

MENTION D'HONNEUR DU JURY 1995

Université de Californie, Davis.

P.L. TEISSEDE - A.L. WATERHOUSE

R.L. WALZEM - J.B. GERMAN

E.N. FRANKEL - A.J. CLIFFORD

COMPOSÉS
PHÉNOLIQUES
du raisin
et du vin
et santé.

ACADÉMIE  MORIM

PRÉFACE

Le Groupe Amorim, né du liège en 1870 au Portugal, a fondé les bases de son développement sur cette extraordinaire matière première, à travers la production de cet humble mais inséparable compagnon du Vin : le bouchon de liège. Notre volonté de servir la cause du vin s'est toujours exprimée dans la recherche technologique sur la filière liège, base de notre activité.

En 1992, nous avons souhaité aller plus loin et nous engager davantage aux côtés des chercheurs en oenologie en créant l'Académie Amorim, un lieu de rencontre et d'échange entre oenologues, ingénieurs, professeurs, sommeliers, auteurs, artistes... tous animés d'une même passion du Vin.

Chaque année, notre Académie encourage et soutient la recherche en oenologie par la remise d'un Prix à un chercheur ou à une équipe de chercheurs ayant fait paraître des travaux significatifs qui concourent à la défense et la promotion de la qualité du Vin. Que soient ici saluées les personnalités, membres de cette Académie, qui contribuent si généreusement à cette mission.

Je formule le vœux que cette collection, dédiée aux Lauréats du Grand Prix de l'Académie, devienne, au fil des ans, une référence et la mémoire vivante des efforts et des travaux engagés dans le monde entier pour servir la noble cause du vin.

Americo FERREIRA DE AMORIM
Président du Groupe Amorim

LAURÉATS DE L'ACADÉMIE AMORIM

Grand Prix 1992

Pascal CHATONNET
Institut d'oenologie de Bordeaux.
"Incidence du bois de chêne
sur la composition chimique
et les qualités organoleptiques des vins,
applications technologiques".

Grand Prix 1993

Pierre-Louis TEISSEDRE
Centre de Formation et de Recherche
en oenologie de Montpellier.
"Le plomb, du raisin au vin".

Grand Prix 1994

Ziya GÜNATA
INRA Institut des Produits
de la Vigne de Montpellier
«Etude et exploitation par voie enzyma-
tique
des précurseurs d'arôme du raisin,
de nature glycosidique».

Grand Prix 1995

Samuel LUBBERS
Institut de la Vigne et du Vin Jules GUYOT,
Université de Bourgogne
«Etude des interactions entre les macro-
molécules d'origine levurienne du vin et
les composés d'arôme»

Mention d'Honneur du Jury 1995

P.L. TEISSEDRE - A.L. WATERHOUSE
R.L. WALZEM - J.B. GERMAN
E.N. FRANKEL - A.J. CLIFFORD
Université de Californie, Davis.
«Composés phénoliques

Depuis 1991, date de création de l'Académie AMORIM,
nous avons la lourde responsabilité, chaque année,
de récompenser les travaux d'un jeune chercheur
dédiés à l'amélioration de l'expression du vin et de son bon usage.

Après l'Institut d'Oenologie de Bordeaux en 1992,
l'Institut d'Oenologie de Montpellier en 1993, l'INRA en 1994,
c'est la Bourgogne et l'Université de Dijon qui sont récompensés
à travers les travaux de Samuel LUBBERS.

Parmi les ouvrages en compétition, tous d'une grande richesse,
nous avons jugé que son étude, apparentée à la recherche fondamen-
tale et de ce fait associée au produit,
pouvait apporter des réponses et des solutions
pour contribuer à l'amélioration de la qualité du vin
dont l'élaboration restera toujours un art.

Mais cette année nous avons tenu à remarquer
par une Mention d'«Honneur» les travaux d'une équipe,
réunissant par delà les océans des chercheurs américains
et français, qui nous a présenté des travaux
sur les liens controversés du vin et de la santé.

Cette année encore, le vin a fait couler beaucoup d'encre,
merci aux candidats et aux membres du jury,
et longue vie à l'Académie AMORIM

COMPOSÉS PHÉNOLIQUES

du raisin et du vin

et santé.

Université de Californie, Davis

P.L. TEISSEBRE

*Département Enology and Viticulture
University Of California, Davis.
Centre de Formation et de Recherche en Œnologie
Université de Montpellier 1.*

A.L. WATERHOUSE

*Département Enology and Viticulture
University Of California, Davis.*

R.L. WALZEM

*Département Molecular Biosciences
University Of California, Davis.*

J.B. GERMAN

*Département Food Science and Technology
University Of California, Davis.*

E.N. FRANKEL

*Département Food Science and Technology
University Of California, Davis.*

A.J. CLIFFORD

*Département of Nutrition
University Of California, Davis.*

De nombreuses enquêtes épidémiologiques réalisées au cours des 20 dernières années dans les pays industrialisés ont confirmé que les populations consommatrices de vin présentaient des taux bas de mortalités pour les maladies cardiovasculaires.

Un des retentissements les plus fameux fût l'émission «60 minutes», présentée en novembre 1991 sur la chaîne américaine CBS où le Dr Serge Renaud permit à des dizaines de millions d'américains de découvrir l'existence du «French paradox». Sous cette dénomination se cache un constat épidémiologique montrant que si dans la plupart des pays une consommation élevée de graisses saturées est fortement corrélée avec des mortalités importantes pour les maladies cardiovasculaires ; cela n'est pas le cas en France et plus particulièrement dans la région de Toulouse où la mortalité d'origine coronarienne est faible malgré une consommation conséquente de graisses saturées. L'hypothèse avancée pour expliquer ce paradoxe a été attribuée en partie à une consommation régulière et modérée de vin. Cependant les processus responsables de cet effet bénéfique de la consommation de vin pour la santé n'ont pas été identifiés. Et Renaud suggéra à

partir d'essais préliminaires que la réduction de ces maladies pouvait être causée par la combinaison de plusieurs facteurs incluant des effets sur l'activité plaquettaire aussi bien que l'athérosclérose. Qui plus est il trouva difficile d'expliquer la réduction des maladies cardiovasculaires en prenant seulement en compte les effets de l'alcool. L'alcool en modération est connu pour augmenter les teneurs en HDL, réduire les lipoprotéines athérogéniques ainsi que l'aggrégation plaquettaire. Cependant les quantités d'alcool consommées ne pouvaient pas avoir conduit à un taux significativement aussi bas de maladies cardiovasculaires constaté chez les buveurs de vin. Ainsi, en se basant sur l'étude de Renaud il est plausible de suggérer que le vin peut contenir des composés autres que l'alcool qui pourraient réduire les maladies cardiovasculaires. C'est ainsi que des recherches sur les différents composés de la fraction non-alcoolique du vin se

sont engagées et que les composés phénoliques antioxydants des raisins et des vins ont été impliqués et pressentis en tant que molécules qui pourraient être responsables des effets cardioprotecteurs constatés.

Ce sujet préoccupe à la fois le monde viti-vinicole et celui de la santé publique car les maladies cardiovasculaires conduisent à la première cause de décès aux U.S.A. et apparaissent comme un facteur de mortalité majeur pour plusieurs nations Européennes. C'est ainsi qu'en France un programme de recherche à été mis en place par l'ONIVINS sur le thème: «vin et santé, biologie et pathologie vasculaire» et que, parallèlement, aux U.S.A., un groupe de 4 Départements de l'Université de Californie, Davis (qui compte quelques 29 prix Nobels) ont joint leurs efforts sur des programmes de recherches concernant les propriétés antioxydantes et anticarcinogènes des composés phénoliques du vin. Grâce au prix qui me fut accordé par l'Académie Amorim en 1993, au soutien de la Région Languedoc-Roussillon et du Comité Interprofessionnel des vins d'A.O.C. Côtes du Rhône et Vallée du Rhône j'ai eu le privilège de rejoindre le Pr Waterhouse, coordinateur de ce groupe, afin d'effectuer des recherches post-doctorales concernant ces aspects.

Des études récentes ont clarifié les premières étapes dans le processus de la maladie d'athérosclérose. Le corps humain contient des acides gras polyinsaturés (lipides), qui se trouvent être la part principale des LDL (Low Density Lipoproteins ou Lipoprotéines basse densité) dans le sang. Les particules LDL sont les transporteurs courants de cholestérol, un «bloc de construction essentiel des parois cellulaires». L'oxydation des lipides dans les LDL interrompt cette fonction de transport et les produits d'oxydation causent des dommages subséquents à

plusieurs niveaux. Un des types de dommage les plus importants est la dislocation de la paroi interne des vaisseaux sanguins. Quand le dommage est assez sévère, une lésion localisée se produit. Cette lésion entraîne l'accumulation de cellules telles que des macrophages sur ce site. Avec un niveau continuellement élevé de lipides oxydés, ce processus de réaction de dommage local continu conduit éventuellement à une génération de cellules dégénérées et de plaques, le symptôme de l'athérosclérose. La plupart des traitements cliniques actuels se sont focalisés en intervenant dans ce processus par simple réduction des teneurs en LDL du sang, ce qui diminue la chance d'apparition de dommages. Une autre alternative possible, pourrait être d'interférer dans le processus qui conduit aux dommages oxydatifs en ajoutant des antioxydants à la diète. Les composés phénoliques naturels du raisin, qui sont préservés dans le vin, pourraient jouer quotidiennement ce rôle et amener une protection antioxydante significative dans les maladies cardiovasculaires et les cancers par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Le premier devrait être par capture directe des radicaux libres avant qu'ils ne réagissent avec les LDL lipidiques aussi bien qu'en réprimant les formes de radicaux libres avant qu'aucun dommage ne survienne. Un second mécanisme pourrait être dû à la réduction de l'activité des enzymes oxydatives, et un troisième à la diminution de la concentration en lipides peroxydés dans le plasma.

Il existe de nombreux composés phénoliques présents dans le vin où leur teneur totale peut atteindre jusqu'à 5 g/l. Plusieurs classes de composés phénoliques antioxydants ont été déterminées dans le vin et peuvent être séparées entre les flavonoïdes (groupe le plus important)

et les non-flavonoïdes. Les classes les plus significative des flavonoïdes du vin sont les catéchines et leurs oligomères localisés dans les pépins de la baie de raisin, les flavonols et les anthocyanidols provenant des pellicules (*figure 1*).

Les polymères de flavonoïdes, communément appelés tannins sont formés de l'enchaînement de 2 ou plus (jusqu'à 10) molécules élémentaires de flavanols (catéchines). Les oligomères de catéchines (2 à 5

molécules élémentaires) mises en évidence par le Professeur Masquelier en 1955 sont dénommées procyanidines. Il existe aussi plusieurs groupes de non-flavonoïdes comme les dérivés de l'acide benzoïque, les acides hydroxycinnamiques abondants dans la pulpe du fruit ainsi que les dérivés du stilbène comme le résvératrol (*figure 2*).

Etude in vivo de l'absorption de l'antioxydant catéchine à partir de vin rouge chez l'homme et l'animal.

Pour que les antioxydants du vin aient une chance d'inhiber l'oxydation des LDL in vivo, il est nécessaire au préalable que ces composés ainsi que leurs éventuels métabolites soient absorbés après ingestion de vin pour se retrouver dans le plasma et pouvoir y exercer une quelconque activité. Parmi les différentes classes de composés phénoliques, la catéchine peut être considérée comme la molécule antioxydante monomérique majeure que l'on puisse trouver dans le vin. De plus celle-ci rentre dans la composition des oligomères et tannins en proportion importante. Cette réflexion nous a conduit à choisir cette molécule pour la recherche de son éventuelle absorption chez l'homme et l'animal à partir de vin rouge ce qui n'avait jamais été démontré jusque-là.

Les méthodes courantes permettant de déterminer les teneurs de composés phénoliques présents in vivo dans les fluides du corps humain sont incommodes et ont un très mauvais recouvrement. De plus celles-ci sont très souvent indirectes, non spécifiques et finalement inappropriées pour étudier la base chimique ou les effets physiologiques de mécanismes moléculaires. C'est pour cette raison

que dans un premier temps nous avons mis au point une méthode analytique de dosage de la catéchine précise et reproductible dans le plasma humain par HPLC couplée à la spectrométrie de masse. Cette méthode a alors été utilisée pour doser la catéchine présente dans le plasma de sujets humains de sexe masculin et féminin après l'ingestion de vin rouge (variété carmine: hybride de cabernet-sauvignon, merlot et carignan) à teneur connue en catéchine pour différents temps de prélèvements; selon un protocole d'utilisation des humains approuvé conformément à la déclaration d'Helsinki de 1975 révisée en 1983. La figure (3) montre qu'après une période de 48 heures de déplétion de la diète alimentaire en catéchine, la teneur plasmatique en cette molécule tombe dans un intervalle compris entre 0,1 et 1,5 $\mu\text{mol/l}$ pour les différents sujets (2 hommes et 2 femmes). On observe alors une augmentation très importante de la teneur en catéchine du plasma jusqu'à 14 fois plus (13 $\mu\text{mol/l}$) 3 heures après la consommation d'une quantité modérée de vin rouge (300 ml représentant 80 mg de catéchine) puis celle-ci décroît tout en conservant un niveau

relativement élevé pendant 24 heures. L'absorption de l'antioxydant catéchine serait donc effective chez l'homme après consommation de vin rouge.

Nous avons souhaité dans un deuxième temps apprécier le % d'inhibition de l'oxydation d'un pool de LDL humaines fraîchement préparées pour des ajouts de quantités croissantes de catéchine exogène par Chromatographie en phase gazeuse (technique du headspace) selon la méthode du Professeur Frankel du Département Food Science and Technology de l'Université de Californie, Davis (1993). La figure (4) montre que l'inhibition de l'oxydation des LDL fût de 48% en présence de 1 $\mu\text{mol/l}$ de catéchine, 80% pour 2 $\mu\text{mol/l}$, et 96% pour 5 $\mu\text{mol/l}$ de catéchine. Si l'on se réfère à ces valeurs obtenues in vitro, les teneurs en catéchine obtenues dans le plasma humain après consommation de vin rouge lors des études in vivo sont susceptibles d'inhiber l'oxydation des LDL (Low Density Lipoproteins ou «mauvais cholestérol») à près de 80% pendant 24 heures.

Une expérimentation parallèle inédite a pu être conduite sur des poulets qui s'avèrent être les seuls animaux capables de servir de modèle sur les aspects spécifiques de l'oxydation des lipoprotéines (Walzem et al, 1995). Tous les animaux de laboratoire utilisés furent traités en accord avec le guide pour les soins et l'utilisation des animaux de laboratoire comme cela est spécifié dans un protocole approuvé des soins animaux. Trois groupes de 5 poulets mâle (race H&N Hatchery, RedmanWA) furent constitués et nourris pendant près de 10 semaines à l'aide d'une diète nutritionnelle adéquate. Un groupe continua à recevoir cette diète de base et servit de groupe de contrôle. La diète de base était pourvue de 26 mg de

catéchine/kg. Deux groupes tests furent nourris à l'aide de la diète de base supplémentée avec 400 mg/kg de catéchine provenant du même vin que celui utilisé dans l'étude humaine ou supplémentée avec 400 mg/kg de catéchine commerciale purifiée. La diète supplémentée avec le vin après séchage à 20°C fut débarrassée totalement de l'alcool et de l'eau par lyophilisation et stockée à -20°C avant usage. Des échantillons de sang ont été prélevés pour chaque animal en milieu de matinée un jour avant d'administrer les différentes diètes et par la suite après 2 et 12 jours d'alimentation des animaux avec leurs diètes respectives. Les teneurs en catéchine du plasma des animaux ont varié parallèlement à la concentration en catéchine du régime alimentaire, tableau (1). Les teneurs en catéchine plasmatique des animaux nourris avec les diètes supplémentées avec des quantités similaires de catéchine à partir du vin rouge ou de catéchine pure triplèrent après 2 jours d'alimentation. Aucun changement significatif entre les valeurs obtenues au jour 2 et au jour 12 ne fut observé pour les animaux supplémentés en catéchine. Les concentrations en catéchine plasmatique diminuèrent de manière significative entre le jour 2 et le jour 12 pour les poulets du groupe de contrôle à diète non-supplémentée en catéchine. Les poulets nourris à l'aide de diètes supplémentées en catéchine sous forme de composé pur ou à partir de vin rouge donnent des concentrations plasmatiques rapidement stables dans des limites du même niveau que celles des sujets humains. Ce résultat indique que la concentration plasmatique en catéchine monomérique libre ne continue pas à augmenter après une ingestion prolongée. Ces essais suggèrent que la catéchine du vin pourrait fournir une activité antioxydante in vivo substantielle et que la présence d'ethanol en combinaison avec la catéchine

n'est pas nécessaire pour son absorption.

Retard d'apparition de tumeurs cancéreuses chez des souris transgéniques par les composés phénoliques du vin rouge.

La consommation de fruits frais et de végétaux aurait une incidence réduite sur les cancers chez l'homme, Bailey and Williams (1994) et l'hypothèse que les effets observés pour les fruits frais et les végétaux pourraient être dus aux phénols et flavonoïdes présents dans ces groupes d'aliments à été avancée dans divers essais effectués sur des modèles animaux. Plusieurs mécanismes pourraient intervenir pour produire des effets anti-cancer de flavonoïdes. Cela inclut l'induction d'enzymes détoxifiantes, une détoxification directe des carcinogènes ultimes, l'altération du transport carcinogène, le piégeage d'espèces oxygénées actives, l'inhibition du métabolisme de l'acide arachidonique et autres, Huang et Ferraro (1992). Or, il se trouve que seul le Professeur Clifford du département Nutrition de l'Université de Californie Davis, possède des souris transgéniques porteuses d'un gène transactivateur du virus humain T-Lymphotropic type1 tax1 inducteur de tumeurs cancéreuses. Ces souris sont prédisposées à développer des gaines de tumeurs des nerfs qui sont similaires à celles se manifestant dans le cas de neurofibromatose humaine et ont un temps d'apparition très bien caractérisé (90-130 jours), une incidence de 3 à 10 tumeurs par souris ainsi que des conséquences sur les tissus (museau, oreille, pied et queue). Parce qu'elles peuvent être génotypées lors de leur jeune âge, leurs différentes prédispositions pour la néoplasie peuvent être étudiées. La méthode analytique de dosage de la catéchine dans le plasma a donc été

utilisée pour estimer la concentration plasmatique en cette molécule pour deux groupes de 8 souris transgéniques soumises à deux types de rations alimentaires à base d'acides aminés dont l'une fut supplémentée à l'aide de vin rouge (issu de la variété Zinfandel, désalcoolisé et lyophilisé au préalable) dont la composition fut contrôlée; ce qui n'avait jamais été fait auparavant pour ce modèle animal.

La figure (5) montre la courbe des souris survivantes en fonction du temps pour les 2 types de diète. 50% des souris transgéniques alimentées avec la diète normale ont développé des tumeurs avant que la première tumeur apparaisse pour les souris avec la diète supplémentée en vin rouge. En effet la première tumeur apparaît pour les souris transgéniques nourries avec la diète normale après 55 jours mais pas avant 74 jours pour celles nourries avec la diète supplémentée en vin rouge. Les souris nourries avec la diète supplémentée présentaient une meilleure santé et un gain de poids notable par rapport à celles nourries avec la diète de base ; elles reproduisirent successivement 2 générations dans le cas de la diète supplémentée à partir du vin rouge. Les résultats obtenus montrent que la concentration moyenne en catéchine du plasma (1,4 $\mu\text{mol/L}$) est 5 fois plus importante pour les souris soumises à la diète supplémentée en vin rouge. Ces résultats suggèrent que les composés phénoliques du vin rouge pourraient jouer un rôle de protection contre la carcinogénèse (Clifford et al, 1995). Par ailleurs les modèles ani-

maux transgéniques offrent un grand potentiel pour l'évaluation du rôle de micronutriments dans la car-

cinogénèse.

Inhibition de l'oxydation des LDL humaines in vitro pour des antioxydants phénoliques (monomères, procyanidines dimères et trimères) issus du raisin et du vin.

L'inhibition de l'oxydation des LDL par l'addition d'un mélange polyphénolique provenant de vin fut démontré par Frankel et al en 1993. En effet, le vin rouge dilué 1000 fois inhiba in vitro l'oxydation des LDL humaines de manière bien plus importante que l' α -tocophérol. Il apparaissait donc important de tester le plus grand nombre de molécules rentrant dans la composition phénolique du vin afin de discerner celles d'entre elles possédant les meilleures activités. Pour cela nous avons en premier lieu déterminé l'inhibition de l'oxydation des LDL ex vivo pour différentes fractions phénoliques d'un concentré de vin de petite syrah. Les fractions les moins actives (35 à 40% d'inhibition d'oxydation des LDL) sont celles contenant des composés de la famille des acides benzoïques et cinnamiques, flavonols et anthocyanidols tandis que les fractions les plus actives (60 à 70% d'inhibition d'oxydation des LDL) contiennent des composés de la famille des catéchines. Dans un deuxième temps des procyanidines dimères (B2, B3, B4, B6, B8) et trimères (C1, C2) appartenant à cette famille ont été extraites, isolées, purifiées et certifiées à partir de pépins de raisins. Nous avons ensuite comparé le niveau d'inhibition de l'oxydation des LDL pour ces molécules avec leurs formes monomériques (catéchine, épicatechine) ce qui n'avait jamais été fait auparavant - *tableau (2), figure (6)*. De plus, les effets antioxydants de quelques composés phénoliques purs identifiés dans le vin ont été appréciés (myricétine, acide gallique, quercétine, acide

caféique, rutine, acide éllagique, acide sinapique, cyanidine) sur les LDL - *tableau (3)*. Les meilleurs effets antioxydants (80 à 85%) ont été déterminés pour les procyanidines dimères (B2, B8) et trimère C1 tout comme les catéchines monomériques. Les procyanidines dimères (B3, B4) et trimère C2 sont apparues moins actives (51 à 68%) et les effets antioxydants sont compris entre 27 et 68 % pour les autres composés testés. Les différences observées dans les activités antioxydantes montrent que la catéchine et l'épicatechine sont les molécules phénoliques monomériques les plus actives que l'on puisse trouver dans les vins. Certains oligomères de catéchines, dimères et trimères, présentent des activités antioxydantes envers les LDL du même ordre que celles des catéchines monomériques utilisées en référence. Une explication possible pour les variations d'activités observées des différentes procyanidines dans le système LDL utilisé pourrait être relative à leurs capacités à se lier aux protéines par l'intermédiaire de liaisons hydrophobes et hydrogènes (facteurs de tout premier ordre dans les interactions des procyanidines pour de nombreux auteurs (Haslam, 1974; Butler, 1981; Oh et al, 1980; Artz et al, 1987). Près de 21% des particules LDL étant constitués d'ApoB protéine, il est possible que cette partie de la lipoprotéine affecte l'efficacité des constituants phénoliques. Les différences d'activités observées entre les autres composés phénoliques peuvent être dues à différents facteurs comme leur polarité, leur solubilité et partage

entre les phases lipidique et aqueuse des LDL. Dans cette étude (Teissedre et al, 1995) les molécules phénoliques antioxydantes issues de la famille des catéchines (monomères et oligomères) du raisin et du vin s'avèrent posséder les meilleures activités d'inhibition de l'oxydation des LDL, cependant

l'activité antioxydante d'un vin doit être appréciée en prenant en compte la totalité des différents mélanges complexes de composés phénoliques et autres susceptibles d'agir en synergie ou de manière antagoniste.

Teneurs de différents composés phénoliques pour différentes variétés et millésimes de vins californiens.

Des données sur la teneur en composés phénoliques pour un large échantillonnage de vins commerciaux apparaissent nécessaires pour cerner ceux possédant les potentiels les plus intéressants et inclure leur utilisation dans des études épidémiologiques. Nous avons alors souhaité apprécier l'évolution des teneurs de quelques composés phénoliques pour différents cépages et millésimes de vins provenant de Californie. Après avoir déterminé les composés phénoliques totaux, nous avons mis au point une procédure analytique par H.P.L.C. qui rend possible l'analyse de quelques composés phénoliques monomériques majeurs (Teissedre et Waterhouse, 1995a) utilisé la GC/MS chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse pour la détermination du resvératrol.

Si l'on considère l'ensemble des 200 échantillons de vins analysés les teneurs les plus importantes de ces molécules antioxydantes apparaissent être dans un ordre décroissant : la catéchine, l'épicatéchine, l'acide gallique, la malvidine3glucoside, la cyanidine, l'acide caféique, la myrecitine, la quercitine, l'acide sinapique, le resvératrol. Nous donnons dans les figures (7) et (8) les teneurs en catéchine, épicatéchine et resvératrol en fonction des cépages variétaux dont les vins sont issus. Le pinot noir possède les teneurs les plus élevées pour

la catéchine (250 mg/l) et le resvératrol (5000 µg/l), le merlot pour l'épicatéchine (80 mg/l), le cabernet franc pour l'acide gallique (85 mg/l) et la quercitine (13 mg/l). La variété syrah apparaît contenir la teneur la plus élevée en composés phénoliques totaux ainsi que les quantités les plus élevées en malvidine3glucoside (50 mg/l), cyanidine (18 mg/l), acide caféique (26 mg/l), rutine (17 mg/l), myrecitine et acide sinapique parmi tous les cépages testés. Par contre comme on pouvait s'y attendre les cépages blancs sont pauvres en composés phénoliques et sont dépourvus de malvidine3glucoside, cyanidine, myrecitine, quercitine et acide sinapique. Les concentrations trouvées pour le chardonnay et le sauvignon blanc sont jusqu'à 120, 100, 6 et 5 fois moins importantes que dans les cépages rouges pour les molécules antioxydantes respectives : d'acide gallique (7-10 mg/l), de resvératrol (50-80 µg/l), de catéchine (40 mg/l) et d'épicatéchine (20 mg/l). La Rutine peut-être trouvée dans les cépages blancs en quantités traces. Les teneurs des différents composés phénoliques analysés pour ces échantillons de vins ont ensuite été classées par millésimes. Les concentrations en resvératrol sont plus élevées en 1989 pour le cabernet-sauvignon (1900 µg/l) et zinfandel, en 1990 et 1991 pour le

pinot-noir (8000 µg/l) et le merlot (2000 µg/l), *figure (9)*. Les teneurs en catéchine et épicatechine sont d'autant plus importantes que les millésimes sont récents (sauf exceptions pouvant être dues en partie aux variations climatiques conditionnant le métabolisme de la plante et par là même l'état de maturité des raisins). Les millésimes les plus riches en catéchine sont : 1989 et 1990 pour le cabernet-sauvignon avec (160-180 mg/l) *figure(10)*, pinot-noir (320-300 mg/l) et zinfandel (280-170 mg/l), 1989 et 1991 pour le merlot (230-250 mg/l). Pour les différents millésimes les concentrations en épicatechine évoluent dans le même sens que la catéchine avec des concentrations 6 à 3 fois moindres. Pour l'acide gallique un même profil des concentrations est observé pour les millésimes 1989, 1990, 1991 de cabernet-sauvignon, pinot-noir et merlot avec un maximum de concentration pour l'année 1989 tandis que celui-ci est obtenu en 1990 pour le zinfandel. Les teneurs en acide sinapique et acide caféique sont faibles ; peu de variations apparaissent pour le cabernet-sauvignon entre 1986 et 1991 ainsi que pour le pinot-noir et zinfandel pour les années 1988 à 1991. Seul le merlot montre une progression en acide caféique entre 1989 et 1991. Les concentrations en cyanidine et malvidine-3-glucoside (famille des anthocyanidols) diminuent constamment de manière importante avec l'âge du vin. Seul les mil-

lésimes les plus récents et en particulier les années 1990 et 1991 dans le cas des cépages : cabernet-sauvignon *figure (10)*, pinot-noir, zinfandel et merlot possèdent des teneurs élevées en ces composés. Dans le cas des flavanols on observe pour la quercétine et la rutine des teneurs proches pour les millésimes 1986, 1987, 1988, 1991 avec une tendance à la baisse en 1989 et 1990 pour le cabernet-sauvignon. Des teneurs plus élevées pour ces deux composés sont notées dans le cas du millésime 1989 de pinot-noir tandis que celles-ci semblent peu évoluer pour le merlot mais augmentent avec la jeunesse du vin dans le cas du zinfandel. La myricétine décroît entre 1986 et 1988 puis augmente avec les millésimes les plus récents (1988 à 1991) pour le cabernet-sauvignon. L'année à teneur plus élevée en cette molécule est 1990 pour les variétés pinot-noir et merlot alors qu'une augmentation relative est perçue pour les nouveaux millésimes de zinfandel (Teissedre et Waterhouse 1995b). Les vins les plus récents issus de cépages rouges apparaissent dotés d'un potentiel plus important pour des composés phénoliques monomériques de la famille des catéchines et des anthocyanidols. Ce phénomène est plus difficile à observer avec les autres composés issus de la famille des flavonols à teneur plus basse et plus facilement affecté par l'oxydation.

Principaux composés phénoliques phytochimiques dans des vins Californiens et Français sélectionnés et leurs activités dans l'inhibition de l'oxydation des LDL humaines.

Nous avons enfin déterminé l'activité antioxydante pour une sélection de vins californiens (20 échantillons) parmi les cépages cabernet-sauvignon, merlot, zinfandel, petite syrah, pinot-noir, sauvignon blanc et

chardonnay par inhibition de l'oxydation catalysée par le cuivre des L.D.L. humaines. L'inhibition relative de l'oxydation des L.D.L. (calculé en tenant compte de la concentration en composés phénoliques totaux pour

chaque échantillon) varie de 46 à 100% avec les vins rouges et de 3 à 6 % pour les vins blancs (Frankel et al, 1995). L'activité antioxydante de 13 vins provenant exclusivement des cépages syrah et grenache des Côtes du Rhône et de la Vallée du Rhône conduisent à des valeurs d'inhibition relative de l'oxydation des LDL de 60% pour les vins issus de longues macérations (Teissedre et al, 1995). La comparaison avec les différents vins rouges de Californie montre que les vins Rhodaniens issus des cépages syrah et grenache donnent des valeurs d'inhibition relative d'oxydation des LDL humaines identiques à celles du cabernet-sauvignon mais inférieures à celles obtenus pour la petite sirah 80% et au merlot 74% - *figure (11)*. En contraste les vins de syrah produits à l'aide de procédés d'extraction courts donnent une faible valeur moyenne d'inhibition relative de 16% qui est cependant 4 fois plus élevée que celle obtenue pour les vins blancs californiens 4,4%. L'activité antioxydante est relative aux composés phénoliques dont certains ont été analysés dans le vin par H.P.L.C.

(Chromatographie Liquide Haute Performance) et chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse. Dans ces travaux originaux, de très bons coefficients de corrélations entre les composés phénoliques totaux et les pourcentages relatifs d'inhibition de l'oxydation des LDL des vins californiens et français ont été calculés respectivement $r=0,94$ et $r=0,77$. Pour les vins californiens, l'activité antioxydante relative se corrèle dans un ordre décroissant avec les concentrations d'acide gallique ($r=0,92$); catéchine ($r=0,76$); myricétine, quercétine et acide caféique ($r=0,63-0,70$); rutine, épicatechine, cyanidine et malvidine-3-glucoside ($r=0,38-0,5$). Dans le cas des vins français les corrélations peuvent être classées en 3 groupes : catéchine ($r=0,75$); procyanidines B1, B2, B3, malvidine-3-glucoside et cyanidine ($r=0,43-0,55$); acide gallique, myricétine, rutine ($0,2-0,4$). L'activité antioxydante des vins protégeant *in vitro* les LDL humaines de l'oxydation apparaît être distribuée parmi les différents composés phénoliques.

CONCLUSION

Ces travaux font l'objet de près de dix publications internationales, communications et présentations dans divers congrès internationaux comme ceux de l'American Chemical Society et de l'American Society for Enology and Viticulture. Ils prouvent que l'absorption de la catéchine dans le sang est effective chez l'homme après consommation de vin rouge. Cette molécule pourrait fournir une activité antioxydante substantielle et protectrice de l'oxydation des LDL *in vivo* pour une consommation régulière de quantités de vin rouge similaire à celle de nos expériences (300mL) au cours des repas. La présence d'éthanol en combinaison avec la catéchine

n'apparaît pas nécessaire pour son absorption. La présence d'éthanol peut elle renforcer l'absorption de la catéchine chez l'homme ? Cette question devra faire l'objet de nouvelles investigations. La catéchine apparaît être un biomarqueur de la consommation de vin ce qui permet d'envisager l'entreprise d'études épidémiologiques. Par ailleurs l'utilisation d'un modèle animal transgénique a permis la mise en évidence d'un rôle de protection dans la carcinogénèse que pourraient jouer les composés phénoliques du vin en retardant l'apparition de tumeurs cancéreuses. Le modèle animal utilisé offre un grand potentiel pour l'évaluation du rôle des micronu-

triments dans la carcinogénèse. Ces résultats conduisent aussi à penser que d'autres molécules antioxydantes issues du raisin et du vin (éventuellement modifiées lors de leurs métabolismes) pourraient être retrouvées après consommation modérée de vin dans le plasma sanguin et conduire à une protection antioxydante significative dans les maladies cardiovasculaires et les cancers par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes. Au sein du raisin et du vin la famille des catéchines s'avère posséder des molécules phénoliques antioxydantes (monomères et oligomères) donnant les meilleures activités d'inhibition de l'oxydation des LDL ou «mauvais cholestérol» in vitro. Cependant certaines molécules de cette famille ne sont pas aussi actives, ce qui pourrait être relatif à leur capacité à se lier aux protéines ApoB des LDL (facteur absent d'autres systèmes d'oxydations). Des études futures devront être dirigées sur les liaisons des procyanidines avec les protéines pour clarifier cet impact sur

les mécanismes d'inhibition de l'oxydation des LDL. L'activité de chaque molécule phénolique du vin peut jouer un rôle contre l'oxydation des LDL et il sera aussi important d'étudier les effets synergiques de combinaisons de composés phénoliques. La détermination quantitative d'antioxydants phénoliques pour des vins Californiens issus de différents cépages et millésimes montre que les vins rouges les plus récents apparaissent dotés d'un potentiel plus important en composés phénoliques de la famille des catéchines et anthocyanidols. Les meilleures activités d'inhibition relative de l'oxydation des L.D.L. sont obtenues pour des vins de cépages rouges riches en composés phénoliques provenant de longues macérations. Les vins rouges issus de faible extraction conduisent à des activités antioxydantes sur les LDL humaines nettement plus faibles mais 4 fois supérieures à celle de certains vins blancs.

ANNEXES

Tableau (1) : Variation de la concentration plasmatique en réponse à la prise de diète enrichie en catéchine.

Jours d'alimentation	Traitement diététique		
	Contrôle (b)	Supplémenté par le vin rouge	Supplémenté par la catéchine
0	1,47	1,33	1,30
2	1,31±0,11	3,99±0,54 (c)	3,66±0,26 (c)
12	0,93±0,10 (d)	4,48±0,56 (c)	4,12±0,34 (c)

(a) Les valeurs sont les moyennes SEM, n=5. Les valeurs du jour 0 sont les moyennes de 2 pools d'échantillons de plasma par groupe de diète.

(b) La Diète de base fournit 26 mg/kg de catéchine. Les deux autres diètes tests contiennent 400mg/kg de catéchine.

(c) significativement différent de la valeur contrôle du jour 2, p<0,005.

(d) significativement différent de la valeur contrôle du jour 2, p<0,005.

Tableau (2) : Inhibition de l'oxydation des LDL par la catéchine, l'épicatéchine et leurs composés dimères et trimères du vin.

Composés phénolique Fractions HPLC (1)	% d'inhibition des LDL, (2)	
	5µM GAE (3)	10 µM GAE (3)
Dimère B2	79,5±0,7 cd	98,0±1,4 b
Dimère B3	67,5±2,1 c	98,0±0 b
Dimère B4	51,0±11 b	95,5±0,7 b
Dimère B6	36,5±3,5 a	82,5±6,4 a
Dimère B8	81,0±0 d	99,0±0 b
Trimère C1	66,0±5,7 c	97,0±1,4 b
Trimère C2	85,5±0,7 d	99,0±0 b
Catéchine	82,5±0,7 d	98,0±0 b
Epicatéchine	83,0±0 d	98,0±1,4 b

(1) Séparés par HPLC.

(2) Inhibition de la formation d'hexanal dans les LDL humaines oxydées en présence de Cu⁺⁺. Les valeurs suivies par la même lettre ne sont pas significativement différentes (p<0,005).

(3) Concentrations molaires en équivalent d'acide gallique.

Tableau (3) : Inhibition de l'oxydation des LDL humaines par les composés phénoliques monomères du vin par rapport à la vitamine E.

Composés phénoliques	% d'inhibition des LDL (2)		Teneur moyenne mg/l (1)	
	5µM GAE (3)	10µM GAE (3)	Vins rouges	Vins blancs
Catéchine	74,9±0,3 c	98,2±1,1 c	191,30	34,90
Myrecitine	68,1±8,7 bc	97,4±1,3 c	8,50	0,00
Epicatéchine	67,6±7,6 bc	96,4±1,5 c	82,00	21,20
Acide Gallique	63,3±3,4 bc	71,8±3,0 b	95,00	6,80
Quercitine	61,4±1,4 b	97,7±0,4 b	7,70	0,00
Acide caféique	58,5±12 b	98,1±0,1 c	7,10	2,80
Rutine	57,6±1,3 b	98,2±0,2 b	9,10	0,00
Acide éllagique	36,6±0,2 a	n.d.	n.d.	n.d.
Acide sinapique	35,1±0,9 a	n.d.	1,80	0,10
Cyanidine	27,0±4,6 a	54,6±7,1	2,80	0,00
Vitamine E	32,6±1,8 a	54,7±7,1 a	n.d.	n.d.

(1) Teneurs moyennes dans les 24 vins rouges et 16 vins blancs californiens.

(2) Inhibition de la formation d'hexanal dans les LDL humaines oxydées en présence de Cu⁺⁺; n.d. = non déterminé. Les valeurs suivies de la même lettre ne sont pas significativement différentes (p<0,005).

(3) Concentrations molaires en équivalent d'acide gallique.

Figure (1) : Antioxydants Phénoliques Flavonoïdes du Vin.

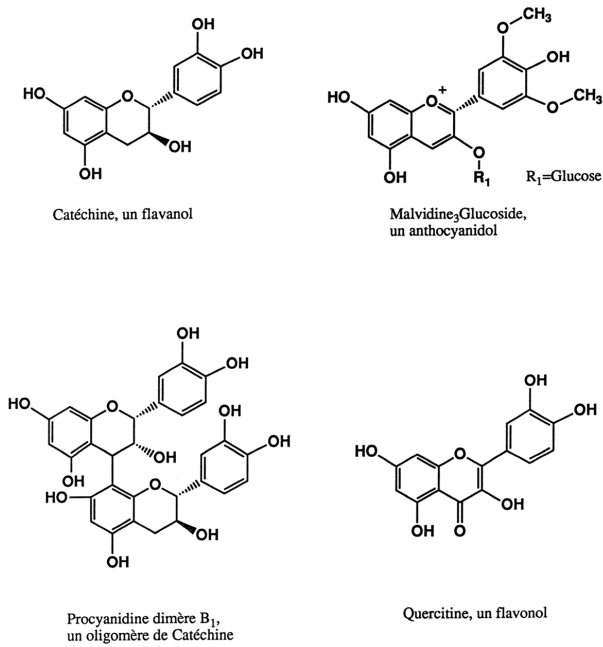


Figure (2) : Antioxydants Phénoliques Non-Flavonoïdes du Vin.

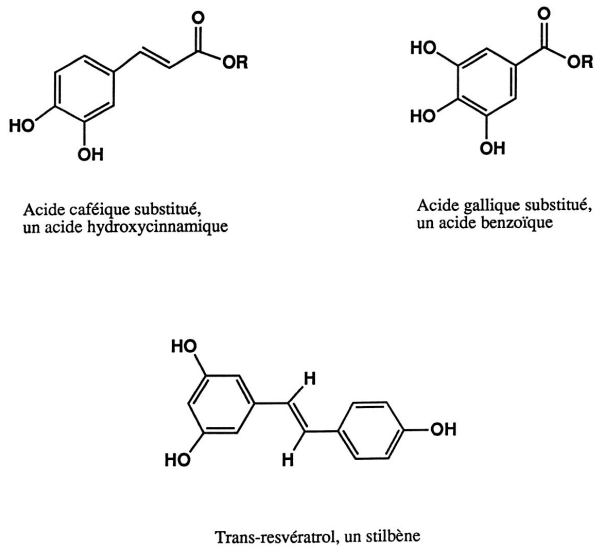


Figure (3) : Teneurs en catéchine du plasma obtenues pour 4 sujets humains pendant une déplétion de la diète en catéchine, au temps = -48hr, 0hr, 1 hr, 3 hr, 8 hr, et 24 hr après consommation de 300 ml de vin rouge.

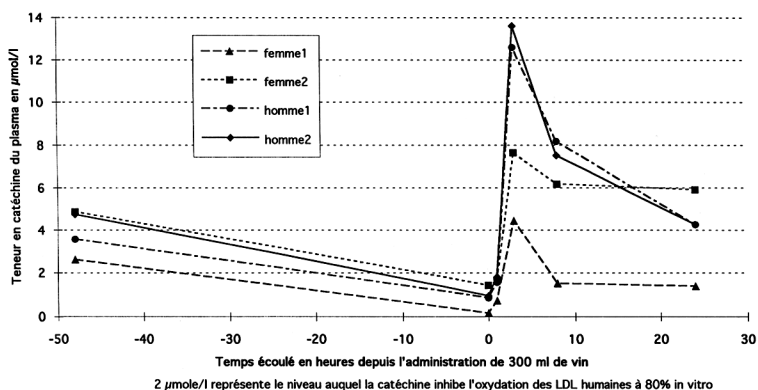


Figure (4) : % d'inhibition d'oxydation des LDL humaines en fonction de la concentration de catéchine.

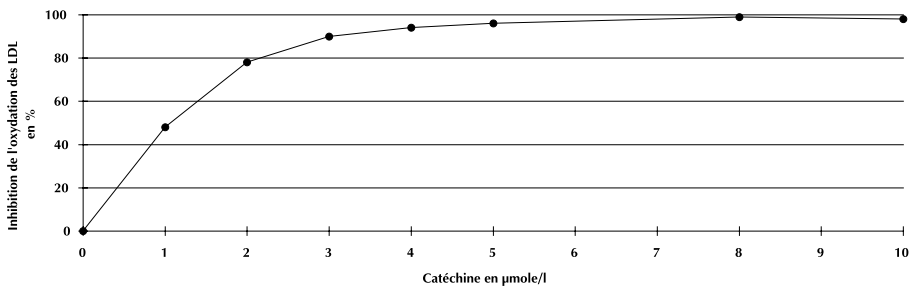


Figure (5) : Courbes des souris transgéniques survivantes sans tumeurs nourries à l'aide d'une diète à base d'acides aminés (ligne pointillée) ou la même diète supplémentée avec les composés phénoliques lyophilisés de vin rouge 750 ml/kg (ligne continue).



Figure (6) : Inhibition d'oxydation des LDL humaines par la catéchine l'épicatéchine et leurs composés dimères et trimères du vin.

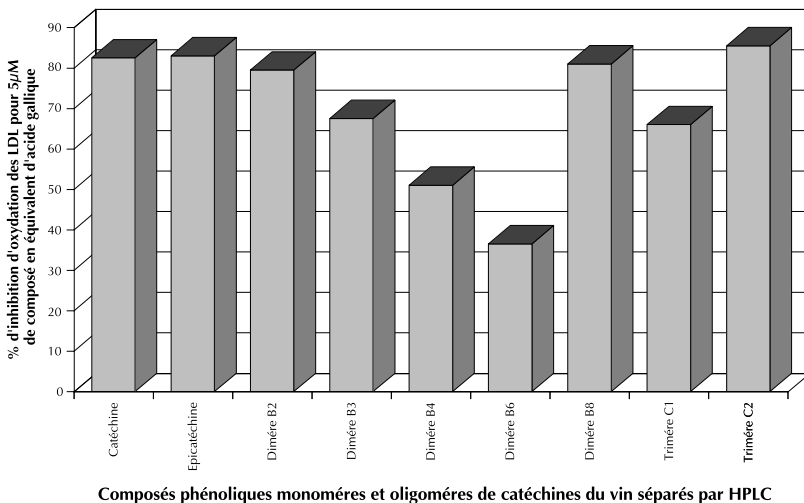


Figure (7) : Teneurs en épicatechine et catéchine pour des vins de différentes variétés.

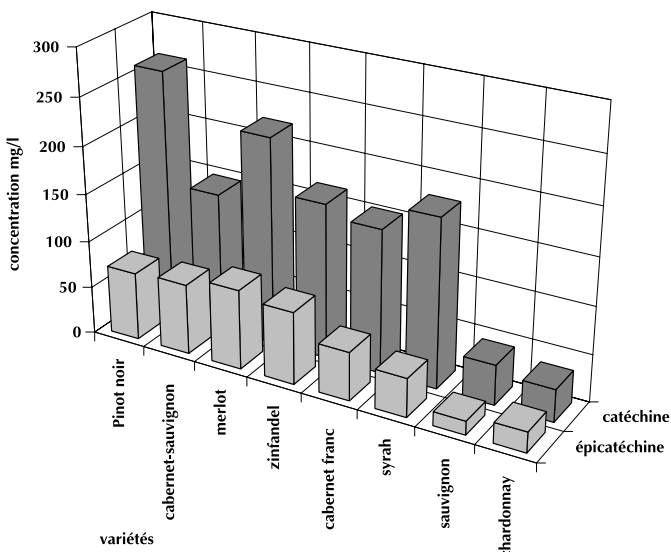


Figure (8) : Teneur en resvératrol pour des vins de différentes variétés.

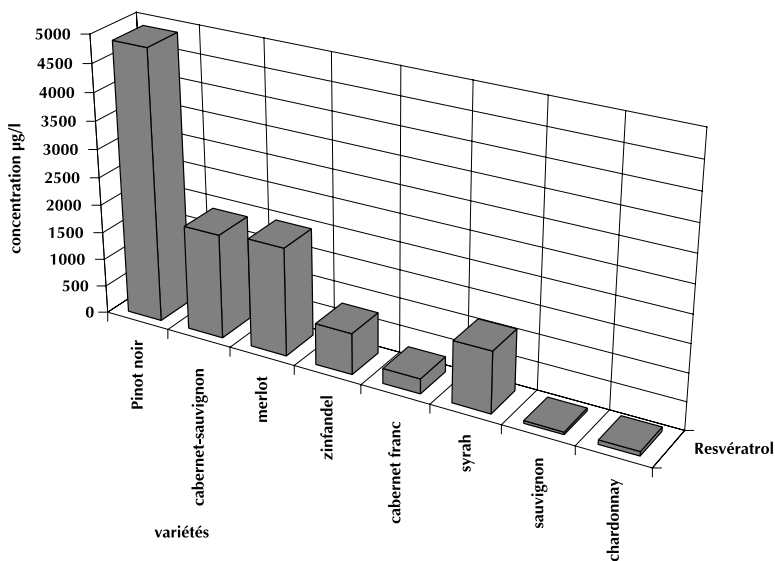


Figure (9) : Teneurs en resvératrol pour différents millésimes de vins issus de cépages zinfandel, cabernet-sauvignon, merlot et pinot noir.

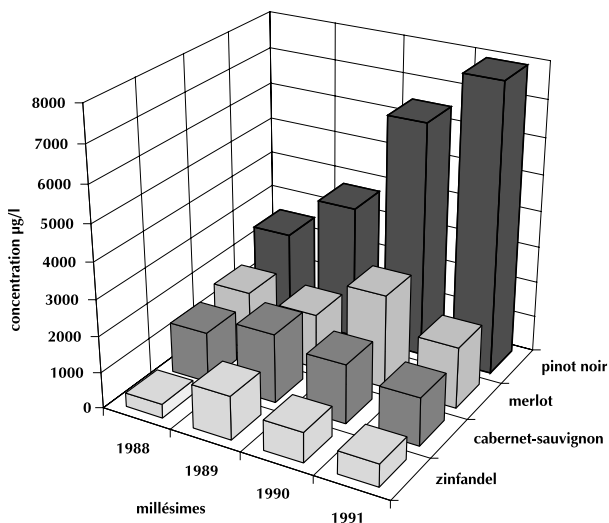


Figure (10) : Teneur en malvidine3glucoside, épicatechine et catéchine pour différents millésimes de cabernet-sauvignon.

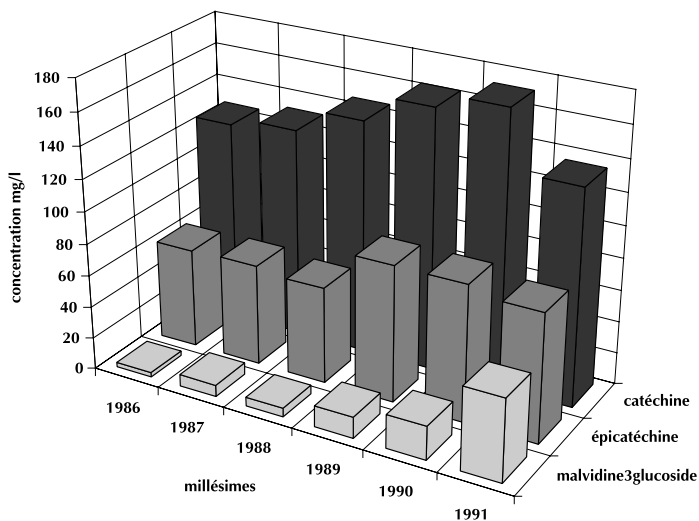
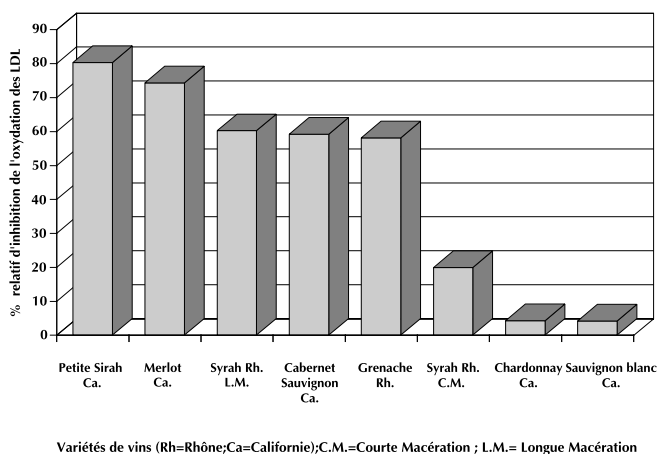


Figure (11) : % d'inhibition d'oxydation des LDL humaines pour différentes variétés de vins provenant de la vallée du Rhône et de californie.



BIBLIOGRAPHIE

- ALONSO E., REVILLA E., ESTRELLA M.I., *Méthodologie pour l'étude des flavonols du vin*, Bulletin de Liaison Groupe Polyphénols, 1986 ; **13**:413-415.
- American Dietetic Association Handbook of Clinical Diets. New Haven : Yale University Press, 1981, pp E3-E64.
- AMES BN, *Endogenous oxidative DNA damage, aging and cancer*. Free Radical Res. Commun., 1989; **7**:121-127.
- ARTZ W E, BISHOP P D, DUNKER A , CHANUS EG, SWANSON BG, *Interaction of synthetic proanthocyanidin dimer and trimer with bovine serum albumin and purified bean globulin fraction G-1*. J. Agric. Food Chem., 1987 ; **35**:417-421.
- ARCHIER P., *Etude analytique et interprétation de la composition polyphénolique des produits de vitis vinifera*, Thèse de doctorat ès sciences chimie organique, 1992 ; Université de Droit, d'Economie et des Sciences d'Aix-Marseille III-Faculté des Sciences et Techniques de Saint-Jérôme. FRANCE.
- AUBERT S., POUX C. *Extraction des composés phénoliques du raisin. II. Taux de passage dans les vins*. Ann Technol Agric 1969 ; **18**:111-120.
- BAILEY G.S., WILLIAMS, D.E., *Potential mechanisms for food-related carcinogens and anti-carcinogens*, Food Tech., 1994 ; **47**:105-118.
- BEART J E, LILLEY T H, HASLAM E, *Polyphenol interactions. Part 2. Covalent binding of procyanidins to proteins during acid-catalysed decomposition ; observations on some polymeric proanthocyanidins*. J. Chem. Soc. Perkin Trans. II , 1985 ; 1439-1443.
- BENTSÄTH A AND SZENTGYÖRGYI A., *Nature*, 1937 ; **139**:326.
- BENTSÄTH A, RUSZNYÁK I AND SZENT- GYÖRGYI, *Nature*, 1936; **138**:798.
- BILLS N.B., HINRICHS S.H., AGHAMOHAMADDI R., CLIFFORD A.J. : *Tissue folate levels in transgenic mice with tumors and in nontransgenic controls*. J. Nutr. Biochem., 1992 ; **3**:113-117.
- BISHOP P.D., NAGEL C. W., *Characterization of the condensation Product of malvin3glucoside and catechin*, J. Agric. Food Chem., 1984 ; **32**:1022-1029.
- BJELDANES L.F., CHANG G.W., *Mutagenic activity of quercetin and related compounds*, Science (Washington, D.C.), 1977 ; **197**:577-578.
- BJÖRKHIM I., HENRIKSSON-FREYSSCHUSS A., BREUER O., DICZFALUZY U., BERGLUND L., AND HENRIKSSON, P. *The Antioxidant Butylated Hydroxytoluene Protects Against Atherosclerosis, Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1991; **11**:15-22.
- BOUKHARTA M., GIRARDIN M., METCHE M., *Procyanidines galloylées du sarment de vignes (Vitis vinifera) Séparation et identification par chromatographie liquide haute performance et chromatographie en phase gazeuse*, J. Chromatogr., 1988 ; **455**:406-409.
- BOURZEIX M., DUBERNET M.O., *Sur l'extraction de divers constituants des raisins et de leurs rafles*, Industries Alimentaires et Agricoles, 1975 ; 1057-1064.
- BOURZEIX M., WEYLAND D., HEREDIA N., *Etude des catechines et des proanthocyanidols de la grappe de raisin, du vin et d'autres dérivés*. Bulletin de l'O.I.V., 1986 ; 669-670, 1171-1254.
- BROWN MS, GOLDSTEIN JL, *Receptor-mediated control of cholesterol metabolism*. Science, 1976 ; **191**:150-154.
- BUTLER L G AND ROGLER J C, *Biochemical Mechanisms of the Antinutritional Effects of Tannins, in Phenolic Compounds in Food and Their Effects on Health*, Vol. 1, . HO C.-T., LEE C.Y. AND HUANG M.-T. eds., American Chemical Society, Washington, DC, 1992 ; pp 298-304.
- CHEYNIER V., RIGAUD J., *Identification et dosage des flavonols du raisin*, Bulletin de liaison Groupe polyphénols, 1986 ; **13**:442-444.
- CHEYNIER V., TROUSDALE E., SINGLETON V.L., SALGUES M., WILDE R., *Characterisation of 2-Sgluthionyl caitaric acid and its hydrolysis in relation to grapes wines*, J. Agric. Food Chem., 1986 ; **34**:217-221.
- CLIFFORD A.J., HEID M.K., MÜLLER H.G., BILLS N.D. : *Tissue distribution and prediction of total body folate of rats*. J. Nutr., 1990 ; **130**:1633-1639.
- CLIFFORD A.J., POWERS T. J., BILLS N.D., HINRICHS S.H., ELBER S.E., TEISSEDE P.L., Waterhouse A.L., *Delayed tumors onset in transgenic mice fed an amino-diet supplemented with red wines solids*, Science, 1995, in Press.
- CZOCHANSKA Z., FOO L.Y., PORTER L.J., *Compositional changes in lower molecular weight flavans during grape maturation*. Phytochemistry, 1979, **18**:1819-1822.
- CRIFIQUI M.H., RINGEL B.L., *Does diet or alcohol explain the French paradox ?* Lancet, 1994 ; **344**:1719-1723.
- DARMON N., FERNANDEZ Y., CAMBON-GROS C., MITJAVILA S. *Quantification of the scavenger capacity of different flavonoids in regards to the superoxide ion*, Foods Addit. Contam. 1990 ; **7**:560-563.
- DAS N.P., *Studies on Flavonoid Metabolism*, Biochem. Pharmacol., 1971; **20**:2435-3445.
- DAS N.P., SOTHY S., *Studies on flavonoid metabolism. Biliary and urinary excretion of metabolites of (+)-IU-14 Cj. catechin*. Biochem. Journal, 1971, **125**: 417-423.
- DE EDS F., 1968, *Flavonoid metabolism*. Comprehensive Biochemistry, **20**, 127-171, New York Elsevier Publications Co.
- DE EDS F., PROC. WINE TECHNOL. Conf. Univ. Calif. Davis, 1949 ; 48-51.
- DESCHNER E.E., RUPERTO J., WONG G., NEWMARK H.L.M., *Quercetin and rutin as inhibitors of azoxymethanol- induced colonic neoplasia* , Carcinogenesis, 1991; **7**:1193-1196.
- DE WHALLEY C.V., RANKIN S.M. HOULT J.R.S. JESSUP W., LEAKE D.S., *Flavonoids inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins by macrophages*. Biochem. Pharmacol., 1990; **39**:1743-1750.
- DOURNEL J.M., *Recherches sur les combinaisons anthocyanes-flavonols. Influence de ces réactions sur la couleur des vins rouges*. Thèse de Doctorat 3ème cycle 1985; Université de Bordeaux II FRANCE.
- DUMAZERT G., MARGUIS H., MONTREAU F.R., *Evolution des composés phénoliques au cours de maturation d'un viti vinifera blanc : le MAUZAC*, Ann. Techn. Agric., 1973 ; **22**:137-151.
- DURMISHIDZE S.V., CITED IN SINGLETON V.L., ESAU P., *Phenolic substances in grapes and wines*, 1 vol., New-York 1969.
- ESTERBAUER H., PUHL H., DIEBER-ROTHENEDER M., *Effects of antioxidants on oxidative modification of LDL*. Free Radical Biol. Med., 1991; **23**:573-581.
- ESTERBAUER H, PUHL H, DIEBER-ROTHENEDER M., WAEG G., AND RAHL H., *Effects of Antioxidants on Oxidative Modification of LDL*. Annals Medicine, 1991; **23**:573-581.
- ESTERBAUER H, GEBICKI J; PUHL H, JURGENS G. *The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of low density lipoproteins*. Free Radical Biol. Med., 1992; **13**:341-390.
- ESTRELLA I, HERNANDEZ T., OLANO A., DIEZ C., DIEZ C., *Evolution of phenolic compounds of low molecular weight and polyalcohols during aging of sherry wines*. Preceding Euro Food Chem. II Roma, 1983 ; 231-236.
- FARKAS L., GÁBOR M. AND KÁLLAY F., *1975 Topics in flavonoids chemistry and biochemistry*. Pro Hung Bioflavonoid Symposium, 4th, 1973; p. 286.
- FREIDMAN, L.A., KIMBALL, A.W., *Coronary heart disease mortality and alcohol consumption in Framingham*. Am.J. Epidemiol., 1986, **24**, 481-489.
- FEINBERG A.P., VOGELSTEIN B., *A technique for radiolabeling DNA restriction endonuclease fragments to high specific activity*. Anal. Biochem., 1984 ; **137**:266-267.
- FORSTER H., *Absorption and metabolism of flavonoids in man*. Flavonoids, Bioflavonoids, Proc. Hung. Bioflavonoid Symposium, 5th 1977 ; 333:346.
- FRANKEL E.N, GERMAN J.B, DAVIS P.A. *Headspace gas chromatography to determine human low density lipoprotein oxidation*. Lipids, 1992 ; **27**:1047-51.
- FRANKEL E.N. *In search of better methods to evaluate natural antioxidants and oxidative stability in food lipids*. Trends Food Sci. Technol., 1993 ; **4**:220-225.
- FRANKEL E.N., KANNER J., GERMAN J.B., PARKS E., KINSELLA J.E. *Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine*. Lancet, 1993; **341**:454-457.
- FRANKEL E.N., WATHERHOUSE A.L, KINSELLA J.E. *Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine*. Lancet, 1993; **341**: 454-457.
- FRANKEL E.N., WATERHOUSE A.L AND KINSELLA J.E., *Inhibition of human LDL oxidation by resveratrol*. Lancet, 1993; **341**:1103-1104.
- FRANKEL E.N., HUANG S.W., AND GERMAN J.B. *Interfacial Phenomena in the Evaluation of Antioxidants : Bulk Oils vs. Emulsions*. J. Agric. Food Chem. 1994 ; **42**:1054-1059.
- FRANKEL E.N., WATERHOUSE A.L, TEISSEDE P.L. *Principal phenolic phytochemicals in selected California wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low-density lipoprotein*. J. Agric. Food Chem., 1995; **43** : 890-894
- GALI H.H., PERCHELLET E.M., KLISH D.S., JOHNSON D.M., PERCHELLET J.P.; *Antitumorpromoting activities of hydrolyzable tannins in mouse skin*. Carcinogenesis, 1992; **13**: 715-718.
- GALI, H.U., PERCHELLET D.M., KLISH D.S., JOHNSON D.M., PERCHELLET J.P. ; *Hydrolyzable tannins : Potents inhibitors of hydroperoxide production and tumor promotion in mouse skin treated with 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate in vivo*. Intl. J. Cancer; 1992 ; **51**:425-432.
- GALVIN C., *Etude de certaines réactions de dégradation des anthocyanes et de leur condensation avec les flavanols ; conséquences sur la couleur des vins*, Thèse de Doctorat (Enologie-Ampélogie, Université de Bordeaux II, France, 1993.
- GAZIANO J.M., BURING J.E., BRESLOW J.L., GOLDHABER S.Z., ROSNER B., VANDERBURGH M., WILLET W., HENNEKENS C.H., *Moderate alcohol intake, increased levels of high-density lipoprotein and it's sub-fractions, and decreased risk of myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 1993, **329**, **25**, 1829-1834.
- GOLDBERG D.M., YAN J., E. NG, DIAMANDIS E.P.,

- KARUMANCHIRI A., SOLEAS G., AND WATERHOUSE A.L., *The trans-Resveratrol Concentrations of wine: A Global survey*. Am. J. Enol. Vitic., 1994, **42**,1054-1059.
- GREEN J.E., BEGLEY C.G., AGNER D.K., ET AL., : *Trans activation of granulocytomacrophage colony-stimulating factor and the interleukin-2 receptor in transgenic mice carrying the human T-lymphotropic virus type I tax gene*. Molecular and Cellular Biology ; 1989; **11**: 4731-7.
- GRIFFITH L.A. AND BARROW, A. Fate of orally and parenterally administered flavonoids in the mammal. Significance of biliary excretion. *Angiolica*, 1972; **9**:162-174.
- GUGLER R, LESCHIK M, DENGLE HJ. *Disposition of quercetin in man after single oral and intravenous doses*. Eur. J. Clin. Pharmacol., 1975; **9**:229-34.
- HACKETT A.M., SHAW I.C., GRIFFITHS L.A., 3'-O-Methyl-(+)-catechin glucuronide and 3'-O-Methyl-(+)-catechin sulphate : *New urinary metabolites of (+)-catechin in the rat*. Experientia, 1982; **38**:538-539.
- HACKETT A.M., GRIFFITHS L.A., BROILLET A., VERMEILLE M., *The metabolism and excretion of (+)-[14C] cyanidanol-3 in man following oral administration*. Xenobiotica, 1983; **13**, 5, 279-286.
- HAGERMAN A.E., BUTLER L.G. *The specificity of proanthocyanidin-Protein-interactions*. J. Biol. Chem., 1981 ; **256**:4494-4497.
- HALLIWELL B. *Antioxidants in wine*. *Lancet* ,1993; **341**:1538.
- HARBORNE J.B., *The flavonoids : Advances in Research since 1980*. Chapman E. Hall, London, 1988.
- HASLAM E. *Polyphenols-protein interactions*. *Biochem*. 1974; **139**:285-288.
- HENNEKENS C.H., BURING J.E., PETO R. *Antioxidant vitamins-benefits not yet proved*. *The New Engl. J. Med.* ,1994; **330**:1080-181.
- HERTOG MGL, FESKENS EJM, HOLLMAN PCH, KATAN JB, KROMHOUT D. *Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease : the Zutphen Elderly study*. *Lancet*, 1993; **342**: 1007-11.
- HERTOG M.G., HOLLMAN P. C.H., KATAN M.B., *Content of potentially anticarcinogenic flavonoids of 28 vegetables and 9 fruits commonly consumed in the Netherlands*. J. Agric. Food Chem., 1992; **40**:2379-2383.
- HINRICHS S.H., NERENBERG M., REYNOLDS R.K., ET AL., : *A transgenic mouse model for human neurofibromatosis*. *Science*, 1987; **237**:1340-1343.
- HUANG M.T., FERRARO T., *Phenolics compounds in food and cancer prevention*, ACS Symp. Ser., 1991; **507**:251s-259s.
- HUANG M.T., FERRARO T., *Phenolic compounds in food and cancer prevention; In Phenolic Compounds in food and their effects on health II*, Huang H.T., Ho, C.T., Lee C.Y., Eds., ACS Symposium Series, 1992; **507**:8-34, Washington, DC.
- JALIAL I., GRUNDY S.M. *Effects of dietary supplementation with a-tocopherol on the oxidative modification of low-density lipoprotein*. J. Lipid Res., 1992; **33**:899-906.
- JIALAL, I., VEGA, G.L., GRUNDY, S.M., *Physiological levels of ascorbate inhibit the oxidative modification of low density lipoproteins*. *Atherosclerosis*, 1990; **82**, 185-191.
- JEANDET P., BESSIS R., GAUTHERON B., *The production of resveratrol [3,5,4-trihydroxy stilbene] by grape berries in different development stages*. Am. J. Enol. Vitic., 1992; **42**:41-46.
- JENKINS K.J., HIDIROGLOU M., AND COLLINS F.W., *Influence of Various Flavonoids and Simple Phenolics on Development of Exudative Diathesis in the Chick*. J. Agric. Food Chem., 1993 ; **41**:441-445.
- KANNER J., FRANKEL E., GRANIT R., GERMAN B., KINSELLA J.E. *Natural antioxidants in grapes and wine*. J. Agric. Food Chem. 1994; **42**:64-69.
- KATO R., NAKADATE T., YAMAMOTO S., SUGIMURA T., *Inhibition of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion and ornithine decarboxylase activity by quercetin: possible involvement of lipoxygenase inhibition*, *Carcinogenesis*, 1983; **4**: 1301-1305.
- KIMURA UY., OKUDA H., AND ARICHI S., *Effects of Stilbenes on Arachidonate Metabolism in Leukocytes*. *Biochim. Biophys. Acta*, 1985; **834**:275-278.
- KINSELLA JE, FRANKEL EN, GERMAN JB, KANNER J. *Possible Mechanisms for the Protective Role of Antioxidants in Wine and Plant Foods*, *Food Technol.*, 1993; **47**:85-89.
- KINSELLA J.E. AND LOKESH B., *Lipids, eicosanoids and immune system*. *Critical Care Medicine*, 1990; **18**:594-605.
- KLATSKY, A., ARMSTRONG, M.A., *Alcoholic beverage choice and coronary artery disease: Do red wines drinkers fare best?*, *Circulation*, 1992, **86**, I-464.
- KONDO K, MATSUMOTO A, KURATA H, TANAHASHI H, KODA H, AMACHI T, ET AL. *Inhibition of oxidation of low-density lipoprotein with red wine*. *Lancet* 1994; **344**:1152.
- KÜHNAU J. *The flavonoids, a class of semi-essential food components : their role in human nutrition*. *Wld. Rev. Nutr. Diet* ,1976; **24**:117-91.
- LAMUELA-RAVENTOS, R.M., AND WATERHOUSE A.L. *Occurrence of Resveratrol in Selected California Wines by a New HPLC Method*. J. Agric. Food Chem. 1993; **41**:521-523.
- LAMUELA-RAVENTOS RM, WATERHOUSE AL. *A Direct HPLC Separation of Wine Phenolics*. Am.J. Enol. Vitic., 1994; **45**:1-5.
- LAMUELA-RAVENTOS RM, WATERHOUSE AL. *Occurrence of resveratrol in selected california wines by a new HPLC method*. Am. J. Enol. Vitic., 1994; **45**:1, 1-5.
- LAPPARA J., MICHAUD J., LESCA M.F., BLANQUET P., MASQUELIER J., *Etude pharmacocinetique des oligomeres procyanidoliques totaux du raisin*, *Acta Therapeutica* 1978; **4**:233-246.
- LEA A G H, BRIDLE P, TIMBERLAKE CF, SINGLETON V.L., *The procyanidins of white grapes and wines*. Am. J. Enol. Vit., 1979; **30**:289-300.
- LECOMTE E, HERBETH B, PIROLET P, CHANCERELLE Y, ARNAUD J, MUSSE N, ET AL., *Effect of alcohol consumption on blood antioxidant nutrients and oxidative stress indicators*. Am. J. Clin. Nutr., 1994; **60**:255-61.
- LESCA P. ; *Protective effects of ellagic acid and other plant phenols on benzo(a)pyrene-induced neoplasia in mice*, *Carcinogenesis* 1983; **4**: 1651-1653.
- LETAN A., *The relation of structure to antioxidant activity of quercetin and some of its derivatives*. Primary activity. J. Food Sci., 1966 ; **31**:518-523.
- LOOMIS W.D., *Removal of phenolic compounds during the isolation of plant enzymes*. In : *Enzymology* (ed. J.M. Lowenstein), 1969, Academic Press, New-York.
- LOOMISW.D., *Overcoming problems of phenolics and quinones in the isolation of plants enzymes and organelles*, *Methods Enzymol.* 1974; **31**:528-544.
- MAC-GREGOR I.T., *Genetic and carcinogenic effects of plants flavonoids : an overview*, *Adv. Exp. Biol.*, 1984; **177**:497-526.
- MACHEIX J.J., FLEURIET A., BILLOT J., *Fruit Phenolics*. Boca Raton : CRC Press, 1990:378 pp.
- MACHEIX J.J., SAPIJ J.C., FLEURIET A. ; *Phenolic compounds and polyphenoloxidase in relation to browning in grapes and wines*, *Critic. Rev. in Food Sci. and Nutr.* 1991; **30**:441-486.
- MANGIOPANE H, THOMSON J, SALTER A, BROWN S, BELL G.D, WHITE D.A., *The inhibition of the oxidation of low density lipoproteins by (+)-catechin, a naturally occurring flavonoid*. *Biochem. Pharmacol.* 1992; **43**:445-450.
- MC MANUS J.P., DAVIS K. G., BEART J.E. GAFFNEY S. H., LILLEY T.H., HASLAM E. *Polyphenol interactions. Part. I Introduction : somme observations on the reversible complexation of polyphenols with proteins and polysaccharides*. J Chem Soc Perkin Trans II 1985; 1429-1438.
- MASQUELIER J., MICHAUD J., LAPARRA J., DUMON M.C., *Pycnogenol, un nouveau essor thérapeutique des dérivés catéchiques*, *Bull. Soc. Pharm. Bordeaux*, 1975; **118**:95-108.
- MASQUELIER J., *La vigne, plante medicinale Naissance et essor d'une thérapeutique*, *Bulletin de l'O.I.V.*, 1992; **733**-734, 177-196.
- MASRI M.S., BOOTH A.N. AND DE EDS F., *Arch. Biochem. Biophys.*, 1959; **85**:284
- MAXWELL S., CRUICKSHANK A., THORPE G. *Red wine and antioxidant activity in serum*. *Lancet* ,1994; **344**:193-4.
- MEHANSHO H., BUTLER L.G., CARLSON D.M., *Dietary tannins and salivary proline-rich proteins : Interactions, induction and defense mechanisms*, *Ann. Rev. Nutr.*, 1987; **7**:423-440.
- MEHTA A.C., SESHADI T.R. *Flavonoids as antioxidants*. J.Sci. Industr. Res., 1959; **18B**:24-28.
- MUHKTAR H., DAS M., KHAN W.A., WANG Z.Y., BIK D.P., BICKERS D.R. ; *Exceptional activity of tannic acid among naturally occurring plant phenols in protecting against 7,12-dimethylbenzo(a)anthracene, benzo(a)pyrene-, 3-methylcholanthrene-, and N-methyl-N-nitrosourea-induced skin tumorigenesis in mice*, *Cancer Res.*, 1988; **48**:2361-2365.
- NAKAGAWA, Y., SHETLAR M.R. AND WENDER S.H., *Urinary products from quercetin in neomycin-treated rats*, *Biochimica and Biophysica Acta*, 1965 ; **97**:233-241.
- NATIONAL RESEARCH COUNCIL, SUBCOMMITTEE ON POULTRY NUTRITION. *Nutrient Requirement of Poultry*. Washington, D.C. : National Academy Press, 1984 : pp.
- NERENBERG M. HINRICHS SH., REYNOLDS RK. ET AL., *The tat gene of human T-lymphotropic virus type I induces mesenchymal tumors in transgenic mice*. *Science* 1987; **237**:1234-1329.
- OH H.I., HOFF J.E., ARMSTRONG G.F., HAFF L.A., *Hydrophobic interaction in tannin-protein complexes*. J. Agric. Food Chem. 1980; **28**:394-398.
- ORR J.R., ADAMSON G.L., AND LINDGREN F.T., *Preparative Ultracentrifugation and Analytic Ultracentrifugation of Plasma Lipoproteins*. In *Analysis of Fats, Oils and Lipoproteins* ; Perkins, E.G., Ed., American Oil Chemists' Society, Champaign, IL, 1991.
- PAN H.Y., LIU D.L., XU P.P., LU M.L., *Determination of d-catechin plasma concentration and pharmacokinetic parameters using an HPLC method*. *Acta Pharm. Sinica* 1991; **26**, 5, 371-374.
- PARROT J.L. AND DAMBRINE M., *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1956; **38**:1355.
- PRATT D.E., HUDSON B.J.F. *Natural antioxidants not exploited commercially*. In : *Food Antioxidants*, ed Hudson B J F, Elsevier, London, 1990 ; pp 171-191.
- PRATT D.E., WATTS B.M. *The antioxidant activity of vegetable extracts. I. Flavone aglycones*, *J Food Sci.* 1964; **29**:27-33.
- PRATT D.E. AND HUDSON B.J.F., *Natural Antioxidants Not Exploited Commercially*. In *Food Antioxidants* ; Hudson B.J.F., Ed. ; Elsevier Applied Science, London, 1990; 171-191.
- PRICE S.F., BREEN P.J., VALLADO M., AND WATSON B.T. *Wine Phenolic Responses to Cluster Sun Exposure*. *ASEV Technical Abstracts* 1994; **4**: 733-734, 177-196.
- PRYOR W.A., STRCKLAND T., AND CHURCH D.F. *Comparison of the Efficiency of Several Natural and Synthetic Antioxidants in Aqueous Sodium Dodecyl Sulfate Micelle Solutions*. J. Am. Chem. Soc. 1988; **110**: 2224-2229.
- PRYOR W.A., CORNICELLI J.A., DEVALL L.J., TAIT B., TRIVEDI B.K., WITAK D.T., AND WU M.A., *Rapid Screening Test to Determine the Antioxidant Potencies of Natural and Synthetic Antioxidants*. J. Org. Soc. 1993; **58**:3521-3532.

- RENAUD S., DE LORGERIL M., Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* 1992; **339**:1523-1526.
- RIBÉREAU-GAYON J., PEYNAUD, E., SUDRAUD, P., RIBÉREAU-GAYON, P., 1976, *Composés phénoliques en Traitée d'Oenologie-Sciences et techniques du vin - Tome 1-Analyse et contrôle des vins*, Dunod eds., Paris, pp 471-513.
- RICARDO DA SILVA J.M. *Procyanidins du raisin et du vin structure et propriétés chimiques*. Thèse de Doctorat Spécialité : Sciences Agro-Alimentaires, E.N.S.A.M., Montpellier, France 1992.
- RICARDO DA SILVA J.M., DARMON N., FERNANDEZ Y., MITJAVILA S., Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *J. Agric. Food Chem.* 1991; **39**:1549-1552.
- RICARDO DA SILVA J.M., RIGAUD J., CHEYNIER V., CHEMINAT A., MOUTOUNET M., *Procyanidin dimers and trimers from grape seeds*. *Phytochemistry* 1991; **30**:1259-1264.
- RICARDO DA SILVA J.M., DARMON N., FERNANDEZ Y., MITJAVILA S., Oxygen free radical scavenger capacity in aqueous models of different procyanidins from grape seeds. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*, 1991; **39**, 9,549-1553.
- RIMM E.B., STAMPFER M.J., SCHEERIO A., GIOVANNUCCI E., COLDITZ G.A., WILLET W.C., *Vitamin E consumption and the risk of coronary heart disease in men*. *New Engl. J. Med.* 1993; **328**:1450-1456.
- ROBICHAUD J.L., NOBLE A.C., *Astringency and bitterness of selected phenolics in wine*. *J. Sci. Food Agric.*, 1990; **53**:343-353.
- ROMEYER, F., *Les composées phénoliques du raisin Vitis Vinifera: Evolution au cours de la maturation du fruit et conséquences technologiques*, Thèse de Doctorat, Université des Sciences et Techniques du Languedoc, 1984, Montpellier, France.
- SANDERSON J.H., PHILLIPS C.E. : *An Atlas of Laboratory Animal Haematology Oxford*, UK : Clarendon Press 1981; pp 88-125.
- SCHELIN R.R., WILLIAMS R.T. AND WIT J.G., *Nature*, 1960; **188**: 849.
- SERAFINI M, GHISELLI A, FERRO-LUZZI A. *Red wine, tea, and antioxidants*, *Lancet*, 1994; **344**:326.
- SIEMMAN E.H., CREASY L.L., *Concentration of the photoalexin resveratrol in wine*, *Am. J. Enol. Vitic.*, 1992; **43**:49-52.
- SINGLETON, V.L., DRAPPER, D.E., *The transfer of polyphenolic compounds from grape seeds into wine*, *Am. J. Enol. Vitic.* 1964, **15**,131-145.
- SINGLETON V.L., ROSSI J.A. JR., *Colorimetry of total phenolic with phosphomolybdicphosphotungstic acid reagents*, *American. J. Enol. Vitic.*, 1965; **16**:144-158.
- SINGLETON V.L., *The total phenolic content of grape berries during the maturation of several varieties*, *Am. J. Enol. Vitic.*, 1966; **17**:123-134.
- SINGLETON V.L., KRATZER F.H. *Toxicity and related physiological activity of phenolic substances of plant origin*. *J. Agric. Food Chem.* 1969; **17**:497-512.
- SINGLETON V.L., *Naturally occurring food toxicants : Phenolic substances of plant origin common in foods*, in *Advances in foods research*, 1981; **27**:149-241, Academic Press Inc.
- SINGLETON V.L. *Grape and Wine Phenolics ; Background and Prospects*. Proc. Symposium Univ Calif Davis, Grape & Wine Centennial, 1980 1982 ; 215-27.
- SINGLETON V.L., ZAYA J., TROUSDALE E., SALGUES M., *Cataric acid in grapes and conversion to a reaction product during processing*, *Vitis*, 1984 ; **23**:113-120.
- SINGLETON V.L., *Tannins and the qualities of wines*, in *Plant Polyphenols*, Hemingway RW, Laks PE, eds., Plenum Press, New York, 1992 ; pp. 859-880.
- SINGLETON V.L. *Wine Composition*. Presented at Symposium on «Potential Health Effects of Wine in the Diet», August 14-15 1992, University of California, Davis, CA.
- SLANE PR, FOLTS JD., *Platelet inhibition in stenosed canine arteries by quercetin, an antioxidant flavonoid found in red wine*. *Clin. Res.* 1994; **42**:394.
- SNEDECOR G.W., COCHRAN W.G. : *Statistical Methods*, 7th ed. Ames IA : Iowa State University Press 1980; pp 83-106.
- SOUTHERN E.M. : *Detection of specific sequences among DNA fragments separated by gel electrophoresis*. *J. Mol. Biol.* 1975; **98**:503-517.
- SPANOS G.A., WROLSTED R.E. *Phenolics of apple, pear, and white grape juices and their changes with processing and storage-a review*. *J. Agric. Food Chem.* 1992 ; **40**:1478-87.
- SPARROW C.P., DOEBBER T.W., OLSZEWSKI J., WU S.S., VENTRE J., STEVENS K.A., AND CHAO Y-S. *Low Density Lipoprotein is Protected from Oxidation and the Progression of Atherosclerosis is Slowed in Cholesterol-fed Rabbits by the Antioxidant N,N'-Diphenyl-Phenylenediamine*. *J. Clin. Invest.* 1992; **89**: 1885-1891.
- STADLER R.H., TURESKY R.J., MULLER O., MARKOVIC J., LEONG-MORGENHALER P.M. *The inhibitory effects of coffee on radical mediated oxidation and mutagenicity*. *Mutat Res* 1994; **308**:177-90.
- STAFFORD .A., LESTER H.H., *Proanthocyanidins (condensed tannins) in green cell suspension cultures of Douglas fir compared with those in strawberry and avocado leaves by means of C-18-reversed phase chromatography*. *Plant Physiol.*, 1980; **66**:1085-1091.
- STAMPFER M.J., HENNEKENS C.H., MANSON J.E., ET AL. WILLETT W.C. *Vitamin E consumption and the risk of coronary disease in women*. *New Eng. J. Med.* 1993 ; **328**:1444-1449.
- STEINBERG D., *Metabolism of lipoproteins and their role in pathogenesis of atherosclerosis*. *Atherosclerosis Rev.* 1992 ; **18**:1-6.
- STEINBERG D., *Antioxidants in the prevention of humans atherosclerosis*. *Circulation* 1992; **85**:2337-2344.
- STEINBERG D., PARTHASARATHY S., CAREW T.E., KHOO J.C. AND WITZUM J.L., *Beyond cholesterol; Modification of low-density lipoproteins that increase its atherogenicity*. *New. Eng. J. Med.* 1989; **320**:915-924.
- STEINBRECHER U.P., *Oxidation of Human Low density Lipoprotein Results in Derivatives of Lysine Residues of Apolipoprotein B by Lipid Peroxide Decomposition Products*. *J. Biol. Chem.* 1987; **262**: 3603-3608.
- ST-LEGER, A.S., COCHRANE, A.L., MOORE, F., *Factors associated with cardiac mortality in developed countries with particular reference to the consumption of wine*. *Lancet* 1979, **1**, 1017-1020.
- Symposium on Biochemistry of plant Phenolic Substances, Colorado State University, Fort Collins Colorado, 1961; 1-169.
- SZENT-GYÖRGYI A. *Nutrition Today*, U.S.A., March-april 1985 ; 10-12.
- TEISSEDE, P.L., WATERHOUSE, A.L., *Phenolics levels for different varieties and vintages of California wines Part I*, *Am.J. Enol. Viti.*, 1995a, in press.
- TEISSEDE, P.L., WATERHOUSE, A.L., *Phenolics levels for different varieties and vintages of California wines Part II*, *Am.J. Enol. Viti.*, 1995b , in press.
- TEISSEDE, P.L., WATERHOUSE, A.L., *levels of phenolics compounds in different varieties of California wines*, presented at 46th Annual Meeting of American Society for Enology and Viticulture, June 22-24, 1995, Oregon Convention Center-Portland, Oregon.
- TEISSEDE, P.L., FRANKEL E.N., WATERHOUSE A.L., PELEG H., GERMAN J.B., *Inhibition of in vitro human LDL oxidation by phenolic antioxidants from grapes and wines*. *J. Science Food Agriculture* 1995-122; **157** - 168
- TEISSEDE, P.L., WATERHOUSE A.L., FRANKEL E.N., *Principal phytochemicals in french syrah and grenache rhône wines and their antioxidant activity in inhibiting oxidation of human low density lipoproteins*, *J. International Sciences Vigne et Vin*, 1995, in press.
- TIMBERLAKE C.F., BRIDLE P., *Interactions between anthocyanins phenolics compounds and acetaldehyde, and their significance in red wine ; Am. J. Enol. Vitic.* 1976; **37**,3:97-103.
- 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.
- WALZEM R.L., CLIFFORD A.J. : *Folate deficiency in rats fed diets containing free amino acids or intact proteins*. *J. Nutr.* 1988; **118**:1089-1096.
- WALZEM, R.L., TEISSEDE, P.L., GERMAN, J.B., HANSEN, R.J., FRANKEL, E.N., WATERHOUSE, A.L., *Absorption of the antioxidant catechin from red wine by humans*. *General Clinical Chemistry*, 1995, in press.
- WATERHOUSE, A.L., TEISSEDE, P.L., FRANKEL, E.N., GERMAN, J.B., HANSEN, R.J., TEISSEDE, P.L., TOBELLA, N.N., TRELA, B.C., *The phenolics antioxidants in wine-Levels and effects*. Symposium of the American Chemical Society, August 22-23, 1994, Washington D.C..
- VAN DER HOEVEN J.C.M., BRUGEMANN I.M., DEBETS F.M.H., *Genotoxicity of quercetin in cultured mammalian cells*, *Muta. Res.*, 1984; **136**:9-21.
- VERMA A.K., JHONSON J.A., GOULD M.N. TANNER M.A., *Inhibition of 7,12-dimethylbenzo(a)anthracene and N-nitroso-methylurea induced rat mammary cancer by dietary flavonol quercetin in cultured mammalian cells*, *Cancer Res.*, 1988; **48**:5754-5788.
- WANG Z.Y., AGARWAL R., BICKERS D.R., MUKHTAR H., *Protection against ultraviolet B radiation-induced photocarcinogenesis in hairless mice by green tea polyphenols*, *Carcinogenesis*, 1990; **12**:1527-1530.
- WEINGES K., PIRETTI M.V., *Isolierung des procyanidins B1 Aus Weintrauben*. *Liebigs Ann.Chem.*,1971; **748**:218-220.
- WILLETT W.C. *Diet and health-what should we eat ?* *Science* 1994; **264**:532-537.
- WORLD HEALTH ORGANISATION, *WORLD HEALTH STATISTICS ANNUAL*. Monica results program. Geneva: World Health Organisation, 1989.
- WULF L.W., NAGEL C.W., *High pressure liquid chromatographic separation of anthocyanins of vitis vinifera*, *Am. J. Enol. Vitic.*, 1978; **29**:42-49.
- YANG CS, WANG ZY. *Tea and cancer*. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993; **85**:1038-49.
- ZIEGLER R.G., *Vegetables, fruits and carotenoids and the risk of cancer*, *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; **53**:2515-2595.