrit ! Depuis des millénaires, l'homme a su profiter des qualités de ce breuvage "naturel" qu'il a su à son tour améliorer en maîtrisant les processus qui président à son élevage. C'est en comprenant comment le sucre se transformait en alcool qu'il a découvert l'existence des germes responsables de maladies et qu'il a pu s'en protéger ! Plus récemment, le chimiste a affronté en profondeur le difficile problème de l'étude structurale des polyphénols et découvre alors leurs étonnantes propriétés biologiques. N'y a-t-il pas là, toute "l'Alchimie" qui l'aidera une fois encore à combattre les maladies du prochain millénaire ?

(*) *Manuscrit reçu le 25 Octobre 1999*

¹ *GESNIT (Groupe d'Études des Substances Naturelles à Intérêt Thérapeutique) EA 491,
Faculté de Pharmacie, Université Victor Segalen Bordeaux 2 - 146, rue Léo Saignat,
33076 Bordeaux, France
Phone: 33 (5) 57 57 12 59, Fax: 33 (5) 56 96 09 75
Email: joseph.vercauteren@gnosie.u-bordeaux2.fr*

INTRODUCTION

Le vin, par sa complexité, sa diversité, mais aussi, par l'attrait qu'il a toujours exercé sur l'Homme, est devenue, dans notre civilisation, LA boisson des boissons. N'est-elle pas, en effet, celle présente aux moments essentiels de l'histoire de l'Homme ? Elle accompagne les repas de fête comme aux noces de Cana ? Elle sera encore choisie par le Christ comme le symbole de son sang qui "donne la Vie éternelle". Les apothicaires ne s'étaient pas fait prier non plus, pour en faire le breuvage "qui sauve", avec plusieurs milliers de vins de toutes sortes comme support de leurs remèdes universels et autres panacées.

Le vin a de tout temps intrigué l'Homme et lui a fait se poser des questions, aux aspects les plus fondamentaux desquelles, seule la science chimique fut capable pour l'instant, d'apporter des éléments de réponse. Le travail acharné, de quelques chercheurs chimistes hors pair, leur a permis de lever le voile sur une part du mystère qui entoure cette boisson, mais surtout, est-il à l'origine de trésors de bienfaits encore bien plus inestimables pour l'Homme ! La seule question de la "synthèse totale", ou même, de la "production par fermentation", de "l'esprit vinique" (l'éthanol) nous a valu de fantastiques joutes verbales et écrites entre les ténors de cette science que furent Louis PASTEUR et Marcellin BERTHELOT, qui resteront des morceaux d'anthologie et que Jean JACQUES a su faire revivre pour nous avec passion [1]. Au-delà de la démonstration de leurs talents de chimistes, ce qu'il faut considérer surtout, ce sont les gigantesques bouleversements intellectuel, scientifique et philosophique que ces titans de la chimie ont permis, et PASTEUR plus que quiconque. En se débattant, il y a quelque 130 ans, avec les difficiles questions des "ferments solubles" ou "insolubles", de "génération spontanée" capables de faire "apparaître" l'alcool à partir du sucre, ils en sont venus à comprendre que la "force vitale" était bien présente même si elle restait invisible. N'était-ce pas là, un pas-de-géant qui nous a permis de déboucher dans l'ère de la médecine moderne avec la compréhension de l'existence des microbes, et donc, de l'origine de l'infection, des possibilités de stérilisation et, plus tard, de vaccination ... ?

LA CHIMIE DU VIN

Nous savons que les levures et les bactéries, responsables des fermentations alcoolique et lactique, ont une profonde influence sur la qualité du produit. Si nous en maîtrisons certains paramètres, ces fermentations restent encore, par bien des aspects, des "boîtes noires" qu'il faudra ouvrir et appréhender plus en détail. C'est sûrement dans ce domaine que les recherches de demain nous apporteront les progrès les plus substantiels et, là aussi, la transgénèse est en route ! Elle l'est d'ailleurs également à propos de la vigne elle-même qui a vu récemment, ses premiers ceps transgéniques plantés en Allemagne. Nul doute que ceci a ou aura des répercussions sur le contenu chimique du vin, mais, cette chimie-là, est encore trop complexe pour faire l'objet de descriptions précises dès maintenant.

Mais, revenons à des considérations moins futuristes et plus connues sur la composition chimique du vin. Elle varie d'un vin à l'autre : un vin blanc, à l'évidence, ne doit pas contenir les mêmes pigments (anthocyanes) qu'un vin rouge. Un tableau récapitulatif, bien que peu précis, décrit la nature, la quantité et la propriété des principales catégories de substances présentes dans un vin de table de bonne qualité (tableau I). Sans nous attarder sur les premières catégories de molécules comme l'éthanol, qui continuera à avoir un intérêt considérable pour l'Homme même au 21^{ème} siècle (ne serait-ce que pour sa valeur énergétique de "carburant propre" !) et, bien que la grande difficulté de reproduire "artificiellement" un vin soit due à la multitude de ces composés, y figurant parfois à l'état de traces, nous ferons une place toute particulière aux polyphénols, du fait de l'importance considérable qu'ils ont acquise en santé humaine [2] et qui justifie à elle seule, le titre de cet article.

Tableau I : Nature, quantité et propriétés des principales catégories de substances présentes dans un vin

<i>Nature</i>	<i>g/l</i>	<i>action/valeur</i>
eau	qsp 1000	dilution de l'alcool ?
éthanol	120	"eau de vie" ?
minéraux		
Na ⁺ , Ca ⁺⁺ , Mg ⁺⁺	traces	
K ⁺	> 0,1	
polyols		propr. organoleptiques
glycérol	5 à 15	métabolisme lipidique
butane-2,3-diol	1	
inositol	0,5	
sucres		calorique, sapidité
sucres réducteurs	0 à 18	
sorbitol		cholérétique
polymères et pectines		
dextranes	1	colloïde
acides organiques		acidité, sapidité
ac. acétique	0,3	
acides citrique, lactique	traces	acidité
ac. coumarique, caféique	traces	cholérétique, bactéricide
substances azotées		nutritive
peptides, protéines	traces	
aminoacides essentiels	traces	
vitamines (groupe B et C)	traces	vitaminique
composés aromatiques		"bouquet des vins"
aldéhydes, cétones, esters	traces	
polyphénols		organoleptiques, "santé"
tanins catéchiques	1 à 3	astringence
flavonoïdes	< 0,2	couleur jaune
stilbénoides	0,01 à 0,1	"santé"
anthocyanosides	< 0,5	couleur rouge

Polyphénols du vin et structure

Les polyphénols sont le support des principales propriétés organoleptiques des vins et la chimie a permis des progrès considérables dans la compréhension des mécanismes impliqués :

- L'astringence est due aux tanins catéchiques qui précipitent les protéines salivaires, entraînant avec elles leur "cortège" de molécules d'eau qui lubrifiaient alors la muqueuse buccale [3-5]. C'est ce qui explique cette sensation de "sécheresse" buccale, mais on s'interroge encore sur la nature exacte des mécanismes, au niveau moléculaire, qui sont concernés.

- Les flavonoïdes donnent leur couleur aux vins blancs [6] et les anthocyanosides (flavyliums) aux rouges [7]. L'immense variété de teintes, couleurs et saturations observée pour les vins mais ceci vaut pour toutes les plantes supérieures, a pu s'expliquer par des phénomènes de complexation par des ions métalliques [8] modifiant la répartition électronique de ces pigments étonnamment stables ou des phénomènes de "copigmentation" [9-12]. L'apothéose était toute proche avec la découverte récente du mécanisme de "copigmentation intramoléculaire" [13], rendu possible grâce aux molécules « sophistiquées » développées par les plantes et qui comportent en elles-mêmes tous les éléments structuraux nécessaires pour réguler et enrichir encore la palette des couleurs.

Étude structurale des polyphénols : un cas « à part »

Pour pouvoir étudier les interactions moléculaires, et les propriétés physiologiques qui en découlent, nous avons besoin de connaître avec précision leur structure. Or, la chimie structurale rencontre dans le cas des polyphénols, des problèmes particulièrement délicats. Le nombre de structures polyphénoliques résultant d'une analyse radiocristallographique aux rayons X, qui servent de modèles intangibles pour établir la structure des autres molécules d'une même catégorie de substances naturelles, est si faible que c'est une caractéristique propre à cette famille de composés. En effet, il n'existe qu'une seule structure de dimère (le 6-bromo-B1, *figure 1*) qui a pu jusqu'ici être cristallisée et nous livrer les secrets d'une telle étude [14, 15] !

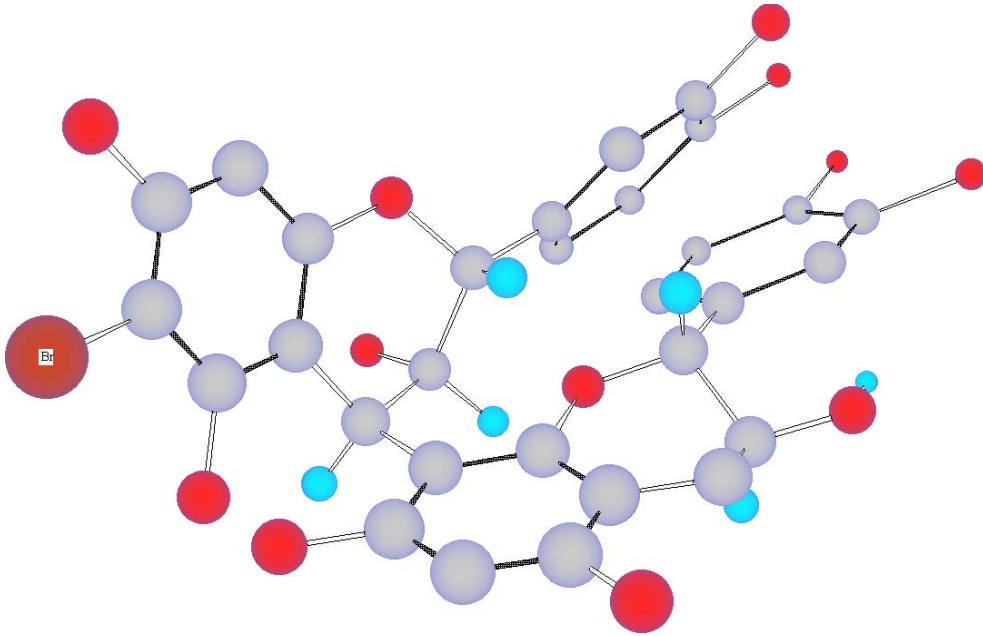


Fig.1 : Structure RX du 6-bromo-B1

La structure des tanins, polymères d'unités catéchine ou épicatechine (par exemple ici, le trimère C2, *figure 2*), a longtemps reposé sur une simplification préalable par des techniques d'hydrolyse, comme l'hydrolyse acide en présence de nucléophiles (α -toluène thiol) suivie de l'étude de l'hydrolysât [16,17]. Malheureusement, outre les erreurs d'interprétation dues aux réarrangements cationiques qui peuvent survenir [18], ces coupures font perdre une information essentielle : la stéréochimie des liaisons interflavaniques. Les techniques modernes d'analyse structurale par résonance magnétique nucléaire (RMN) multidimensionnelle ont malgré tout permis de progresser, bien que de façon très modeste, en établissant pour la première fois les preuves spectrométriques de la nature de la liaison interflavanique de dimères catéchiques [19] ! Ces mêmes outils, appliqués sans discernement au trimère de catéchine C2, aboutissent cependant à la conclusion erronée d'un trimère "catéchine-(4→8)-catéchine-(4→8)-**épicatechine**" [20] !

La modélisation a permis de constater, contre toute attente, une différence de 45 Kcal.Mol⁻¹, en faveur du conformère équatorial-équatorial-**axial**, justifiant les valeurs observées en RMN. La question se complique encore si on considère les dérivés du resvératrol : hétérosides (picéïdes [21], astringine [22, 23]) et polymères (viniférines [24], tétramères [25, 26]), découverts plus récemment, mais qui sont des molécules essentielles de son contenu et qui en disent long sur la complexité des formes encore plus polymérisées.

Le chimiste du prochain millénaire aura pour mission de mettre au point des "outils" d'analyse plus performants pour mieux connaître la structure des polyphénols (du vin). C'est un des défis qui s'impose à lui en raison des propriétés qu'ils possèdent !

Polyphénols du vin et propriétés biologiques

Qu'on le veuille ou non, le chimiste est embarqué dans le même "tourbillon" que celui qui secoue les épidémiologistes et les nutritionnistes en santé humaine, notamment depuis les travaux du Dr. Renaud sur "Paradoxe français" [27]. L'effervescence qui les secoue est en rapport avec la force des présomptions qui se dégagent de leurs analyses : diminution de plus de 50 % des risques des populations étudiées vis à vis de maladies cardiovasculaires [28-30] ou neurodégénératives (Alzheimer [31, 32]), dans le cas d'un régime alimentaire riche en polyphénols. En effet, des recherches réalisées *in vitro* sur des extraits ou des polyphénols à l'état pur, isolés de ces aliments, dont le vin, démontrent qu'ils sont :

- *Antiagrégants plaquettaires* : par la diminution du taux des plaquettes activées [27, 33-35], tout comme l'alcool, sans en avoir l'effet "rebond" [36], susceptible de causer la mort subite ou des accidents ischémiques graves.

- *Anti-inflammatoires* : par la protection de l'oxydation des LDL-cholestérol [28, 37, 38] et des acides gras poly insaturés (éicosanoïdes) [39, 40].

- *Anticancéreux* : plus particulièrement, le resvératrol, qui montre, *in vitro*, une action sur les trois phases principales de cancérisation [41] :

initiation, promotion (par diminution du taux d'enzymes caractéristiques de ces états précancéreux : cyclooxygénase-2) et propagation (par induction de la différenciation de cellules cancéreuses = perte de leur caractère "immortel" → apoptose). Cette molécule semble même être capable de lutter contre certaines formes de cancers, de façon **préventive**, en inhibant l'expression de gènes codant pour des enzymes nécessaires à l'étape d'initiation (protéine kinase C, mARN de COX-2 [42]).

La responsabilité du chimiste

Dans le débat, qui s'installe entre les "inconditionnels" des polyphénols et ceux qui ne veulent même pas les considérer, il semble que l'histoire se répète : les scientifiques, soucieux de vérité, rivalisent aujourd'hui, avec la même fébrilité que naguère Pasteur et Berthelot. Le chimiste doit absolument tenir sa place, le problème le concerne au premier chef, car il est compliqué ! Il s'agit de molécules très réactives dans le domaine de l'oxydation, du piégeage des radicaux libres oxygénés qui sont la principale cause du vieillissement et de la dégénérescence de tous les organismes aérobies (théorie d'Harman [43]). Qui d'autre, mieux que le chimiste sera capable de "débrouiller" le terrain ? Nous prendrons deux exemples :

Nous en sommes au stade où il est urgent de mieux connaître les structures plus complexes pour mieux comprendre la réactivité et les propriétés biologiques qu'elles recèlent. L'exemple de la "vitamine E", mélange de huit molécules phénoliques très ressemblantes sur le plan chimique mais qui ne fonctionnent pas du tout avec la même efficacité face aux "toxiques" oxygénés, est révélateur de cet état ! Seuls des chimistes pouvaient faire la distinction entre le γ -tocophérol, capable de piéger les peroxy-nitrites ONOOH (espèce oxygénée particulièrement toxique, résultat de l'addition de l'oxygène moléculaire sur le radical NO) et l' α -tocophérol qui ne le peut, car tous les carbones de son noyau phénolique sont substitués [44]. Les subtiles différences structurales observées, prennent alors tout leur sens et expliquent mieux comment ces deux composés agissent de façon **complémentaire** pour protéger de l'oxydation les LDL-cholestérol. Face aux radicaux libres oxygénés (anion superoxyde, hydroxyle) ou face aux oxydants électrophiles (peroxy-nitrites, nitrosonium, ...), nous avons encore besoin d'étoffer nos connaissances, ce n'est pas un domaine de notre discipline si bien enseigné que cela. La découverte du radical NO comme

"neuromédiateur" provoquant une vasodilatation intense, n'est que très récente, et pourtant, ça marche !

Une des questions primordiales, qui ne peut être ignorée si l'on veut prendre le parti ou rejeter les "*aliments riches en polyphénols*", est celle de leur **biodisponibilité**. La résorption intestinale des tanins du vin dépend de nombreux paramètres qui vont depuis les interactions moléculaires jusqu'aux transformations chimiques qu'ils peuvent subir par action de la flore intestinale [45] ! Comment apporter la preuve que c'est par les molécules "originales" présentes dans des aliments, ou même, par leurs métabolites, qu'ils exercent véritablement *in vivo* les mêmes actions que celles qu'elles démontrent *in vitro* ? La question n'aura de réponse que lorsqu'on disposera de polyphénols marqués par un isotope "froid" (*figure 3*), qui permette un suivi chez l'homme, en conditions "grandeur nature" (consommation de vin, au cours d'un repas).

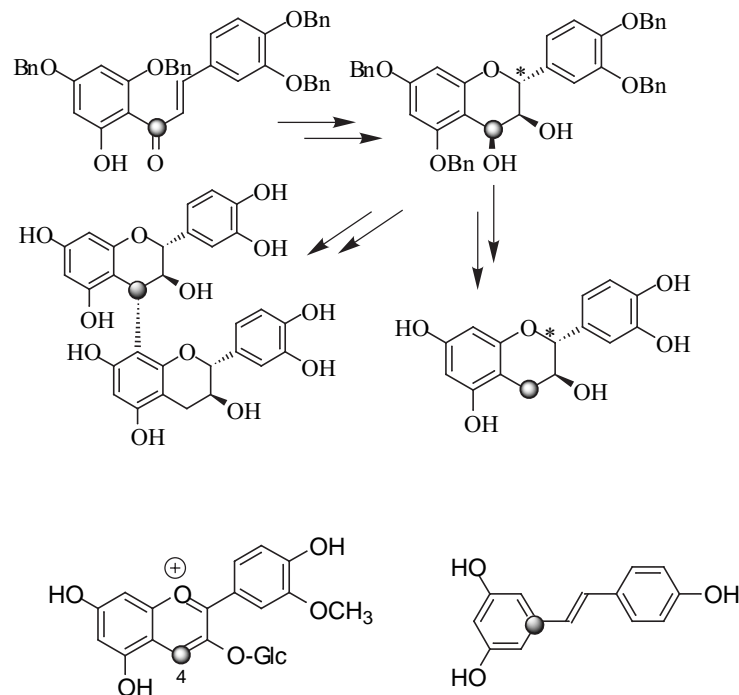


Fig. 3 : Préparation de polyphénols marqués au ^{13}C

Malgré les difficultés de synthèse, rencontrées avec des molécules aussi polyfonctionnelles et réactives, des tanins enrichis au carbone 13 font l'objet

de synthèse totale [46] et de production par des cultures cellulaires de vigne [47]. Ces molécules marquées sont les outils qui demain nous renseigneront de manière non ambiguë sur leur biodisponibilité mais surtout grâce auxquels nous découvrirons les mécanismes d'action intimes par lesquels les polyphénols nous protègent, à notre insu peut-être, depuis que nous les consommons à travers notre alimentation.

CONCLUSION

La science avance lentement, et cela est particulièrement vrai dans un domaine aussi complexe que celui des polyphénols et des radicaux libres qui sont trop réactifs pour se qu'on puisse les observer longtemps et en comprendre facilement les modes d'action ! L'ampleur de la tâche à accomplir vis-à-vis de molécules aussi actives que les polyphénols, est telle que l'on peut cependant espérer que l'Homme y trouvera une pleine satisfaction. Et si nous répétons l'histoire ... jusqu'au bout, et que, comme au siècle passé, les découvertes des chimistes sur les polyphénols du vin, nous faisaient découvrir de nouveaux "principes de vie", sinon de "jouvence" qui apporteraient à l'humanité toute entière le moyen de la guérir des nouvelles affections qui l'atteignent aujourd'hui ! Ce n'est pas complètement réaliste, mais pas tout à fait exclu non plus ! Il y a des exemples.

Alors, au travail, et "bon vin" et "bonne santé" !

*

* *

BIBLIOGRAPHIE

1. Jacques (J.) - Berthelot. Autopsie d'un mythe - Paris : Belin Ed., 1987.
2. Hertog (M.G.L.) - Epidemiological evidence on potential health properties of flavonoids - *Proc. Nutr. Soc.* 1996, **55**, 385-397.
3. Murray (N.J.), Williamson (M.P.), Lilley (T.H.), Haslam (E.) - Study of the interaction between salivary Proline-Rich proteins and a polyphenol by ¹H-NMR spectroscopy - *Eur. J. Biochem.* 1994, **219**, 923-935.
4. Asquith (T.N.), Uhling (J.), Mehansho (H.), Putman (L.), Carlson (D.M.), Butler (L.) - Binding of condensed tannins to salivary proline-rich glycoproteins : the role of carbohydrate - *J. Agric. Food Chem.* 1987, **35**, 331-334.
5. Noble (A.) - Bitterness in wine - *Physiol. Behav.* 1994, **56**, 1251-1255.
6. Biau (S.), Dumon (M.-C.), Glories (Y.), Vercauteren (J.) - Etude des polyphénols des vins blancs de Bordeaux - *Actualités œnologiques* 95. 5ème Symposium International d'Œnologie. Bordeaux, 1995.
7. Brouillard (R.) - The *in vivo* expression of anthocyanin colour in plants - *Phytochemistry* 1983, **22**, 1311-1323.
8. Elhabiri (M.), Figueiredo (P.), Toki (K.), Saito (N.), Brouillard (R.) Anthocyanin-aluminium and -gallium complexes in aqueous solution - *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* 1997, 355-362.
9. Asen (S.), Norris (K.H.), Stewart (R.N.) - Copigmentation of aurone and flavone from petals of *Antirrhinum majus* - *Phytochemistry* 1972, **11**, 2739-2741.
10. Iacobucci (G.A.), Sweeny (J.G.) - The chemistry of anthocyanins, anthocyanidins and related flavylium salts - *Tetrahedron* 1983, **39**, 3005-3038.
11. Goto (T.) - Structure, stability and color variation of natural anthocyanins - *Prog. Chem. Org. Nat. Prod.* 1987, **52**, 113-158.

12. Brouillard (R.), Cheminat (A.), Mazza (G.) - La réaction de copigmentation - *Bull. Liaison Journées Internationales d'Etudes du Groupe Polyphénols*. Ontario : Groupe Polyphénols, 1988, 12-19.
13. Dangles (O.), Saito (N.), Brouillard (R.) - Kinetic and thermodynamic control of flavylum hydration in the pelargonidin cinnamic acid complexation - origin of the extraordinary flower color diversity of *Pharbitis-Nil* - *J. Am. Chem. Soc.* 1993, **115**, 3125-3132.
14. Vercauteren (J.) - Do proanthocyanidins and NMR spectroscopists make an irreversible complexation ? - . In : R. Brouillard, M. Jay, Scalbert A, eds. *Polyphenols 94. XVIIth Intenational Conference on Polyphenols*. Palma de Mallorca: INRA Editions, 1994, 29-44.
15. Nkiliza (J.), Vercauteren (J.), Léger (J.-M.) - *unpublished results* - 1992.
16. Thompson (R.S.), Jacques (D.), Haslam (E.), Tanner (R.J.N.) - Plant proanthocyanidins. Part I. Introduction ; the isolation, structure and distribution in nature of plant procyanidins - *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1972, 1387-1399.
17. Hemingway (R.W.), Foo (L.Y.), Porter (L.J.) - Linkage isomerism in trimeric and polymeric 2,3-cis-procyanidins - *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* 1982, 1209-1216.
18. McGraw (G.W.), Steynberg (J.P.), Hemingway (R.W.) - Condensed tannins : a novel rearrangement of procyanidins and prodelphinidins in thiolytic cleavage - *Tetrahedron Lett.* 1993, **34**, 987-990.
19. Balas (L.), Vercauteren (J.) - Extensive high-resolution reverse 2D NMR analysis allows structural elucidation of procyanidin oligomers - *Magn. Reson. Chem.* 1994, **32**, 386-393.
20. Balas (L.), Vercauteren (J.), Laguerre (M.) - 2D NMR structure elucidation of proanthocyanidins : the special case of the catechin-(4 alpha-8)-catechin-(4 alpha-8)-catechin trimer - *Magn. Reson. Chem.* 1995, **33**, 85-94.
21. Teguo (P.W.), Decendit (A.), Vercauteren (J.), Deffieux (G.), Mérillon (J.-M.) - Trans-resveratrol-3-O-beta-glucoside (piceid) in cell suspension cultures of *Vitis vinifera* - *Phytochemistry* 1996, **42**, 1591-1593.
22. Mérillon (J.-M.), Fauconneau (B.), Teguo (P.W.), Barrier (L.), Vercauteren (J.), Huguet (F.) - Antioxidant activity of the stilbene

- astringin, newly extracted from *Vitis vinifera* cell cultures - *Clin. Chem.* 1997, **43**, 1092-1093.
23. Ribeiro de Lima (M.T.), Waffo Tégou (P.), Teissedre (P.L.), *et al.* - Determination of stilbenes (*trans*-astringin, *cis*- and *trans*-piceid, and *cis*- and *trans*-resveratrol) in portuguese wines - *J. Agric. Food Chem.* 1999, **47**, 2666-2670.
 24. Pool (R.M.), Creasy (L.L.), Frackelton (A.S.) - Resveratrol and the viniferins, their application to screening for disease resistance in grape breeding programs - *Vitis* 1981, **20**, 136-145.
 25. Korhammer (S.), Reniero (F.), Mattivi (F.) - An oligostilbene from *Vitis* roots - *Phytochemistry* 1995, **38**, 1501-1504.
 26. Ourtoule (J.C.), Bourhis (M.), Vercauteren (J.), Theodore (N.) - First symmetrical bicyclo[6.6.0]tetradecane resveratrol tetramer from stalks of *Vitis vinifera* (Vitaceae) - *Tetrahedron Lett* 1996, **37**, 4697-4700.
 27. Renaud (S.), De Lorgeril (M.) - Wine, alcohol, platelets, and the french paradox for coronary heart disease - *Lancet* 1992, **339**, 1523-1526.
 28. Frankel (E.), Kanner (J.), German (J.), Parks (E.), Kinsella (J.) - Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine - *Lancet* 1993, **341**, 454-457.
 29. Fitzpatrick (D.F.), Hirschfield (S.L.), Coffey (R.G.) - Endothelium-Dependent vasorelaxing activity of wine and other grape products - special communication - *Am. J. Physiol.* 1993, **265**, H774-H778.
 30. Facino (R.M.), Carini (M.), Aldini (G.), *et al.* - Diet enriched with procyanidins enhances antioxidant activity and reduces myocardial post-ischaemic damage in rats - *Life Sci.* 1999, **64**, 627-642.
 31. Draczynska-Lusiak (B.), Doung (A.), Sun (A.) - Oxidized lipoproteins may play a role in neuronal cell death in Alzheimer disease - *Mol. Chem. Neuropathol.* 1998, **33**, 139-148.
 32. Orgogozo (J.M.), Dartigues (J.F.), Lafont (S.), *et al.* - Wine consumption and dementia in the elderly: A prospective community study in the Bordeaux area - *Rev. Neurol.* 1997, **153**, 185-192.
 33. Petroni (A.), Blasevich (M.), Salami (M.), Papini (N.), Montedoro (G.F.), Galli (C.) - Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil - *Thromb. Res.* 1995, **78**, 151-160.

34. Pace Asciak (C.R.), Rounova (O.), Hahn (S.E.), Diamandis (E.P.), Goldberg (D.M.) - Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects - *Clin. Chim. Acta* 1996, **246**, 163-182.
35. Abuamsha (R.), Croft (K.D.), Puddey (I.B.), Proudfoot (J.M.), Beilin (L.) - Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro : identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine - *J. Clin. Sci.* 1996, **91**, 449-458.
36. Renaud (S.C.), Ruf (J.C.) - Effects of alcohol on platelet functions - *Clin. Chim. Acta* 1996, **246**, 77-89.
37. Kanner (J.), Frankel (E.), Granit (R.), German (B.), Kinsella (J.E.) - Natural antioxidants in grapes and wines - *J. Agr. Food Chem.* 1994, **42**, 64-69.
38. Meyer (A.S.), Yi (O.S.), Pearson (D.A.), Waterhouse (A.L.), Frankel (E.N.) - Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation in relation to composition of phenolic antioxidants in grapes (*Vitis vinifera*) - *J. Agr. Food Chem.* 1997, **45**, 1638-1643.
39. Pace-Asciak (C.R.), Hahn (S.), Diamandis (E.P.), Soleas (G.), Goldberg (D.M.) - The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis : implications for protection against coronary heart disease - *Clin. Chim. Acta* 1995, **235**, 207-219.
40. Laughton (M.), Evans (P.), Moroney (M.), Houlst (J.), Halliwell (B.) - Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability - *Biochem. Pharmacol.* 1991, **42**, 1673-1681.
41. Jang (M.S.), Cai (E.N.), Udeani (G.O.), *et al.* - Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes - *Science* 1997, **275**, 218-220.
42. Subbaramaiah (K.), Chung (W.), Michaluart (P.), *et al.* - Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells - *J. Biol. Chem.* 1998, **273**, 21875-21882.
43. Harman (D.) - Ageing : A theory based on free radical and radiation chemistry - *Rad. Lab. Report*, University of California 1955, N° 3078.

44. Christen (S.), Woodall (A.A.), Shigenaga (M.K.), Southwell-Keely (P.T.), Duncan (M.W.), Ames (B.N.) - γ -tocopherol traps mutagenic electrophiles such as NO_x and complements α -tocopherol : Physiological implications - *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1997, **94**, 3217-3222.
45. Brézillon (C.), Rabot (S.), Philippe (C.), Durao (J.), Chèze (C.), Vercauteren (J.) - Metabolism of catechin and epicatechin by the human colonic microflora. In : Charbonnier (F.), Delacotte (J.-M.), Rolando (C.), eds. *Polyphenols Communications* 98. Lille, 1998, 11-12.
46. Nay (B.), Peyrat (J.-F.), Vercauteren (J.) - Phenols as C- and O-nucleophiles in palladium-catalysed allylic substitutions - *Eur. J. Org. Chem.* 1999, 2231-2234.
47. Krisa (S.), Waffo Teguo (P.), Decendit (A.), Deffieux (G.), Vercauteren (J.), Mérillon (J.-M.) - Production of ¹³C-labelled anthocyanins by *Vitis vinifera* cell suspension cultures - *Phytochemistry* 1999, **51**, 651-656.

ABSTRACT

Chemistry and wine stand as a symbiotic *duo*, being by turns, feeding then fed. For millenaries, Man succeeded in taking advantage from the beneficial properties of this "natural" drink, for which he could, in turn, to ameliorate the processes for its production. Doing so, he discovered that sugar was transformed into alcohol by yeast and bacteria and understood that germs were causal agents of diseases he should protect himself from. More recently, chemists tried to deeply tackle the difficult question of structural elucidation of polyphenols and became fascinated by their astonishing biological properties. Aren't there all the needed curing molecules for next millenary diseases?

Key-words : Wine, polyphenols, structure, synthesis, biological properties.
