



Le resvératrol peut-il par son effet anti-oxydant protéger contre le vieillissement ?

Solenne Tauty, Joséphine Koné, Albane De Panthou, Emmanuel Curis, Valérie Nivet-Antoine, Dorota Desaulle

► To cite this version:

Solenne Tauty, Joséphine Koné, Albane De Panthou, Emmanuel Curis, Valérie Nivet-Antoine, et al.. Le resvératrol peut-il par son effet anti-oxydant protéger contre le vieillissement ?. *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*, Faculté de Pharmacie de Paris, 2016, 1, pp.23 - 30. <hal-01379574>

HAL Id: hal-01379574

<https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-01379574>

Submitted on 13 Oct 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Le resvératrol peut-il par son effet anti-oxydant protéger contre le vieillissement ?

Étudiants : Solenne TAUTY, Joséphine KONÉ, Albane DE PANTHOU
Enseignants : Emmanuel CURIS, Valérie NIVET-ANTOINE, Dorota DESAULLE

Résumé

D'après la théorie de Harman, le vieillissement vasculaire est dû notamment au stress oxydant, déséquilibre entre les systèmes anti-oxydants et pro-oxydants de l'organisme. L'accumulation de collagène et la calcification artérielle engendrées vont conduire à la formation de plaques d'athéromes et à l'artériosclérose. Les vaisseaux vont alors se rigidifier et s'épaissir. L'un des systèmes oxydants est l'enzyme NADPH-oxydase, comprenant la sous-unité p47phox. La thiorédoxine, quant à elle, est une enzyme anti oxydante.

Dans cette étude, afin de prévenir la dégradation vasculaire, le resvératrol, polyphénol retrouvé en quantité notable dans le vin, est administré à des souris. Des données d'épaisseur, de distensibilité, de concentration en collagène et en calcium ainsi que les quantités de p47phox et de thiorédoxine sont étudiés au niveau de l'aorte. La comparaison entre des souris jeunes et des souris âgées ne recevant aucun traitement permet d'observer, lors d'un vieillissement aortique physiologique, une augmentation de l'épaisseur, une diminution de la distensibilité, une augmentation des teneurs en collagène et en calcium associés à une augmentation de la concentration en NADPH-oxydase et une diminution de celle de la thiorédoxine. D'après cette étude, le resvératrol permettrait de diminuer la concentration en p47phox et donc de diminuer le stress oxydant, sans pour autant influencer sur la concentration en thiorédoxine. Les souris âgées traitées par resvératrol ont également, au niveau aortique, une épaisseur non-augmentée, une distensibilité conservée et une concentration en collagène inchangée par rapport aux souris jeunes. Le polyphénol ne semble pas influencer sur la concentration aortique en calcium. Le resvératrol semble donc être une piste intéressante pour la prévention du vieillissement vasculaire.

Mots-clés : resvératrol, NADPH-oxydase, thiorédoxine, vieillissement vasculaire, stress oxydant

Introduction

Vieillesse et santé publique

L'espérance de vie des personnes âgées continue d'augmenter dans le monde entier. Selon l'Organisation mondiale de la santé (O. M. S.), le nombre de personnes âgées de plus de 60 ans pourrait atteindre 2 milliards en 2050 [1]. Ce vieillissement général de la population s'explique notamment par l'augmentation de l'espérance de vie accompagnée d'une baisse de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires. Ce phénomène pose de nombreux problèmes médico-sociaux et économiques. En effet, les dépenses de santé augmentent avec l'âge de cette population le plus souvent poly-pathologique. Le défi de « bien vieillir » est donc devenu une priorité mondiale.

Théorie de Harman et stress oxydant

Au cours du vieillissement, on assiste à une modification des fonctions physiologiques. Le vieillissement artériel se traduit par un épaississement et une rigidification de la paroi des artères [2]. Parmi les différentes théories proposées, la théorie radicalaire du vieillissement, développée par le docteur Harman, propose l'implication de radicaux libres pro-oxydants dans les phénomènes de vieillissement [3].

Le stress oxydant, déséquilibre entre les systèmes producteurs d'espèces radicalaires oxydantes et les systèmes de défense anti-oxydants, joue effectivement un rôle important dans la pathogenèse des maladies vasculaires. Les cellules constituant la paroi vasculaire

produisent en permanence des espèces réactives de l'oxygène (E. R. O.) et de l'azote (E. R. N.). Des études récentes montrent que les NADPH oxydases des cellules vasculaires constituent une source majeure d'E. R. O. Ces enzymes sont exprimées dans les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, les fibroblastes de l'adventice (tunique externe de l'artère) [4]. En parallèle, une étude récente montre également que le vieillissement s'accompagne d'une diminution d'un système antioxydant majeur dans le vaisseau, la thiorédoxine (TRX) [5]. Une augmentation de l'expression de l'inhibiteur endogène de la thiorédoxine (*TRX-interacting protein*, TXNIP), associée à une augmentation de production d'espèces réactives de l'oxygène, a été rapportée, conduisant à une diminution de distensibilité aortique lors du vieillissement. [6,7]

Notre mode de vie (tabagisme, alcoolisme, obésité), un exercice physique intense (dépenses énergétiques supérieures à 6 fois celles au repos) selon l'O. M. S.) et nos mauvaises habitudes alimentaires augmentent anormalement la production des E. R. O. dans notre organisme. Un excès d'espèces réactives mal contrôlé favorisera une maladie ou un vieillissement accéléré. Le déséquilibre pro-oxydant entraîne la formation de lipoprotéines de faible densité (*low density lipoprotein*, LDL) oxydées et de multiples dysfonctionnements cellulaires, comme la libération de facteurs pro-inflammatoires, de facteurs favorisant la prolifération cellulaire, et le déclenchement des processus d'apoptose et de nécrose. Les espèces

réactives de l'oxygène sont également impliquées dans les phénomènes d'accumulation de collagène [8], d'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales et dans l'agrégation plaquettaire. Elles sont également capables de stimuler l'activité des phospholipases des cellules vasculaires par des mécanismes dépendants de kinases [9], conduisant à la libération d'acides gras, dont l'acide arachidonique, activant *in fine* la NADPH-oxydase par un rétrocontrôle positif [10]. L'acide arachidonique est en effet capable de stimuler le recrutement et l'assemblage des sous-unités p47phox et p67phox, nécessaires à l'activation de la NADPH-oxydase. Le fait que les cellules endothéliales possèdent leur propre NADPH oxydase suggère que les LDL peuvent être oxydées lors de leur transcytose au niveau de la barrière endothéliale. L'ensemble de ces dysfonctionnements conduit à la progression des lésions athéroscléreuse.

Le stress oxydant joue donc un rôle central dans ces phénomènes de vieillissement. Au niveau artériel, il associe une augmentation de l'expression de la NADPH-oxydase et une diminution d'activité du système antioxydant majeur, la thiorédoxine.

Athérosclérose et Artériosclérose

L'**athérosclérose**, caractérisée sur le point anatomique par un épaississement de l'intima avec présence de dépôts lipidiques (stries lipidiques ; figure 1), est une maladie multifactorielle dont les principales hypothèses physio-pathologiques reposent sur deux théories : la théorie oxydative [11] et la théorie inflammatoire [12]. La première étape de la formation des stries lipidiques correspond à l'activation de l'endothélium artériel et au dysfonctionnement de la matrice extracellulaire. Les monocytes et les lymphocytes T circulants vont alors adhérer à l'endothélium, avant d'y pénétrer [13]. Les LDL oxydées favorisent le recrutement des monocytes au sein de la paroi vasculaire, stimulent leur fixation aux cellules endothéliales et la production de facteurs chimiotactiques. Les LDL, d'abord faiblement oxydées, subissent une oxydation plus poussée à la suite de mécanismes multiples faisant intervenir l'action d'espèces réactives de l'oxygène et impliquant donc l'activité de la NADPH-oxydase. Leur internalisation par les récepteurs *scavengers* des macrophages conduit à la formation des cellules spumeuses [14,15], à l'origine du processus d'athérosclérose. La rétention de lipoprotéines athérogènes, les LDL, dans l'intima après leur passage trans-endothélial et leur fixation à des constituants de la matrice extracellulaire intimale conduisent à l'activation de l'endothélium artériel et au dysfonctionnement cellulaire, pouvant mener à la rupture des plaques d'athéromes

L'**artériosclérose** est définie comme l'épaississement et la perte d'élasticité de la paroi des artères de toutes tailles, liés à une modification de la fonction endothéliale, à des modifications structurales

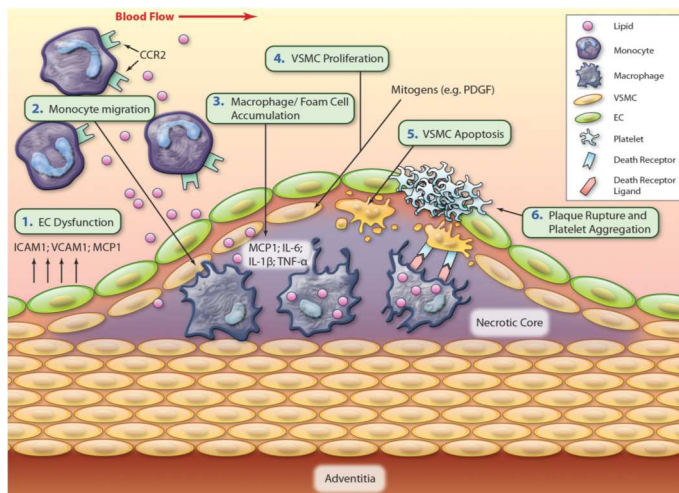


Figure 1 : Formation d'une plaque d'athérome

D'après Wang et coll., *Circulation Research*, 2012

1. Dysfonction de la matrice extracellulaire
2. Migration, adhésion et pénétration des monocytes
3. Internalisation des LDL par les récepteurs scavenger des macrophages et formation de cellules spumeuses
4. Prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires
5. Apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires.
6. Rupture de la plaque d'athérome et agrégation plaquettaire

de l'intima (migration des cellules musculaires lisses de la média, remaniement de la matrice extracellulaire) et de la média (accumulation de collagène, formation de dépôts calciques) [16].

Le processus artérioscléreux s'accompagne d'un autre événement physiopathologique : la calcification de la plaque, par constitution et dépôt de composés calciques au niveau intimal et médial, rendant celle-ci friable et apte à la rupture. Il en résulte une diminution de la compliance des artères élastiques et une modification de la fonction endothéliale [2].

Le resvératrol

Le resvératrol (figure 2) est un polyphénol présent dans certains fruits comme le raisin, et retrouvé en quantité notable dans le vin. Il a été décrit comme ayant des propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires [7]. L'hypothèse de cette étude avance que le resvératrol, par ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, pourrait protéger de la dysfonction endothéliale et du vieillissement artériel.

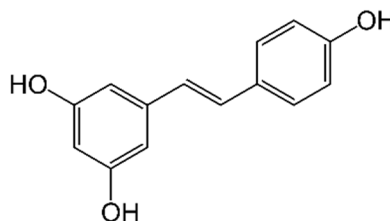


Figure 2 : Formule semi-développée du resvératrol

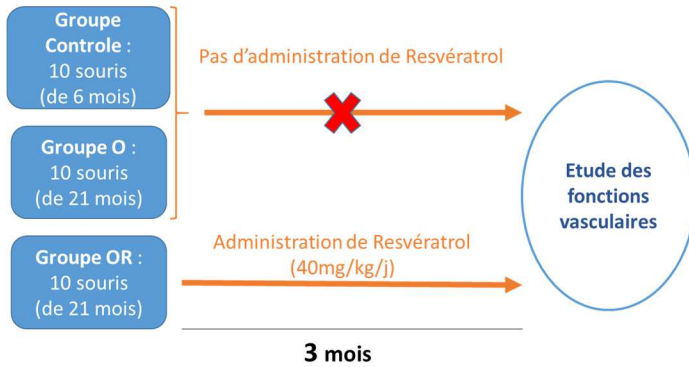


Figure 3 : Schéma du protocole de l'étude portant sur trois groupes : Contrôle, O et OR.

Objet de l'étude

Pour appréhender l'effet protecteur du resvératrol dans le vieillissement vasculaire, des souris ont été traitées ou non pendant trois mois par cette molécule et leurs fonctions vasculaires ont été étudiées à la fin du traitement (du stade fonctionnel au stade moléculaire).

Méthodes

Population d'étude

L'étude est réalisée sur trois groupes de 10 souris. Le groupe contrôle est constitué de souris âgées de 6 mois, correspondant à 30 ans chez l'homme, qui ne reçoivent aucun traitement. Les deux autres groupes sont composés de souris de 21 mois, soit 70 ans chez l'homme, l'un des groupes recevant 40 mg/kg/jour de resvératrol pendant 3 mois (groupe OR) et l'autre ne recevant rien (groupe O ; figure 3). Le resvératrol est inclus dans la nourriture.

2.2 Conditions d'expérimentation

Les souris sont sélectionnées de manière aléatoire. Ces animaux, ne supportant pas la solitude, sont regroupés par cinq dans chaque cage pour éviter le biais de la dépression. On négligera l'effet « cage ». Un suivi de leur poids est réalisé pour vérifier qu'ils grossissent normalement et donc qu'il n'y a pas de compétition pour la nourriture. Pour calculer les apports en resvératrol, on considère que les souris ont

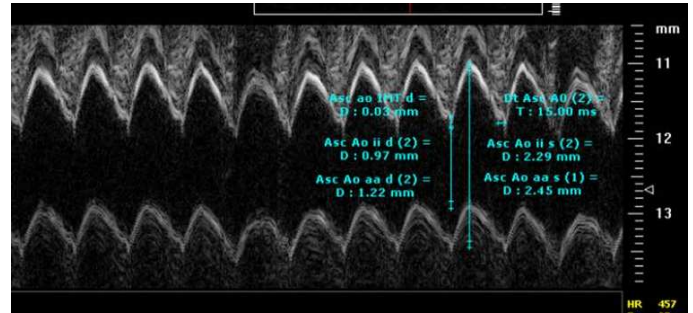


Figure 4 : Exemple d'échographie Doppler de l'aorte d'une souris.

Plateforme d'imagerie de petits animaux de Cochlin

Cette figure représente une image réalisée en diastole. Les flèches permettent la mesure du diamètre interne en diastole de l'aorte.

le même poids à 25 % près. Enfin, les souris évoluent dans un environnement contrôlé : air filtré, température stabilisée par climatisation, croquettes et eau stérilisées. Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de l'université Paris Descartes.

Mesures des données

• Échographie Doppler

Pour mesurer l'épaisseur et la distensibilité des aortes des souris, un examen par échographie Doppler est réalisé (figure 4). Cette technique associe l'échographie, qui permet, grâce aux ultrasons, de visualiser les différents tissus notamment la paroi des artères, et l'effet Doppler qui permet d'observer la circulation du sang dans les vaisseaux. Cet examen est effectué sur des souris anesthésiées, les diamètres interne (Φ_i) et externe (Φ_e) des aortes sont mesurés lors de la systole et lors de la diastole. L'épaisseur (e) est évaluée lors de la diastole à partir de la distance entre les deux adventices (d_a) selon la formule

$$e = (d_a - \Phi_i) / 2.$$

La distensibilité (d) est obtenue à partir des diamètres internes grâce à la formule

$$d = \frac{\Phi_S - \Phi_D}{\Phi_D}$$

où l'indice S indique le diamètre en systole et D le diamètre en diastole.

• Dosage de calcium aortique

La concentration de calcium dans les aortes est mesurée sur des segments congelés d'aorte pesés et séchés après sacrifice et dissection de souris. Les tissus séchés sont dissous dans de l'acide nitrique puis centrifugés. Le calcium est mesuré par spectrométrie d'absorption atomique. Les résultats sont exprimés en millimoles de calcium par gramme de tissu séché.

• Dosage du collagène aortique

L'étude de la quantité de collagène se fait par coloration au rouge Sirius de fines coupes d'aorte inclus en paraffine (figure 5).



Figure 5 : Coloration au rouge Sirius du collagène dans les aortes des souris.

Thèse d'université de T. Bedarida

Les fibres de collagène sont colorées en rouge. À gauche, souris jeunes ; au centre, souris âgées ; à droite, souris âgées traitées au resvératrol. Les fibres sont en plus grande quantité dans les aortes des souris âgées non traitées par le resvératrol.

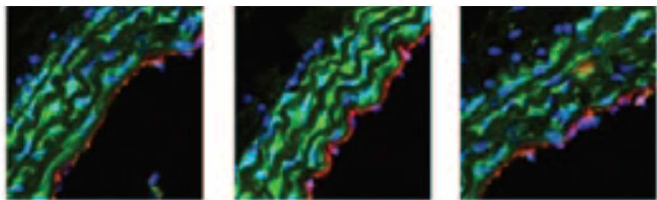


Figure 6 : Révélation de la protéine p47phox dans l'aorte des souris par immunohistochimie

Thèse d'université de T. Bedarida

L'endothélium est coloré en rouge, la protéine p47phox en vert et les noyaux en bleus. De gauche à droite : groupe contrôle, groupe O, groupe OR. La protéine p47phox est donc exprimée en plus grande quantité dans les aortes des souris âgées non traitées par le resvératrol.

- *RT-PCR*

L'ensemble des A. R. N. est extrait à partir de segments d'aorte congelés, grâce à la méthode de Chomczynski [17]. Puis, sur 1 µg de cet A. R. N., une transcription inverse est effectuée, ce qui donne de l'A. D. N. complémentaire à partir duquel se réalise une PCR quantitative en temps réel, qui permettra de connaître la quantité d'A. R. N. messenger codant pour la protéine p47phox (codée par le gène *NFC 1*) et pour la thiorédoxine (gène *TXN*).

- *L'immunohistochimie*

L'immunohistochimie permet de visualiser la protéine p47phox et la thiorédoxine dans les aortes des souris (figure 6). Des segments d'aorte sont inclus dans le composé *tissue Tek OCT*, puis fixés au paraformaldéhyde. Les segments de 20 µm d'épaisseur sont mis en incubation avec des anticorps primaires anti-p47phox ou anti-Trx. Le marquage est révélé par des anticorps Ig-G de chèvre anti-anticorps de souris. Enfin, l'expression de la protéine p47phox et de la thiorédoxine est quantifiée grâce au logiciel ImageJ.

L'endothélium est marqué de la même manière grâce à la protéine CD31 et apparaît en rouge.

Analyses statistiques

Afin d'observer le vieillissement artériel physiologique, la comparaison des paramètres artériels entre les souris jeunes (groupe Contrôle) et les souris âgées sans resvératrol (groupe O) est essentielle. Dans un second temps, l'étude comparative des mêmes paramètres, mais cette fois entre le groupe O et le groupe de souris âgées ayant reçu du resvératrol (groupe OR), permet l'observation des effets du resvératrol sur le vieillissement artériel. Les résultats sont exprimés en moyenne.

Pour comparer les moyennes des différents paramètres du groupe Contrôle avec le groupe O, puis groupe OR avec le groupe O, le test bilatéral de Student a été utilisé. L'interprétation de ce test nécessite que les mesures soient indépendantes, la distribution gaussienne et les variances égales. La normalité a été vérifiée grâce au diagramme quantile-quantile, qui présente la tendance générale de la distribution. Si la normalité est confirmée, le test de Bartlett a été utilisé pour vérifier l'égalité des variances.

Pour l'analyse des concentrations en collagène, le test de Levene concluant à l'inégalité des variances, un test de Student avec variances inégales a été réalisé.

Résultats

Distensibilité artérielle

La distensibilité artérielle des souris jeunes est significativement plus élevée que celle des souris âgées sans traitement (9,49 % contre 4,95 %, respectivement ; $p = 1,577 \times 10^{-5}$; figure 7).

Celle des souris âgées traitées au resvératrol est significativement plus élevée que celle des souris âgées sans traitement (9,43 % et 4,95 %, respectivement ; $p = 9,726 \times 10^{-6}$; figure 7).

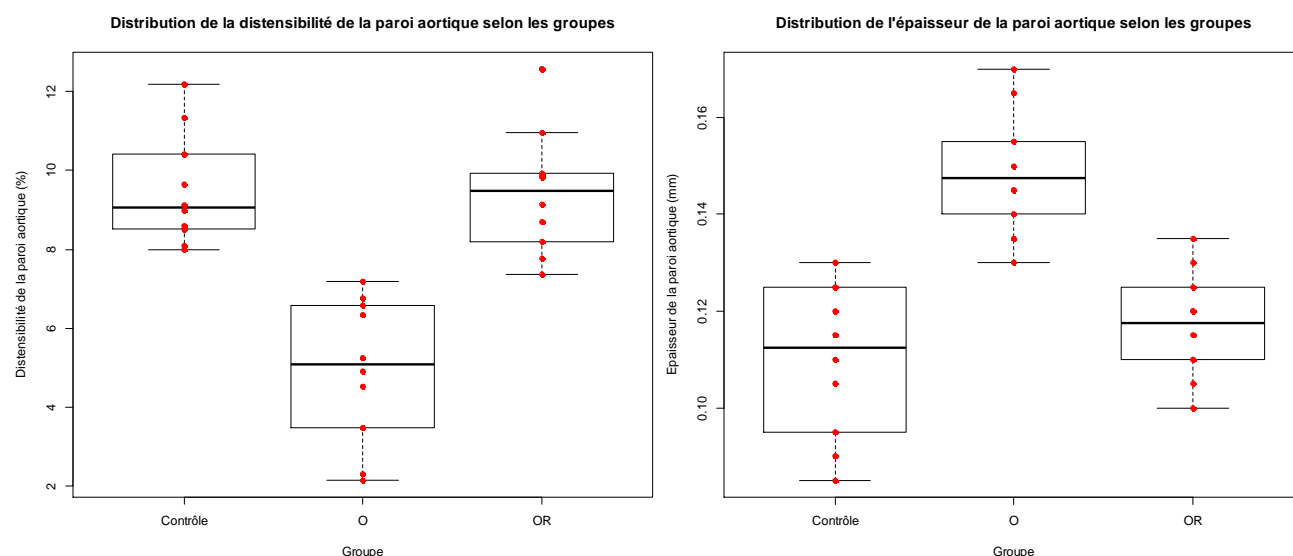


Figure 7 : Comparaison des capacités de distensibilité et des épaisseurs de l'aorte entre les groupes.

À gauche, distensibilité ; à droite, épaisseur.

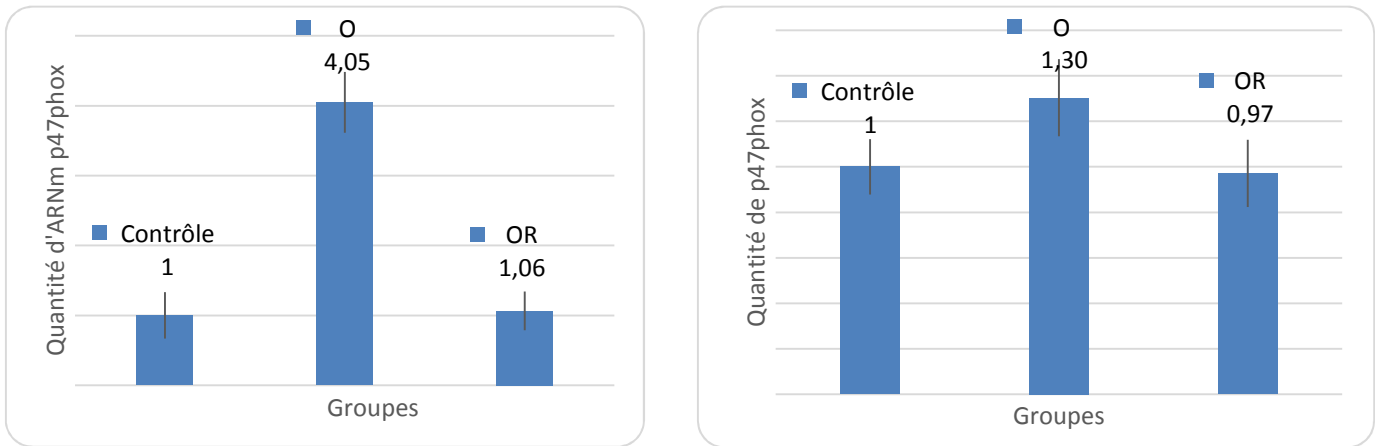


Figure 8 : Comparaison de l'expression de la protéine p47phox entre les groupes

Gauche : quantités d'A. R. N. messagers ; droite : quantité de protéine (rapport des moyennes par rapport au groupe contrôle ; $n = 10$ souris par groupe)

Épaisseur intima-média aortique

L'épaisseur intima-média aortique des souris jeunes est significativement plus faible que celle des souris âgées sans traitement (0,110 mm contre 0,149 mm, $p = 1,148 \times 10^{-5}$; figure 7).

Celle des souris âgées traitées au resvératrol est significativement plus faible que celle des souris âgées sans traitement (0,117 mm contre 0,149 mm, $p = 1,18 \times 10^{-5}$; figure 7).

Concentration aortique de calcium

La concentration aortique de calcium est significativement plus faible chez les souris jeunes que chez les souris âgées sans traitement (12,3 $\mu\text{mol/g}$ d'aorte contre 18,3 $\mu\text{mol/g}$ d'aorte ; $p = 3,364 \times 10^{-10}$; tableau 1).

La concentration aortique de calcium chez les souris âgées traitées au resvératrol (18,4 $\mu\text{mol/g}$ d'aorte) ne diffère pas significativement de celle chez les souris âgées non-traitées ($p = 0,9046$; tableau 1).

Tableau 1. Concentration de calcium dans la paroi aortique

Données exprimées en moyenne \pm écart-type, pour $n = 10$ souris par groupe

Groupes	Concentration en Ca^{2+} (mmol/g de tissu sec)
Contrôle	12,33 \pm 1,30
O	18,31 \pm 0,82
OR	18,37 \pm 1,38

Quantité artérielle de collagène

La quantité de collagène dans l'aorte est significativement plus faible chez les souris jeunes que chez les souris âgées sans traitement (209 μm^2 contre 231 μm^2 ; $p = 4,592 \times 10^{-6}$).

Chez les souris âgées, la quantité de collagène dans l'aorte est significativement plus faible après

traitement au resvératrol (209 μm^2 contre 231 μm^2 ; $p = 9,378 \times 10^{-6}$).

Quantité d'A. R. N. messenger et de protéine : p47phox dans l'aorte

Dans l'aorte, les quantités de protéine p47phox et de son A. R. N. messenger sont significativement plus faibles chez les souris jeunes que chez les souris âgées sans traitement (3,2 *vs* 12,8, $p = 2,492 \times 10^{-4}$ et 8,7 *vs* 11,4, $p = 8,304 \times 10^{-13}$, respectivement ; figure 8).

Dans l'aorte, chez les souris âgées, ces quantités sont significativement plus faibles après traitement par le resvératrol : pour la protéine, 8,5 *vs* 11,4, $p = 4,351 \times 10^{-13}$; pour l'A. R. N. messenger, 3,4 *vs* 12,8, $p = 2,0900 \times 10^{-4}$ (figure 8).

Quantité d'A. R. N. messenger et de protéine : thiorédoxine dans l'aorte

Les quantités d'A. R. N. messenger de thiorédoxine dans l'aorte ne sont pas significativement différentes entre les souris des trois groupes ($p = 0,8309$ et $p = 0,8454$; figure 9).

La quantité de thiorédoxine dans l'aorte des souris est significativement plus faible chez les souris âgées non-traitées que chez les souris jeunes (5,8 *vs* 10,8 ; $p = 9,887 \times 10^{-10}$; figure 9).

La quantité de thiorédoxine dans l'aorte des souris âgées ne diffère pas significativement selon qu'elles aient reçu ou non du resvératrol (6,1 *vs* 5,8 ; $p = 0,5532$; figure 9).

Discussion

L'hypothèse de cette étude porte sur le fait que le resvératrol, par ses propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, pourrait protéger de la dysfonction endothéliale et du vieillissement artériel.

Pour vérifier cette hypothèse, l'effet protecteur du resvératrol dans le vieillissement vasculaire a été testé sur des souris traitées pendant trois mois avec du resvératrol et les fonctions vasculaires ont été étudiées à la fin du traitement (du stade fonctionnel au stade

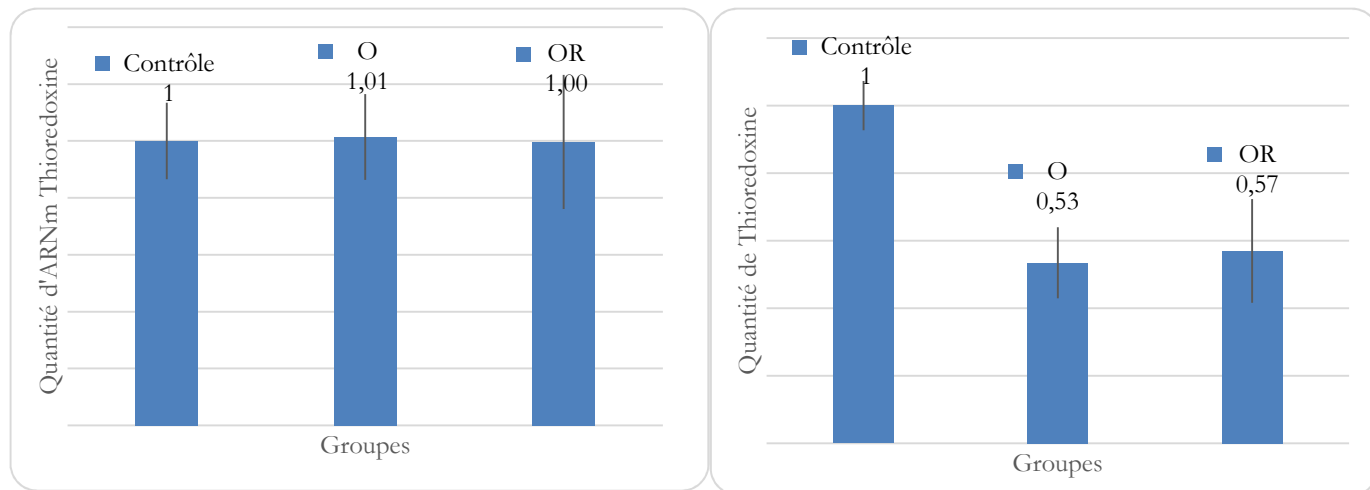


Figure 9 : Comparaison de l'expression de thiorédoxine entre les groupes

Gauche : quantités d'A. R. N. messagers ; droite : quantité de protéine (rapport des moyennes par rapport au groupe contrôle ; n = 10 souris par groupe)

moléculaire). Dans un premier temps, l'étude du vieillissement a été envisagée en comparant les souris de 6 mois et celles de 21 mois. Le vieillissement entraîne une augmentation d'expression de la NADPH-oxydase et une diminution d'expression de la thiorédoxine dans le vaisseau qui s'accompagnent d'une augmentation du contenu en collagène et de la calcification artérielle (figure 10).

Les résultats obtenus montrent une diminution significative de quantité et d'expression de la protéine p47phox dans le vaisseau chez les souris âgées ayant reçu du resvératrol. Or p47phox, entre en jeu dans l'activation de la NADPH-oxydase, pro-oxydante, dont elle est une sous-unité. Le resvératrol préviendrait donc l'augmentation d'expression de la p47phox vasculaire. Aucun effet n'a cependant été observé sur la thiorédoxine, enzyme anti-oxydante majeure.

L'administration de resvératrol semble également jouer un rôle concernant la formation du collagène, en prévenant son augmentation au cours du vieillissement, cependant il n'induit pas d'effet significatif sur la calcification artérielle.

En évitant l'augmentation des teneurs de p47phox et de collagène, le resvératrol présente un rôle de facteur anti-oxydant, se reflétant sur la santé de l'aorte (figure 11). En effet, on note que l'administration du resvératrol agit, de manière significative quant à la conservation des capacités de

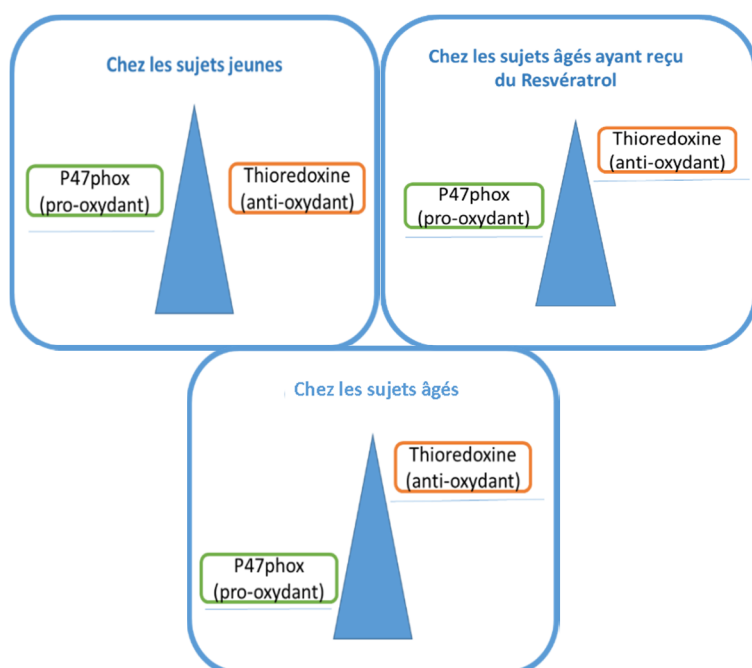


Figure 11 : Balance entre systèmes pro oxydants et anti-oxydants dans les cellules vasculaires.

distensibilité et en prévention contre l'épaississement des aortes.

Le rôle du resvératrol sur le stress oxydant, à l'origine de la dysfonction artérielle et vasculaire, a déjà rapporté par des publications antérieures [18], mais

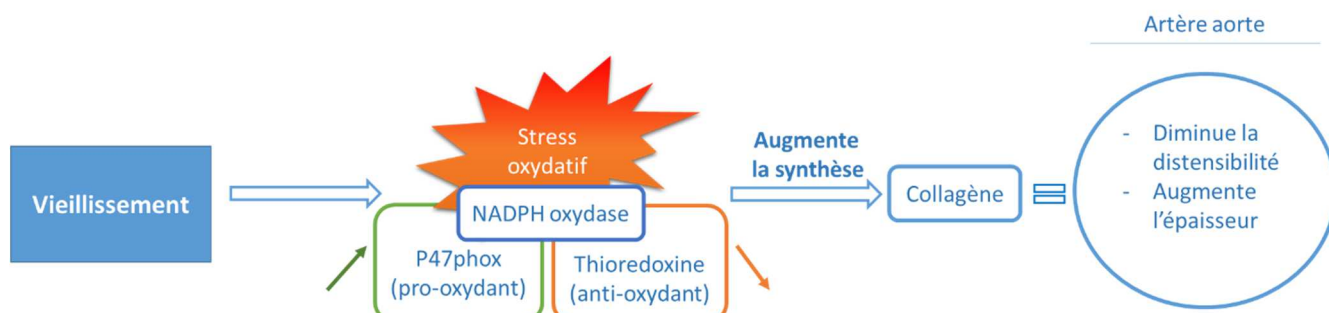


Figure 10 : Schéma récapitulatif du mécanisme de vieillissement artériel

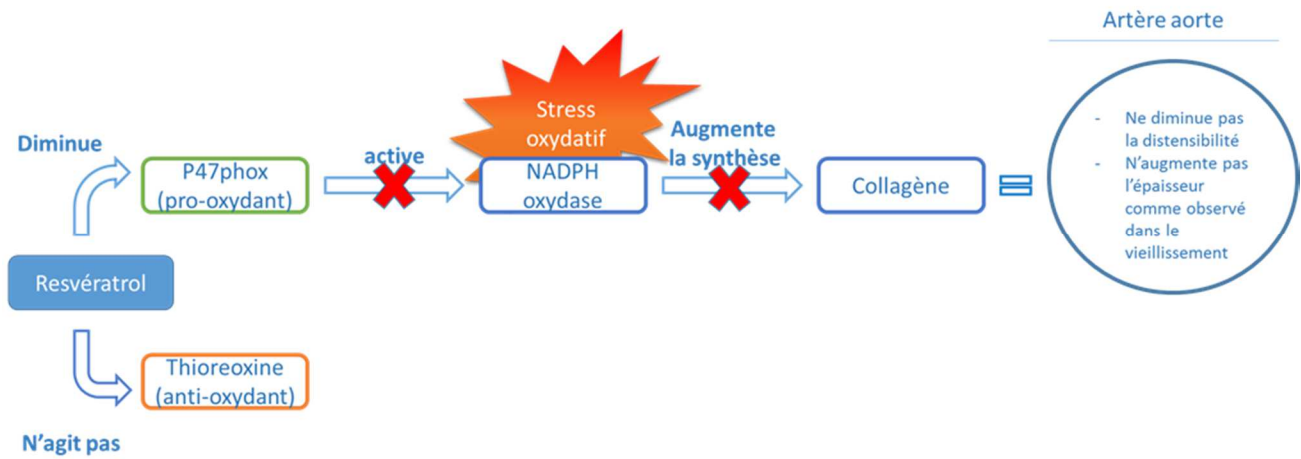


Figure 12 : Schéma récapitulatif de l'action du resvératrol sur le vieillissement artériel.

sans avoir expliqué comment le resvératrol améliorerait la fonction endothéliale. L'expérience menée ici

permet ainsi de mieux comprendre le mécanisme mis en jeu par le resvératrol (figure 12).

Bibliographie

- [1] Charles-Henri COTTART, Valérie NIVET-ANTOINE & Jean-Louis BEAUDEUX. « Review of recent data on the metabolism, biological effects, and toxicity of resveratrol in humans », *Molecular Nutrition & Food Research*, janvier 2014, vol. 58 n° 1, p. 7–21.
- [2] Charles-Henri COTTART, Christelle LAGUILLIER, Valérie NIVET-ANTOINE, Christophe KLIMCZAKC, Claude SEBBANC & Jean-Louis BEAUDEUX « Biologie du vieillissement artériel et artériosclérose », *Comptes Rendus Biologies*, mai 2009, vol. 332 n° 5, p. 433–447.
- [3] D. HARMAN. « Aging: A theory based on free radical and radiation chemistry ». *J. Gerontol.*, 1956, 11, p. 298–300.
- [4] Richard D. JONES, John T. HANCOCK & Alyn H. MORICE. « NADPH oxidase: a universal sensor? », *Free Radical Biology & Medicine*, septembre 2000, vol. 29 n° 5, p. 416–424.
- [5] Joachim ALTSCHMIED & Judith HAENDELER. « Thioredoxin-1 and endothelial cell aging: role in cardiovascular diseases », *Antioxidants & Redox Signaling*, mai 2009, vol. 11 n° 7, p. 1733–1740.
- [6] Tatiana BEDARIDA, Stéphanie BARON, Françoise VIBERT, Audrey AYER, Daniel HENRION, Elizabeth THIOULOUSE, Carmen MARCHIOL, Jean-Louis BEAUDEUX, Charles-Henry COTTART, and Valérie NIVET-ANTOINE. « Resveratrol decreases Txnip mRNA and protein nuclear expressions with an arterial function improvement in old mice », *Journals of Gerontology A : biological Sciences & Medical Sciences*, 2016, vol. 71 n° 6, p. 720–729.
- [7] Stéphanie BARON, Tatiana BEDARIDA, Charles-Henri COTTART, Françoise VIBERT, Émilie VESSIERES, Audrey AYER, Daniel HENRION, Baptiste HOMMERIL, Jean-Louis PAUL, Gilles RENAULT, Bruno SAUBAMEA, Jean-Louis BEAUDEUX, Vincent PROCACCIO, and Valerie NIVET-ANTOINE. « Dual Effects of resveratrol on Arterial Damage Induced By Insulin Resistance in Aged Mice », *Journals of Gerontology A : biological Sciences & Medical Sciences*, 2014, vol. 69 n° 3, p. 260–269.
- [8] Patricia A. CRAVEN, Stephen L. PHILLIPS, Mona F. MELHEM, Julia LIACHENKO & Frederick R. DE RUBERTIS. « Overexpression of manganese superoxide dismutase suppresses increases in collagen accumulation induced by culture of mesangial cells in high-media glucose », *Metabolism*, septembre 2001, vol. 50 n° 9, p. 1043–1048.
- [9] Viswanathan NATARAJAN, William M. SCRIBNER, Mohammed AL-HASSANI & Suryanarayana VEPA. « Reactive oxygen species signaling through regulation of protein tyrosine phosphorylation in endothelial cells ». *Environmental Health Perspectives*, octobre 1998, vol. 106 (suppl. 5), p. 1205–1212.
- [10] Jamie W. MEYER & Mark E. SCHMITT. « A central role for the endothelial NADPH oxidase in atherosclerosis », *FEBS Letters*, avril 2000, vol. 472 n° 1, p. 1–4.
- [11] Daniel STEINBERG, Sampath PARTHASARATHY & Thomas CAREW, John C. KHOO, & Joseph L. WITZTUM. « Beyond cholesterol », *New England Journal of Medicine*, avril 1989, vol. 320, p. 915–29.

- [12] Russell ROSS. « Atherosclerosis — an inflammatory disease », *New England Journal of Medicine*, janvier **1999**, vol. 340, p. 115–126.
- [13] Guy M. CHISOLM & Daniel STEINBERG. « The oxidative hypothesis of atherogenesis: an overview », *Free Radical Biology and Medicine*, juin **2000**, vol. 28 n°12, p. 1815–1826.
- [14] Urs P. STEINBRECHER. « Receptors for oxidized low density lipoprotein », *Biochimica & Biophysica Acta: Molecular and Cell Biology of Lipids*, janvier **1999**, vol. 1436 n° 3, p. 279–298.
- [15] Kristin L. GILLOTTE, Sohvi HÖRKKÖ, Joseph L. WITZTUM & Daniel STEINBERG. « Oxidized phospholipids, linked to apolipoprotein B of oxidized LDL, are ligands for macrophage scavenger receptors », *Journal of Lipid Research*, **2000**, 41, p. 824–833.
- [16] Michael F. O'ROURKE. « Arterial aging: pathophysiological principles », *Vascular Medicine*, novembre **2007**, vol. 12 n° 4, p. 329–341.
- [17] Piotr CHOMCZYNSKI & Nicoletta SACCHI. « Single-step method of RNA isolation by acid guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction », *Analytical Biochemistry*, avril **1987**, vol. 162 n° 1, p. 156–159.
- [18] Jill P. CRANDALL, Valerie ORAM, Georgeta TRANDAFIRESCU, Migdalia REID, Preeti KISHORE, Meredith HAWKINS, Hillel W. COHEN & Nir BARZILAI. « Pilot Study of resveratrol in Older Adults With Impaired Glucose Tolerance », *Journal of Gerontology A: Biological Sciences & Medical Sciences*, décembre **2012**, vol. 67 n° 12, p. 1307–1312.