



HAL
open science

Dosage d'acides gras dans le cerveau de rats traités par le LPS

Christophe Gu-Lu, Amani Tebtoub, Marie Joanny-Flinois, Emmanuel Curis, Dorota Desaulle, Nicolas Auzeil, France Massicot

► **To cite this version:**

Christophe Gu-Lu, Amani Tebtoub, Marie Joanny-Flinois, Emmanuel Curis, Dorota Desaulle, et al.. Dosage d'acides gras dans le cerveau de rats traités par le LPS. *Acta discipulorum academiae medicamentariae artis*, 2018, 2, pp.1-6. hal-01877086

HAL Id: hal-01877086

<https://hal.science/hal-01877086>

Submitted on 19 Sep 2018

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.

Dosage d'acides gras dans le cerveau de rats traités par le LPS

Étudiants : Christophe GU-LU, Amani TEBTOUB, Marie JOANNY-FLINOIS

Enseignants : Emmanuel CURIS, Dorota DESAULLE, Nicolas AUZEIL, France MASSICOT

Résumé

Contexte : La maladie d'Alzheimer est la première cause de démence au monde du fait d'une population vieillissante. Afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires de la neuroinflammation dans cette maladie, nous avons étudié les effets de la neuroinflammation, induite artificiellement chez le rat, sur le métabolisme lipidique cérébral.

Méthode : Douze rats ont reçu pendant huit semaines une injection hebdomadaire de chlorure de sodium ou de lipopolysaccharide (LPS). Les cortex frontaux et hippocampes de ces rats ont ensuite été récupérés et six acides gras cérébraux ont été dosés dans chaque région d'intérêt par chromatographie liquide ultra performante couplée à la spectrométrie de masse. Nous avons alors comparé les taux moyens d'acides gras chez les rats contrôles et les rats traités par LPS.

Résultats : L'expérience n'a pas permis de mettre en évidence une augmentation significative des six acides gras étudiés.

Conclusion : Cette expérience offre quelques pistes dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la libération des acides gras cérébraux. Néanmoins, des études complémentaires ciblant quelques acides gras d'intérêt devraient être mises en œuvre pour apporter des résultats satisfaisants.

Mots-clés : Alzheimer, neuroinflammation chronique, stress oxydant, cortex frontal, hippocampe, analyse lipidomique,

Introduction

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative multifactorielle [1]. Cliniquement, elle se caractérise par l'installation progressive d'une démence diagnostiquée par une perte de mémoire associée à un ou plusieurs troubles cognitifs : apraxie, aphasie, agnosie, troubles de la fonction exécutive (critères diagnostiques du DMS IV-TR [2]). Ces critères cliniques sont associés à l'altération des fonctions de certaines régions histologiques cérébrales et notamment de l'hippocampe, zone de la mémoire [3], et du cortex frontal, zone de la cognition [4]. Ainsi, histologiquement, plusieurs études ont montré une perte de volume progressive du cortex et de l'hippocampe dans la maladie d'Alzheimer [5,6,7]. Des déficiences dans la production de l'acétylcholine, neurotransmetteur impliqué dans la mémoire [7], ont par ailleurs été décrites dans ces deux zones principalement [8].

Les connaissances sur la pathogenèse de la maladie sont constamment mises à jour [9]. De nombreux mécanismes physiopathologiques permettant de relier l'atrophie de ces deux zones cérébrales et la maladie d'Alzheimer, ont été proposés. Parmi eux, la neuroinflammation joue un rôle majeur dans le développement préclinique de la pathologie [10].

Le système cérébral est capable d'induire des réponses immunitaires et inflammatoires immédiates et de courte durée en réponse à de nombreuses agressions [11,12] provoquées par des infections, accidents traumatiques, toxiques neurologiques. Les cellules microgliales, macrophages résidents du système cérébral [11], sont les principaux agents de la réponse immunitaire innée ; leur activation induit la libération de médiateurs pro-inflammatoires dans les régions touchées, d'espèces oxydantes (formes oxydantes de l'oxygène, ROS) [13] ainsi qu'un rétrocontrôle positif de

la production de leucocytes participant à une neuroinflammation aiguë. Un remodelage tissulaire s'en suit et l'homéostasie cérébrale est assurée [1]. Néanmoins, une quantité importante de protéines fibrillaires $A\beta$, caractéristiques de la pathologie d'Alzheimer, active les microglies qui développent un phénotype neurotoxique [14]. La clairance des protéines $A\beta$ est alors imparfaite ; elles s'accumulent de ce fait [1]. Les cellules de la microglie restent alors actives en continu ce qui a pour conséquence une neuroinflammation chronique délétère [1] puisque la libération de médiateurs inflammatoires et d'anions superoxydes est intensifiée (figure 1). Le stress oxydant ainsi induit entraîne une peroxydation lipidique (figure 1) touchant notamment les lipides membranaires du système cérébral. Les lipides du neurone et de la gaine de myéline sont dégradés [15] libérant deux acides gras par phospholipide et sulfolipide. Des études ont montré l'altération de deux familles de lipides membranaires dans la pathologie d'Alzheimer chez l'Homme : les

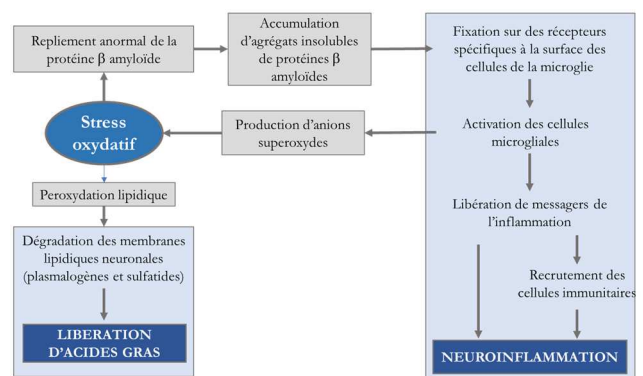


Figure 1 : Mécanisme simplifié du lien entre stress oxydant et neuroinflammation, participant tous deux aux processus neurodégénératif de la pathologie d'Alzheimer.

plasmalogènes (phospholipides) [16] et les sulfatides (sulfolipides) [17].

Notre étude s'intéresse à six acides gras (tableau 1) : trois acides gras composant principaux des phospho- et sulfolipides (les acides palmitique [18], stéarique [16] et oléique [19]) et trois autres acides gras, polyinsaturés, également composants majeurs des membranes neuronales chez l'Homme et le rongeur [20].

Afin de reproduire la neuroinflammation chronique retrouvée dans le cas d'une pathologie neuro-dégénérative (maladie d'Alzheimer notamment), des doses de lipopolysaccharide (LPS) ont été administrées [21,22,23,24] à intervalles réguliers pendant plusieurs semaines par voie intrapéritonéale [25]. Notre objectif est de rechercher un lien entre la neuroinflammation induite par le LPS et la libération des acides gras des membranes neuronales du cortex et de l'hippocampe dans le but de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer au stade précoce.

Matériel et méthodes

Produits et appareils

Le lipopolysaccharide (LPS) et le chlorure de sodium à 0,9 % utilisés pour l'expérimentation animale ont été obtenus auprès de la société Sigma-Aldrich. Le LPS provient d'une souche de *Salmonella enterica* de sérotype *typhimurium*, un bacille Gram négatif. Les produits utilisés pour extraire, séparer et doser les lipides du cerveau ont été achetés chez Acros Organics-Thermo Fisher Scientific. Le Precellys®24-Dual (Precellys-Bertin Technologies) a été utilisé pour homogénéiser les échantillons et les tubes de lyse ont été fournis dans le Precellys® Lysing Kit. Les protéines ont été dosées en utilisant le kit *BCA Protein Assay-Reducing Agent Compatible* (Pierce).

Animaux et traitements

Toutes les expérimentations ont été approuvées par les comités d'éthique en expérimentation animale du ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche et ont été réalisées en accord avec la directive européenne 86/609/EEC du 24 novembre 1986. Douze rats mâles de souche Wistar (*Rattus norvegicus*) et pesant 230 ± 20 g ont été élevés dans des conditions optimales pour l'espèce : la température du laboratoire a été fixée à 22 ± 2 °C avec un éclairage contrôlé par des cycles de 12 h de lumière et 12 h d'obscurité et les rats ont été nourris et hydratés *ad libitum*. Les rats âgés d'environ 8 semaines ont été traités par voie intrapéritonéale par 250 µL de NaCl 0,9% seul ($n = 6$; groupe contrôle) ou par 1 mg/kg de LPS ($n = 6$; groupe LPS) dissous dans 250 µL de NaCl 0,9 %. Le traitement a été répété de façon hebdomadaire, le matin à jour fixe pendant 8 semaines. Les rats ont ensuite été sacrifiés par injection intrapéritonéale de 200 mg/kg de phénobarbital et les

	Nomenclature		Nom usuel	Nature
	normalisée	Ω		
C16:0	C16:0		Acide palmitique	Saturé
C18:0	C18:0		Acide stéarique	Saturé
C18:1	C18:1	ω-9	Acide oléique	Monoinsaturé
C18:2	C18:2	ω-6	Acide linoléique	Polyinsaturé
C20:4	C20:4	ω-6	Acide arachidonique (ARA)	Polyinsaturé
C22:6	C22:6	ω-3	Acide docosahexanoïque (DHA)	Polyinsaturé

Tableau 1 : Identification des acides gras étudiés.

cortex frontaux et hippocampes disséqués ont été placés à -80 °C dans de l'azote liquide jusqu'à utilisation.

Préparation de l'échantillon et extraction lipidique

Les tissus d'hippocampe et de cortex frontal de chaque rat ont été placés séparément dans des tubes de lyse de 2 mL contenant des perles de céramique de diamètre 1,4 mm et 600 µL d'eau froide ont été ajoutés. L'homogénéisation a été ensuite réalisée à 5000 tours par minute pendant 15 secondes. Un volume de 20 µL d'homogénat a été utilisé pour le dosage des protéines totales. L'extraction des acides gras a été faite par extraction liquide-liquide en ajoutant le reste de l'homogénat aqueux dans un mélange hexane-méthanol. La phase organique supérieure a été récupérée et lavée. Les extraits lipidiques obtenus ont été injectés dans l'appareil de chromatographie liquide ultra-performante couplée à la spectrométrie de masse (UPLC-MS).

Analyse lipidomique

Analyse UPLC-MS

La séparation a été faite par chromatographie de partage à polarité de phase inverse. La phase stationnaire était une colonne greffée de groupements octadécyles (C18) chauffée à 70 °C. Un gradient d'élution a été ensuite réalisé. Le débit de la phase mobile était de 0,4 mL/min. Le système UPLC était couplé à un spectromètre de masse réalisant l'ionisation des échantillons par un faisceau d'électrons (*Electrospray ionization*, ESI). Les masses moléculaires de chaque acide gras ont été déterminées. Parallèlement, les protéines totales ont été quantifiées par un dosage colorimétrique utilisant l'acide bicinchoninique (BCA). Cette méthode est fondée sur la réduction de l'ion cuivrique Cu^{2+} en ion cuivreux Cu^+ par les protéines avec formation d'un complexe coloré entre le BCA et Cu^+ ; l'absorbance est mesurée à 562 nm. La quantification des protéines totales permet de s'affranchir des fluctuations de quantité de matériel biologique d'un échantillon à l'autre. Les résultats obtenus sont exprimés en nanogramme par milligramme de protéines totales.

Correspondance des structures lipidiques

L'identification de chaque acide gras en spectrométrie de masse a été réalisée à l'aide des bases de données LIPID MAPS (www.lipidmaps.org) et METLIN (<https://metlin.scripps.edu>). Elle a été

confirmée par les temps de rétention obtenus par chromatographie. En effet, pour chaque classe de lipides, le temps de rétention est corrélé linéairement à son nombre de carbone. Le temps de rétention mesuré a donc été comparé aux temps de rétention déjà référencés pour l'acide gras considéré. Une différence de temps de rétention inférieure à 15 % permet de confirmer l'identification lipidique.

Analyses statistiques

Chaque région cérébrale a été étudiée séparément. Pour les six acides gras étudiés, nous avons obtenu douze dosages, six dosages provenaient des rats du groupe contrôle et six dosages provenaient des rats du groupe traité par le LPS.

Les résultats dans chaque groupe ont été exprimés par des moyennes \pm écart-types. Les taux moyens d'acides gras obtenus chez les rats contrôles et traités par LPS ont été comparés par un test unilatéral, puisque l'on attend une augmentation dans le groupe des rats traités par le LPS. La normalité des distributions des concentrations a été vérifiée au moyen du test de Shapiro-Wilk. Lorsqu'elle est satisfaite, un test de Student est utilisé ; dans le cas contraire, un test non-paramétrique de Wilcoxon. Nous avons décidé d'effectuer 12 tests statistiques ($k = 12$) de comparaison de moyennes. Cette multiplicité des comparaisons augmente le risque de faux positifs (inflation du risque de première espèce, α). En ciblant par convention $\alpha = 0,05$ global, le risque de première espèce ajusté pour chaque test est de $0,05/12 = 0,004$ (méthode de Bonferroni), faisant considérer un test significatif si $p < 0,004$, avec p le degré de signification du test.

Résultats

Normalité de distribution des acides gras

Les résultats du test de normalité de Shapiro-Wilk sont présentés dans le tableau 2. La répartition des taux d'acide oléique dans l'hippocampe chez le groupe contrôle n'est pas gaussienne ($p = 0,002 < 0,004$). De ce fait, nous avons opté pour l'utilisation d'un test de Wilcoxon, non paramétrique, pour comparer nos résultats entre les rats contrôles et les rats traités par le LPS.

Effets du lipopolysaccharide (LPS) sur la composition en acides gras

Les résultats de l'analyse statistique dans le tableau 3 ; les résultats individuels des dosages sont représentés dans la figure 2. Après correction de multiplicité, les rats traités par LPS ne présentent pas

Acide gras	Cortex frontal		Hippocampe	
	Contrôle	LPS	Contrôle	LPS
DHA (C22:6)	0,557	0,454	0,00608	0,934
ARA (C20:4)	0,240	0,163	0,779	0,0108
Acide linoléique (C18:2)	0,145	0,771	0,965	0,815
Acide palmitique (C16:0)	0,553	0,202	0,874	0,267
Acide oléique (C18:1)	0,179	0,149	0,00202	0,828
Acide stéarique (C18:0)	0,0659	0,0452	0,457	0,698

Tableau 2 : Résultats de l'étude de normalité

Les valeurs sont les degrés de signification (p -value) obtenus par le test de Shapiro-Wilk pour chaque série de dosages ($n = 6$).

d'augmentation significative des taux d'acides gras dosés par rapport aux rats contrôles, ni au niveau du cortex frontal ni au niveau de l'hippocampe.

Discussion

Augmentations non significatives de la composition en acide gras

Cette expérience a permis d'étudier les effets d'une neuroinflammation chronique induite par une injection répétée de LPS sur la composition en acides gras du cortex frontal et de l'hippocampe. L'étude n'a pas permis de mettre en évidence d'augmentation significative des taux d'acides gras au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe. Il est donc possible que le LPS à doses répétées n'induit pas d'augmentation des taux d'acides gras au niveau du cortex frontal et de l'hippocampe. Sachant que la maladie d'Alzheimer est une maladie multifactorielle, l'altération des plasmalogènes et des

Tableau 3 : Comparaison des taux d'acides gras, avec et sans LPS

Les valeurs sont les moyennes \pm écarts-types, exprimées en ng/mg de protéines totales ; p : degré de signification du test de Wilcoxon

Acide gras	Contrôles	LPS	P
Dosages dans le cortex frontal			
DHA (C22:6)	381,7 \pm 118,6	650,8 \pm 214,2	0,0151
ARA (C20:4)	2345,0 \pm 779,9	4197,0 \pm 1496,3	0,00866
Acide linoléique (C18:2)	186,7 \pm 66,4	277,5 \pm 74,1	0,0649
Acide palmitique (C16:0)	10376,0 \pm 3558,6	13026,0 \pm 2894,2	0,132
Acide oléique (C18:1)	3710,0 \pm 1219,4	6646,0 \pm 2575,0	0,00866
Acide stéarique (C18:0)	28982,0 \pm 8584,1	38200,0 \pm 10945,0	0,180
Dosages dans l'hippocampe			
DHA (C22 :6)	672,5 \pm 116,6	820,2 \pm 172,7	0,240
ARA (C20 :4)	5724,0 \pm 505,2	5580,0 \pm 2528,2	0,394
Acide linoléique (C18 :2)	327,8 \pm 24,2	344,7 \pm 87,8	0,589
Acide palmitique (C16 :0)	12398,0 \pm 1086,0	14631,0 \pm 3597,5	0,240
Acide oléique (C18 :1)	10482,0 \pm 1614,2	11838,0 \pm 1630,0	0,240
Acide stéarique (C18 :0)	35261,0 \pm 1963,2	41622,0 \pm 6139,7	0,0649

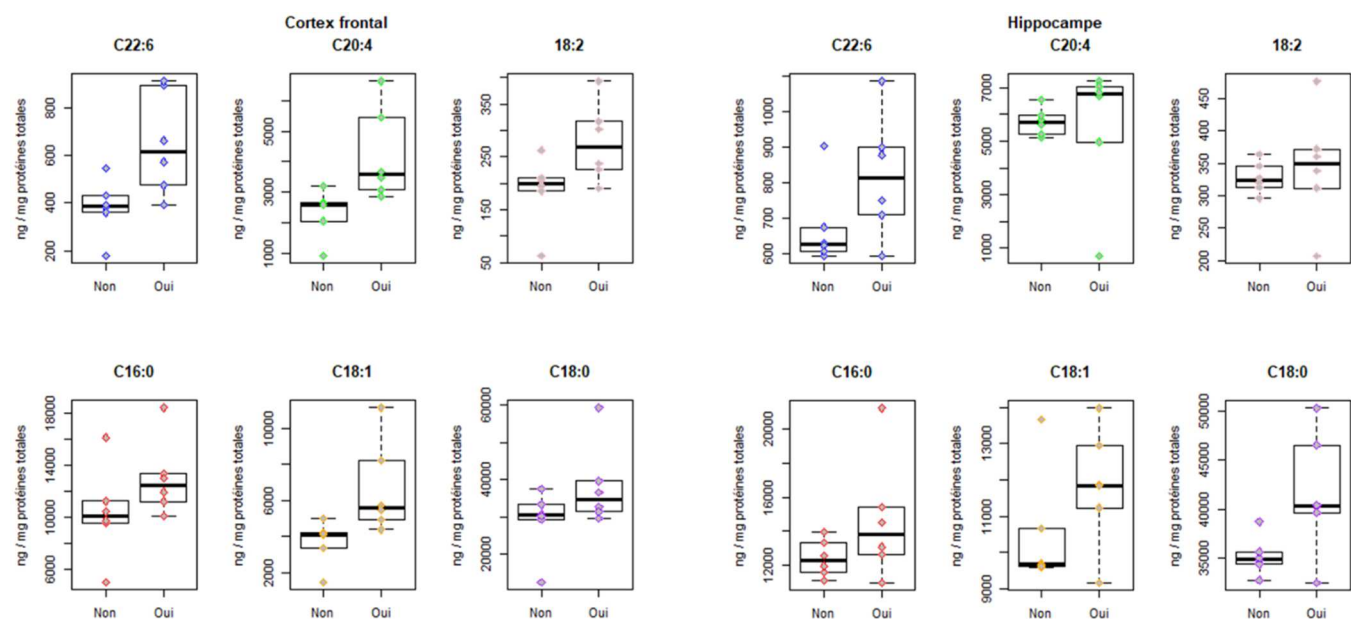


Figure 2 : Répartition des taux des six acides gras étudiés dans le cortex frontal (à gauche) et l'hippocampe (à droite) de rats contrôles ($n = 6$, « Non ») et de rats traités par LPS ($n = 6$, « Oui »).

sulfatides pourrait résulter d'un mécanisme plus complexe impliquant la neuroinflammation, ou pourrait avoir d'autres origines. En effet, l'expérience ne s'intéresse qu'à un seul facteur intervenant dans la maladie d'Alzheimer. C'est une maladie très complexe et d'autres facteurs de risques ont été reliés à cette pathologie et non étudiés dans cette étude comme la dysrégulation du système immunitaire induite par l'âge [26,27] et certaines prédispositions génétiques [27,28].

Limites de l'expérience

Les boîtes à moustaches (figure 2) mettent en évidence une augmentation presque systématique des 1^{er}, 2^e et 3^e quartiles des taux d'acides gras dans le cortex frontal et l'hippocampe des rats traités par LPS, exceptés pour le premier quartile des acides arachidonique et linoléique dans l'hippocampe. Cette tendance pourrait suggérer une augmentation des taux de certains acides gras malgré la non-significativité du test de Wilcoxon. En effet, au vu des hypothèses de départ, les résultats attendus auraient été une augmentation d'un ou de plusieurs acides gras au niveau du cortex et de l'hippocampe au cours de la neuroinflammation chronique induite par le LPS.

De plus, le risque de première espèce a été corrigé en tenant compte de la multiplicité des tests. Ce risque étant faible (0,004), obtenir une significativité des tests n'est pas aisé, et ce d'autant plus que l'expérience a été réalisée avec de petits échantillons ($n = 6$). Il est donc possible que l'analyse manque de puissance. Une solution pourrait être de refaire les expériences en diminuant le nombre de tests réalisés, en ciblant les acides gras, ou en augmentant le nombre de rats étudiés, afin d'avoir des résultats plus concluants.

Conclusion

L'analyse lipidomique tient une place croissante à l'heure actuelle dans l'étude des maladies neuro-dégénératives et en particulier de la maladie d'Alzheimer [29]. L'expérience étudiée ici offre quelques pistes dans la compréhension des mécanismes à l'origine de la libération des acides gras cérébraux. Néanmoins, des études complémentaires notamment en ciblant quelques acides gras d'intérêt devraient être mises en œuvre pour apporter des résultats plus probants.

Bibliographie

- [1] M. T. Heneka et coll., « Neuroinflammation in Alzheimer's disease », *Lancet Neurol.*, avril 2015, vol. 14 n° 4, p. 388-405.
- [2] S. Benoit-Lamy et coll., *DSM-IV-TR: Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, 2005, Masson (Issy-les-Moulineaux).
- [3] E. K. Miller et J. D. Cohen, « An Integrative Theory of Prefrontal Cortex Function », *Annu. Rev. Neurosci.*, mars 2001, vol. 24 n° 1, p. 167-202.
- [4] M. S. Buchsbaum, « Frontal Cortex Function », *Am. J. Psychiatry*, décembre 2004, vol. 161 n° 12, p. 2178.

- [5] M. R. Sabuncu et coll., « The Dynamics of Cortical and Hippocampal Atrophy in Alzheimer Disease », *Arch. Neurol.*, août 2011, vol. 68 n° 8, p. 1040.
- [6] D. J. Selkoe, « Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease », *Nature*, juin 1999, vol. 399 p. A23-A31.
- [7] M. E. Hasselmo, « The role of acetylcholine in learning and memory », *Curr. Opin. Neurobiol.*, décembre 2006, vol. 16 n° 6, p. 710-715.
- [8] S. H. Appel, « A unifying hypothesis for the cause of amyotrophic lateral sclerosis, parkinsonism, and Alzheimer disease », *Ann. Neurol.*, décembre 1981, vol. 10 n° 6, p. 499-505.
- [9] R. A. Sperling et coll., « Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease », *Alzheimers Dement.*, mai 2011, vol. 7 n° 3, p. 280-292.
- [10] F. Noble et coll., « Acute systemic inflammation induces central mitochondrial damage and mnesic deficit in adult Swiss mice », *Neurosci. Lett.*, septembre 2007, vol. 424 n° 2, p. 106-110.
- [11] S. Rivest, « Regulation of innate immune responses in the brain », *Nat. Rev. Immunol.*, juin 2009, vol. 9 n° 6, p. 429-439.
- [12] P. G. Popovich et E. E. Longbrake, « Can the immune system be harnessed to repair the CNS? », *Nat. Rev. Neurosci.*, juin 2008, vol. 9 n° 6, p. 481-493.
- [13] W. T. Wong, « Microglial aging in the healthy CNS: phenotypes, drivers, and rejuvenation », *Front. Cell. Neurosci.*, 2013, vol. 7, p. 13-22.
- [14] S. Liu et coll., « TLR2 Is a Primary Receptor for Alzheimer's Amyloid Peptide To Trigger Neuroinflammatory Activation », *J. Immunol.*, février 2012, vol. 188 n° 3, p. 1098-1107.
- [15] M. Kosicek et S. Hecimovic, « Phospholipids and Alzheimer's Disease: Alterations, Mechanisms and Potential Biomarkers », *Int. J. Mol. Sci.*, janvier 2013, vol. 14 n° 1, p. 1310-1322.
- [16] P. L., M. Amin, R. Mankidy, T. Smith, et D. B. Goodenowe, « Plasmalogen Deficit: A New and Testable Hypothesis for the Etiology of Alzheimer's Disease », dans *Alzheimer's Disease Pathogenesis-Core Concepts, Shifting Paradigms and Therapeutic Targets*, sous la direction de S. De La Monte, 2011, Éd. InTech.
- [17] H. Cheng, M. Wang, J.-L. Li, N. J. Cairns et X. Han, « Specific changes of sulfatide levels in individuals with pre-clinical Alzheimer's disease: an early event in disease pathogenesis », *J. Neurochem.*, décembre 2013, vol. 127 n° 6, p. 733-738.
- [18] R. Heipertz, H. Pilz et W. Scholz, « The fatty acid composition of major glycosphingolipids (cerebrosides and sulfatides) in human cerebral white matter measured by a simple micromethod », *J. Neurol.*, 1976, vol. 213 n° 1, p. 47-58.
- [19] T. Takahashi et T. Suzuki, « Role of sulfatide in normal and pathological cells and tissues », *J. Lipid Res.*, vol. 53 n° 8, p. 1437-1450, août 2012.
- [20] R. P. Bazinet et S. Layé, « Polyunsaturated fatty acids and their metabolites in brain function and disease », *Nat. Rev. Neurosci.*, décembre 2014, vol. 15 n° 12, p. 771-785.
- [21] L. Qin et coll., « Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration », *Glia*, avril 2007, vol. 55 n° 5, p. 453-462.
- [22] M. L. Block et J.-S. Hong, « Microglia and inflammation-mediated neurodegeneration: Multiple triggers with a common mechanism », *Prog. Neurobiol.*, juin 2005, vol. 76 n° 2, p. 77-98.
- [23] X. Qiao, D. J. Cummins et S. M. Paul, « Neuroinflammation-induced acceleration of amyloid deposition in the APP^{V717F} transgenic mouse: Neuroinflammation-induced acceleration of amyloid deposition », *Eur. J. Neurosci.*, août 2001, vol. 14 n° 3, p. 474-482.
- [24] J. Bester, P. Soma, D. B. Kell, et E. Pretorius, « Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides (LPS) », *Oncotarget*, novembre 2015, vol. 6 n° 34, p. 35284-35303.
- [25] P. Bossù et coll., « A single intraperitoneal injection of endotoxin in rats induces long-lasting modifications in behavior and brain protein levels of TNF- α and IL-18 », *J. Neuroinflammation*, décembre 2012, vol. 9 n° 1, p. 1-12.
- [26] J. M. de Souza, B. D. C. Goncalves, M. V. Gomez, L. B. Vieira et F. M. Ribeiro, « Animal Toxins as Therapeutic Tools to Treat Neurodegenerative Diseases », *Front. Pharmacol.*, 2018, vol. 9, p. 145.

- [27] S. L. Lim, C. J. Rodriguez-Ortiz, et M. Kitazawa, « Infection, systemic inflammation, and Alzheimer's disease », *Microbes Infect.*, août 2015, vol. 17 n° 8, p. 549-556.
- [28] V. Calsolaro et P. Edison, « Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, 2016, vol. 12 n° 6, p. 719-732.
- [29] M. W. Wong, N. Braidy, A. Poljak, R. Pickford, M. Thambisetty et P. S. Sachdev, « Dysregulation of lipids in Alzheimer's disease and their role as potential biomarkers », *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.*, juillet 2017, vol. 13 n° 7, p. 810-827.