Université Fédérale
Toulouse Midi-Pyrénées

THÈSE

En vue de l'obtention du
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par l'Université Toulouse 3 - Paul Sabatier

Présentée et soutenue par

Clémence TROPIS

Le 6 juillet 2023

Étude du rôle de l'obésité dans les pertes cognitives liées à la chirurgie

Ecole doctorale : **BSB - Biologie, Santé, Biotechnologies**

Spécialité : **PHARMACOLOGIE**

Unité de recherche :
RESTORE

Thèse dirigée par
Cedric DRAY et Vincent MINVILLE

Jury

Mme Agnès NADJAR, Rapporteure
Mme Anne-Claire LUKASZEWICZ, Rapporteure
Mme Karine CLéMENT, Rapporteure
M. Bruno GUIARD, Examinateur
M. Cédric DRAY, Directeur de thèse
M. Vincent MINVILLE, Co-directeur de thèse

❖

REMERCIEMENTS

❖

Je tiens à remercier les membres de mon jury de thèse d'avoir accepté d'évaluer mon travail et pour les discussions enrichissantes qui ont découlé de nos échanges. Le **Pr. Bruno GUIARD**, déjà présent lors de ma thèse de Pharmacie et mes rapporteures le **Pr. Karine CLEMENT**, le **Pr. Agnès NADJAR** et le **Pr. Anne-Claire LUKASZEWICZ**.

Je remercie mes directeurs de thèse le **Dr. Cédric DRAY** et le **Pr. Vincent MINVILLE** de m'avoir proposé ce sujet de thèse.

Cédric, merci pour ces 4 années de science incroyable. Je n'oublierai pas tout ce que j'ai appris de vous, raconter la science comme une histoire, pousser toujours plus loin les concepts de manips, mais aussi l'apprentissage humain du monde de la recherche, l'autonomie, la pédagogie, le transfert. Merci aussi pour les heures de discussion sur la vie et l'avenir, pour la confiance mutuelle et le pilier que vous avez été pendant ces années.

Vincent, merci pour ton enthousiasme à chacune de nos discussions et merci d'avoir permis la réalisation de la partie clinique de ce projet à laquelle je tenais tellement.

Je remercie l'ensemble de mon équipe, anciennement Adipolab et aujourd'hui Métabolink au sein de l'institut RESTORE. J'ai pendant ces 4 années rencontré de très belles personnes et chercheurs inspirants.

Philippe merci de m'avoir conseillée pendant mes études de pharmacie, quand je cherchais ma voie et me posait beaucoup de questions sur la recherche. Merci de m'avoir transmis votre passion et enthousiasme et ouvert les portes de votre équipe.

Isabelle C merci pour tes conseils avisés, tes remarques scientifiques à chacune de mes présentations et surtout d'avoir été un grand soutien durant cette thèse, d'avoir su me guider quand j'en avais besoin.

Merci à ceux qui ont été présent depuis le master 2 **Jean-Philippe** et **Armelle** qui m'ont encouragée et guidée tout ce temps, merci à ceux que j'ai rencontré dans l'aventure RESTORE, **Isabelle A**, **Audrey**, **Jean-Charles** et **Mylène**. Merci à tous pour nos échanges scientifiques, vos conseils sur l'avenir et nos discussions en tous genres.

Je remercie particulièrement la superbe équipe de techniciens et ingénieurs qui m'a accompagnée durant ces années. Un merci particulier à **Ophélie**, **Alizée**, **Petite**

Marie et **Sophie**. Merci pour votre grande participation à ma formation, mon accompagnement, mon soutien mental, pour les heures de manips à vos côtés toujours dans la bonne humeur. Sans vous ce travail n'aurait pas été le même.

Merci aussi à l'équipe poisson, même si on n'a jamais fait de POCD chez le zebra vous avez toujours été impliqués dans mon projet et surtout dans mes rires.

A tous les cliniciens qui ont participé à ce projet **François**, **Vincent**, **Raphaëlle**, **Ryad**, **Fabrice** merci pour votre temps et votre énergie. François merci d'avoir participé à ma formation et de m'avoir transmis la suite du POCD et merci pour ton implication dans notre étude clinique.

Un merci particulier aux **Puces**, les étudiants de l'équipe Métabolink,

Marie, on a commencé ensemble, tout traversé, tout partagé. J'espère que tu t'épanouiras au Canada et que tu prendras confiance en toi. Merci pour ton soutien et ton amour inconditionnels. Nos brunchs du dimanche et nos vocaux interminables vont me manquer.

Elena, tu es de loin là plus brillante des scientifiques, tu as ce métier dans la peau, hâte de voir ton nom dans les plus gros papiers. Nos têtes à têtes vin et tapas du début de thèse m'ont tellement apporté merci pour tout.

Garance, la petite dernière, éclate-toi pendant cette thèse, garde ton esprit si ouvert et ton goût pour défendre ce qui est juste. Et ne perds pas ton accent de Marseille finalement, sinon j'aurai plus de quoi me moquer.

Chloé, un grand merci pour ta douceur et ton honnêteté, tu as un vrai don pour lire dans les gens et leurs ressentis, ton recul m'a souvent aidé à relativiser.

Marion, je regrette que tu passes si peu de temps avec nous mais chaque moment avec toi est toujours signe de rire et de détente.

Rémi, **Gonçalo**, la team muscu vous embêter va me manquer.

Jean et **Céline** vous n'êtes pas des vrais étudiants mais vous avez été tous les deux étés très présents dans ma thèse. Jean tu es un vrai modèle d'humanité et de richesse pour moi, tu as tout pour toi et pourtant tu n'es presque pas une DIVA (cœur). Céline ma partenaire de passion cerveau merci pour ton enthousiasme sans faille sur mon projet, merci aussi pour ton écoute et m'avoir si souvent fait rire.

Laurène, tu es une personne exceptionnelle, ne change jamais pour les autres, quoi que tu fasses dans la vie tu rendras les personnes autour de toi heureuses. Merci d'être là pour m'écouter, me rassurer, me secouer, me trainer au sport, me servir un

gin, mais surtout me faire rire chaque jour.

Aux **étudiants** de l'OS et à la **Restore Family**, merci à tous pour cette belle énergie qu'on a réussi à créer, pour tout ce soutien et tous ces moments, j'espère que vous resterez soudés.

A tous les membres de RESTORE avec lesquels j'ai partagé une salle de manip, un café, un repas : Béatrice, Mireille, Coralie, Amandine, Cécile, Corinne, Audrey V, Margot, Christophe, Agnès, Selma, Anne L, Marie-Laure, Jessica, Laetitia, Mathieu, Manue, Karine et d'autres encore.

A mon comité de thèse **Laure VERRET** et **Alexandre BENANI** merci pour votre accompagnement et vos précieux conseils qui nous ont aidés à prendre les bonnes directions durant ce projet.

A tous mes amis,

Lisa, **Léa** et **Julie** mes amies de toujours. Vous avez toujours été là pour moi et croire en mes projets. Peu importe les années et les chemins pris vous restez indispensables à ma vie et à mon bonheur merci pour tout ce que vous êtes.

Nina et **Marion** vous êtes plus que des amies, merci de m'accompagner dans toutes les étapes de ma vie. Je sais qu'on a encore beaucoup de belles choses à vivre ensembles.

La team médecine **Daphnée**, **Sean**, **Olivier**, **Zoé**, **Raph**, **Caro**, **Charlotte**, **Cédric** merci d'être là depuis plus de 10ans et pour tous les moments partagés.

La team pharmacie **Cyrielle**, **Claire**, **Salomé**, **Alexandre**, **Bruno** vous êtes l'équipe la plus drôle et la plus improbable que je connaisse, merci d'être vous et merci d'être les seuls à croire en mon potentiel de Nobel Price.

Etienne, **Loïc**, **Maxime**, **Camille**, **Théo**, **Maylis**, **Romain** merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous, merci pour toutes ces vacances déconnexion et rire.

Alizée et **Vanessa**, d'abord collègues et aujourd'hui amies, vous avez suivi mon évolution professionnelle et personnelle et je sais que vous ferez encore parti de ma vie de longues années.

Martine, **Jérôme**, **Virginie**, **Fabienne**, **Patricia**, **Sabine**, **Emilie**, **Nathalie** merci de m'encourager dans cette voie et merci pour le soutien (et celui de Maryelle)

dans cette grande aventure.

Catherine, **Liliane**, **Alain** et **Claire** merci d'être là depuis bien avant ma naissance et d'être présents à chaque moment important de ma vie pour me faire rire.

A ma famille,

Mes grands-parents **Papé, Mamette, Papi, Mami** merci à tous les quatre pour tout ce que vous m'avez apporté et transmis merci de croire en moi plus que n'importe qui.

A **Tonton**, merci de croire que je suis la plus intelligente, merci pour les rires, les concerts et les lectures.

A **Joël, Geneviève, Fabien, Thibault** et **Solène** merci pour votre soutien.

A mes parents, qui ont toujours été là et ont toujours cru en moi. **Papa** merci de m'avoir transmis ta détermination et de me soutenir chaque jour. **Maman** merci de m'avoir donné envie de suivre ton chemin (malgré nous) tu m'as transmis ta vocation et reste mon plus beau modèle.

A mon frère **Bastien**, même si tu ne comprends pas tout à mon parcours merci de croire en moi et d'être présent pour chaque moment important.

A **ma belle-famille**, merci de m'avoir si bien accueillie parmi vous et m'encourager dans toutes mes décisions. Merci pour tous les moments partagés avec vous et tous ceux à venir.

A **Adam** et **Andrea**, mes merveilles et ma bulle de bonheur.

A **Clément**, tu es toujours là pour moi, à chaque instant. Tu as traversé cette thèse avec moi. Merci de ne jamais être inquiet quand je le suis, merci d'être prêt à me suivre n'importe où pour que je puisse continuer à m'épanouir, merci pour tous nos projets d'avenir avec **Poti**.

❖

RESUMES

❖

Résumé

Le trouble cognitif post-opératoire (TCPO) survient après une chirurgie et se définit par l'altération des capacités cognitives telles que l'apprentissage, la mémoire, l'attention et les fonctions exécutives. Généralement réversible, il peut cependant persister et conduire à des altérations permanentes s'apparentant à une démence. Ce trouble représente un problème de santé publique encore peu caractérisé et pour lequel aucune thérapie préventive ou curative n'est proposée rendant la recherche de cibles thérapeutiques nécessaires. Le développement du TCPO est fortement lié à un état inflammatoire incontrôlé et aggravé par l'âge et les chirurgies lourdes. Ainsi, les patients présentant un état inflammatoire dérégulé préexistant pourraient présenter un risque de développement de TCPO plus important. L'inflammation de bas grade associée à l'obésité entraine une altération de la barrière hémato-encéphalique, une activation des cellules de la microglie et une inflammation centrale accrue. Ainsi, au cours de ces dernières décennies, l'obésité a clairement été couplée à des altérations des structures et fonctions cérébrales associées à des troubles cognitifs. Dans ce contexte, l'obésité pourrait représenter un facteur de risque de développement ou d'exacerbation du TCPO. Pour tester cette hypothèse, deux approches ont été utilisées. Un modèle murin d'obésité induite par régime riche en graisses (High Fat Diet 60%) couplé à une chirurgie par fracture fermée du tibia, modèle de TCPO bien documenté, ont permis l'étude fonctionnelle et mécanistique des effets observés. De plus, la mise en place d'une cohorte humaine prospective de patients, obèses ou non, subissant une chirurgie cardiaque ou orthopédique (ODCOTA, NTC04907565) a permis la translation des phénomènes observés au niveau clinique. En effet, les cohortes murines et humaines ont mis en évidence une exacerbation des troubles cognitifs chez les individus en situation d'obésité après la chirurgie. Chez le modèle murin, l'étude des mécanismes impliqués montre un rôle majeur du processus inflammatoire puisqu'un traitement systémique anti-inflammatoire empêche la survenue de TCPO chez les animaux obèses. De plus, l'altération de la barrière hémato-encéphalique et le remodelage des populations de cellules immunes au niveau cérébral chez les souris obèses sont associés à une réponse inflammatoire périphérique exacerbée dans le modèle d'obésité tant au niveau du site de chirurgie qu'au niveau de la circulation systémique. Le tissu adipeux sous-cutané proche du site de chirurgie joue un rôle crucial dans les phénomènes observés et son ablation

chirurgicale, avant la fracture, empêche la survenue de TCPO chez les souris obèses en atténuant l'inflammation locale au niveau du site de chirurgie. Le tissu adipeux et l'inflammation chronique qui lui est associée ont donc un rôle synergique dans les phénomènes observés en potentialisant l'inflammation produite par la chirurgie chez les individus en obésité. Enfin, la mise en restriction calorique de souris obèses conduit à une réduction de leur adiposité associée à une absence de TCPO. Cette étude permet de considérer les médiateurs du tissu adipeux comme des cibles thérapeutiques préventives/curatives innovantes afin de réduire les conséquences du TCPO mais également mettre en place des nouvelles recommandations hygiéno-diététiques.

Abstract

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is characterized by a deficit in attention, concentration, executive function, perception, learning, and memory arising just after surgery. Usually reversible after few weeks or months, it can persist and lead to major central dysfunction associated with dementia. POCD has an impact on patient health, quality of life, and on heath economy. Thus, an unmet need to understand the mechanisms involved in POCD development is rising in order to develop preventive or curative therapeutics. Aging and invasive surgeries are known risk of POCD development. Indeed, surgery induces major variations in systemic inflammation pathway. Thus, pre-existing inflammatory pathologies might be at risk factor enhancing POCD inflammation and cognitive damages. In the last decades, obesity has been linked with alterations of brain structures and functions. Moreover, obesity-associated chronic low-grade inflammation is involved in brain dysfunction occurring in POCD after surgery. To test our hypothesis, we developed a diet-induced murine model of obesity induced by high fat diet coupled with a cognitive damage model induced by tibial fracture surgery. Moreover, we designed a prospective human cohort of patients undergoing cardiac or orthopedic surgeries (ODCOTA, NTC04907565). Both cohorts exhibited obesity-related cognitive surgery-induced altered course at functional level. In obese mice, major role of the inflammatory process was confirmed as the use of anti-inflammatory drug prevented obese mice POCD development. In addition, central inflammatory cells activation, the increase of blood brain barrier permeability and the systemic inflammatory increase could explain these damages. Furthermore, subcutaneous adipose tissue localized close to the site of surgery plays a key role in this alteration. Surprisingly its ablation in obese mice prevented the occurrence of altered cognitive functions. Moreover, obese mice adiposity reduction through diet control based on caloric restriction also prevented POCD occurrence. This results clearly indicates the crucial role of this tissue in obesity associated POCD set-up and development. Then, understanding adipose tissue role in POCD uncontrolled inflammation could accentuate health recommendations ant therapeutic strategies to reduce hospital negative care course. Indeed, innovative preventive/curative strategies regarding obese patients' inflammatory state could prevent POCD occurrence.

❖

TABLE DES MATIERES

❖

REMERCIEMENTS **1**
RESUMES **6**
RESUME 7
ABSTRACT 9
LISTE DES FIGURES ET ABBREVIATIONS **14**
LISTE DES FIGURES 15
LISTE DES ABREVIATIONS 16
INTRODUCTION **18**
REVUE DE LA LITTERATURE **19**
PARTIE I : **20**
LE TROUBLE COGNITIF POST-OPERATOIRE : UNE PERTE DE MEMOIRE MECONNUE **20**
A. LA MEMOIRE : L'INDISPENSABLE INTERACTION AVEC L'ENVIRONNEMENT . 20
1. Les fonctions cognitives *20*
2. La mémoire : l'indispensable hippocampe *22*
3. L'évaluation de la mémoire chez l'homme et l'animal *27*
B. LES DYSFONCTIONS COGNITIVES POST-OPERATOIRES : DEFINITION ET GENERALITES 32
1. Définitions et généralités *32*
2. Les facteurs de risque du TCPO *34*
PARTIE II : **37**
L'INFLAMMATION : UNE ETIOLOGIE MAJEURE POUR LE DEVELOPPEMENT DU TCPO **37**
A. LE TROUBLE COGNITIF POST-OPERATOIRE : UNE REPONSE INFLAMMATOIRE LOCALE PUIS PERIPHERIQUE INCONTROLEE 38
1. La réponse inflammatoire physiologique *38*
2. La réponse inflammatoire au cours de la chirurgie orthopédique *41*
B. LE TROUBLE COGNITIF POST-OPERATOIRE : UNE NEUROINFLAMMATION EXACERBEE 44
1. La neuroinflammation : une rupture de la barrière hémato-encéphalique *44*
2. La neuroinflammation : une activation des cellules centrales *45*
3. La neuroinflammation : une infiltration de cellules de la périphérie vers le SNC *47*
C. LA RESOLUTION : UN RETOUR A LA NORMALE 49
D. UN TRAITEMENT POUR LE TCPO ? 51
1. Les anti-inflammatoires *51*
2. Protection neuronale *54*
3. Thérapies visant des cibles variées *56*

4. Vers de nouvelles stratégies 57

PARTIE III : 60

L'OBESITE : UNE INFLAMMATION SOUS-JACENTE 60

A. L'OBESITE : DEFINITION ET GENERALITES 60

1. Définitions et Généralités 61

2. Etiologies de l'obésité 64

3. Pathologies associées 65

B. L'OBESITE : UN ETAT D'INFLAMMATION CHRONIQUE DE BAS BRUIT 67

1. La mise en évidence d'une inflammation systémique 67

2. Les cellules immunes impliquées 68

PARTIE IV : 70

L'OBESITE : UN FACTEUR DE RISQUE POUR LE TROUBLE COGNITIF 70

POST-OPERATOIRE ? 70

A. L'OBESITE : ACTEUR DE LA NEUROINFLAMMATION 70

1. Les aires cérébrales impactées par la neuroinflammation chez l'individu en situation d'obésité 71

2. Les mécanismes clés de la neuroinflammation chez l'individu en situation d'obésité 72

B. L'OBESITE : VERS LE DEVELOPPEMENT D'ALTERATIONS COGNITIVES 73

1. Liens entre obésité et altérations cognitives chez l'animal 73

2. Lien entre obésité et altérations cognitives chez l'homme 74

C. L'OBESITE : POTENTIALISATION DU TROUBLE COGNITIF POST-OPERATOIRE ? 76

1. Quels sont les risques associés à la chirurgie du patient en situtation d'obésité ? 76

2. Quelles sont les preuves d'un lien potentiel entre TCPO et obésité ? 77

RESULTATS EXPERIMENTAUX 79

OBJECTIFS DU DOCTORAT 80

1. ÉVALUER L'APPARITION DU TCPO DANS UNE COHORTE HUMAINE 80
2. ÉVALUER L'APPARITION DU TCPO DANS UN MODELE MURIN 81
3. ÉVALUER LE ROLE DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE 81
4. ÉVALUER LE ROLE DU TISSU ADIPEUX BLANC ET DETERMINER LES MOYENS DE PREVENIR LES EFFETS OBSERVES 82

ARTICLE 84

OBESITY DRIVES POST-OPERATIVE COGNITIVE DISORDER DEVELOPMENT THROUGH ADIPOSE TISSUE-DEPENDENT UNCONTROLLED INFLAMMATION. 84

ABSTRACT:.....85
INTRODUCTION: 86
RESULTS 88
Obesity is associated with surgery-induced cognitive alterations in human. 88
High fat diet-induced obesity promotes surgery-mediated cognitive dysfunction in mice. 90
Obesity promotes surgery-induced cognitive dysfunction associated with hippocampus plasticity alterations. 92
Obesity is associated with a surgery-induced unbalanced inflammatory reaction. 94
Subcutaneous adipose tissue specifically triggers POCD-induced uncontrolled response in obese mice.....97
Weight loss induced by nutritional approach reverses obese-induced POCD. 100
DISCUSSION 102
MATERIAL & METHODS 105
BIBLIOGRAPHY.....116
SUPPLEMENTAL 120
DISCUSSION.....135
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....136
L'OBESITE, NOUVEAU FACTEUR DE RISQUE DU TCPO : 136
UNE REPONSE INFLAMMATOIRE INCONTROLEE :.....140
LE TISSU ADIPEUX BLANC, AU CŒUR DU TCPO CHEZ L'INDIVIDU EN SITUATION D'OBESITE ?.....143
UN ROLE DU TISSU ADIPEUX BLANC GENERALISABLE A TOUTE OBESITE ET TOUTE CHIRURGIE ? 148
PERSPECTIVES THERAPEUTIQUES.....151
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....155
ANNEXES.....168
PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS 169

❖

LISTE DES FIGURES ET ABBREVIATIONS

❖

Liste des figures

Figure 1 : Les fonctions cognitives.
Figure 2 : L'hippocampe : structure indispensable.
Figure 3 : Schéma de la transmission synaptique de l'information.
Figure 4 : Exemple de test cognitif réalisé chez l'Homme.
Figure 5 : Exemples de tests cognitifs réalisés chez l'animal.
Figure 6 : Facteurs de risque du trouble cognitif post-opératoire.
Figure 7 : La réponse immune physiologique.
Figure 8 : Réponse inflammatoire systémique post-chirurgie.
Figure 9 : Réponse inflammatoire centrale post-chirurgie.
Figure 10 : La résolution de l'inflammation.
Figure 11 : Évolution de l'incidence de l'obésité au cours du temps.
Figure 12 : Les modifications du tissu adipeux induites par l'obésité.
Figure 13 : Les comorbidités associées à l'obésité
Figure 14 : Inflammation du tissu adipeux de l'individu présentant une obésité.
Figure 15 : Obésité, inflammation et cerveau.

Liste des abréviations

BDNF : Brain Derived Neurotrophic Factor
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BSA : Albumine sérique bovine
BMDM : Bone marrow-derived macrophages
CA : Corne d'Ammon
CAM : Confusion Assessment Method
COX 2 : Cyclooxygenase 2
CREB : C-AMP Response Element-binding protein
CRP : Protéine C réactive
DG : Gyrus Denté
EBSS : Earle's Balanced Salt Solution
ELB : Erythrocyte lysis buffer
DAMPS : Damage-associated molecular patterns
DMEM : Dulbecco's Modified Eagle Medium
GAPDH : Glycéraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase
GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein
HBSS : Hank's Balanced Salt Solution
HFD : High Fat Diet
HMGB1 : high-mobility group box 1
IL-1β : Interleukine 1
IL-10 : Interleukine 10
IL-6 : Interleukine 6
IBA1 : ionized calcium-binding adapter molecule 1
iPSC : induced Pluripotent Stem Cells
IMC : indice de masse corporelle
MMP9 : Métalloprotéase matricielle 9
MMSE : Mini mental state examination
ND : Normal Diet
NF-κB : nuclear factor kappa B
PFA : Paraformaldéhyde
PRR : Pattern recognition receptor

RTH : Rapport tour de taille/tour de hanche

SNC : Système Nerveux Central

SVF : Fraction stroma-vasculaire

TBST : Tris Buffered Saline + Tween

TCPO : Trouble Cognitif Post-Opératoire

TLR : Toll like receptor

TNF-α : Tumor Necrosis Factor

Introduction

Le trouble cognitif post-opératoire (TCPO) est un problème de santé publique dont l'incidence augmente avec l'avancée en âge de la population. Ce trouble, conduisant à une diminution des capacités cognitives des patients, est associé à une morbidité et à une mortalité élevées, et représente, outre le problème humain, un coût pour la société. Pour lutter contre ce trouble, il est nécessaire de mettre en place des stratégies thérapeutiques préventives et curatives qui sont à ce jour encore manquantes. L'étiologie du TCPO, longtemps inconnue, semble aujourd'hui tendre vers un rôle majeur de l'inflammation produite au décours de la chirurgie[1,2]. En effet, cette inflammation systémique conduit, par la propagation de signaux pro-inflammatoires, à une neuroinflammation. Cette neuroinflammation est induite par la transmission de signaux inflammatoires et l'infiltration de cellules immunes *via* l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE) au niveau du système nerveux central (SNC) et sera responsable de l'altération des voies de la plasticité synaptique.

Ainsi, la question du statut inflammatoire de base du patient se pose. L'obésité, pathologie présentant une inflammation chronique de bas niveau[3] dont la prévalence ne cesse d'augmenter dans les sociétés modernes[4] pourrait représenter un facteur de risque de TCPO. L'obésité est associée à de nombreuses maladies métaboliques, cardiovasculaires et de cancers. Récemment, il a pu être montré que l'obésité jouait également un rôle au niveau neurologique et représentait un facteur de risque de maladies neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer[5] ou les démences[6].
Dans ce contexte, l'objectif de notre étude a été de **déterminer le lien entre les modifications du tissu adipeux associées à l'obésité et le trouble cognitif post-opératoire**. Pour cela, une cohorte prospective a été créée pour évaluer les altérations des capacités cognitives de patients en état d'obésité au cours de chirurgies cardiaques ou orthopédiques. En parallèle, une cohorte murine utilisant un modèle d'obésité induit par régime riche en lipides (HighFat Diet 60%) associé à un modèle de TCPO induit par fracture fermée du tibia, tous deux développés dans l'équipe, ont été choisis et mis en place chez la souris afin de déterminer les mécanismes sous-jacents associant obésité et TCPO.

❖

REVUE DE LA LITTERATURE

❖

Partie I :

Le trouble cognitif post-opératoire : une perte de mémoire méconnue

A. La mémoire : l'indispensable interaction avec l'environnement

1. Les fonctions cognitives

Les fonctions cognitives correspondent à un ensemble de capacités fonctionnant de manière coordonnée et complexe pour permettre l'acquisition, l'analyse et la transmission de l'information. Elles rassemblent plusieurs capacités dont chacune est associée à une aire cérébrale[7]. On retrouve :

- l'**attention**, qui est la capacité de concentration à la réalisation d'une tâche, elle dépend du cortex préfrontal et des lobes pariétaux.

- la **perception,** qui permet d'interpréter les informations nous entourant et dépend de nos sens et des aires cérébrales associées telles que le cortex visuel pour la vue.

- la **mémoire,** qui permet de stocker et restituer les informations. L'aire cérébrale clé de la mémoire est l'hippocampe.

- la **parole** et **le langage,** qui permettent de communiquer à l'oral et à l'écrit dépendent de l'hémisphère droit et notamment de l'aire de Broca et Wernicke.

- le **contrôle de lafonction exécutive,** qui est la capacité à planifier, organiser et exécuter des tâches et dépend du cortex préfrontal.

- les **émotions,** qui sont dépendantes de l'amygdale et du cortex préfrontal.

- le **contrôle moteur des mouvements volontaires,** qui dépend de plusieurs aires. Le cortex moteur et le cervelet en font partie.

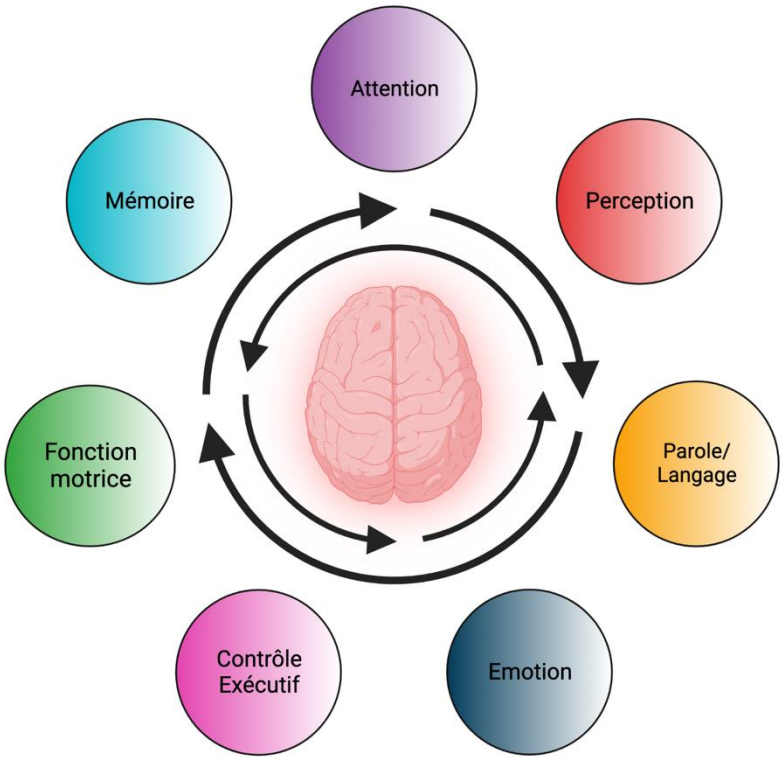


Figure 1 : Ensemble des fonctions cognitives.

2. La mémoire : l'indispensable hippocampe

La mémoire est une fonction cognitive majeure permettant l'intégration, la conservation et la restitution des informations pour favoriser l'interaction avec notre environnement[8]. Cette mémorisation est divisée en trois grandes étapes: l'**apprentissage**, la **consolidation** puis le **rappel**, décrites pour la première fois en 1990 par Müller et Pilzecker[9]. L'apprentissage, ou encodage des informations, permet de garder cette information pendant une courte durée sans synthèse protéique. La consolidation permet le stockage de l'information dans la mémoire à long terme et met en jeu des modifications synaptiques conduisant à la synthèse protéique. Enfin le rappel, ou la récupération de l'information, induit une reconsolidation du souvenir avec une réexpression protéique.

On retrouve cinq grands types de mémoires dont chacun est associé à une aire cérébrale spécifique :

- La **mémoire sémantique**, associée au néocortex, correspond aux connaissances générales du monde et de soi.
- La **mémoire inconsciente procédurale**, associée au cervelet, correspond aux gestes faits par automatisme de façon implicite.
- La **mémoire implicite**, associée au cortex, correspond aux émotions et à l'inconscient.
- La **mémoire de travail**, associée au cortex préfrontal, correspond à la mémoire à court terme et permet le maintien de l'information quelques secondes. Lorsque les informations sont stockées on parle alors de mémoire à long terme.
- La **mémoire explicite**, associée à l'hippocampe, correspond au souvenir propre de chaque individu et dépend du contexte. L'hippocampe est l'aire centrale de cette mémoire puisqu'elle est le siège de la consolidation synaptique.

Les fonctions cognitives mnésiques sont sous le contrôle de l'**hippocampe** et du cortex préfrontal. L'hippocampe est une petite formation cérébrale impliquée dans la formation, l'organisation et le stockage de la mémoire spatio-temporelle, ainsi que l'apprentissage **(Figure 2)**[10,11]. Cette zone cérébrale est constituée de 2 parties principales, le gyrus denté (DG) et la corne d'Ammon (CA) subdivisée en 3 zones CA1,

CA2 et CA3. Les informations venant du cortex suivent un circuit trisynaptique et vont ainsi se propager du cortex entorhinal vers le DG qui va jouer un rôle de réception de l'information afin de permettre la séparation et l'encodage de cette information[12] puis au niveau des zones CA3 et CA1 qui vont elles-mêmes terminer la boucle en envoyant leurs signaux au niveau du cortex entorhinal.

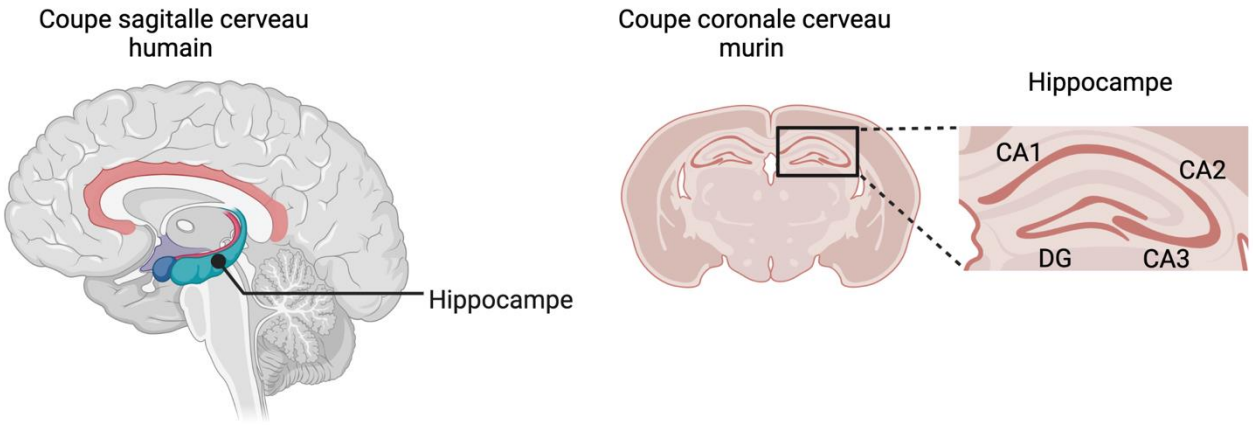


Figure 2 : L'hippocampe : structure indispensable.
Schémas de coupe sagittale de cerveau humain et coupe coronale de cerveau murin avec les structures de l'hippocampe. (Gyrus denté DG et corne d'Ammon CA).

- La plasticité synaptique

La **plasticité synaptique** nécessite une étape de consolidation, qui va, dans un premier temps, avoir lieu au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe. On parle alors de consolidation synaptique. Elle se déroule dans les heures suivant l'acquisition de l'information. Au cours de l'étape de consolidation synaptique, des modifications des voies synaptiques vont avoir lieu. Au niveau de la synapse on retrouve trois composants : la terminaison du neurone pré-synaptique, la fente synaptique et le neurone post-synaptique **(Figure 3).**

i) Le neurone pré-synaptique reçoit l'information sous forme de signal électrique. Cette information est alors transmise le long de l'axone jusqu'au bouton terminal. Ceci va être entraîner la libération de neuromédiateurs, tels que le glutamate contenu dans des vésicules, au niveau de la fente synaptique. Ce neuromédiateur va ensuite se fixer au niveau de récepteurs comme le récepteur au glutamate NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ou des récepteurs couplés aux protéines G au niveau de la membrane du neurone post-synaptique et ainsi être responsable de l'activation de voies de signalisation et d'un nouveau signal électrique.

ii) Ces mécanismes de transmission synaptique conduisent par la suite à l'expression de gènes et à la synthèse de protéines responsables de la consolidation. En effet, les voies de signalisation contrôlant les mécanismes de mémorisation s'accompagnent de l'expression précoce de gènes codant pour la protéine CREB, largement impliquée dans la plasticité neuronale, qui agit en amont des facteurs de transcription cFOS et ZIF 268 (zinc finger protein) intervenant dans la potentialisation à long terme et la stabilisation de la mémoire. De plus, elle induit la production de neurotrophines telles que le BDNF (brain-derived neurotrophic factor) qui jouent un rôle sur la morphologie des neurones, la plasticité synaptique et le circuit hippocampique[13].

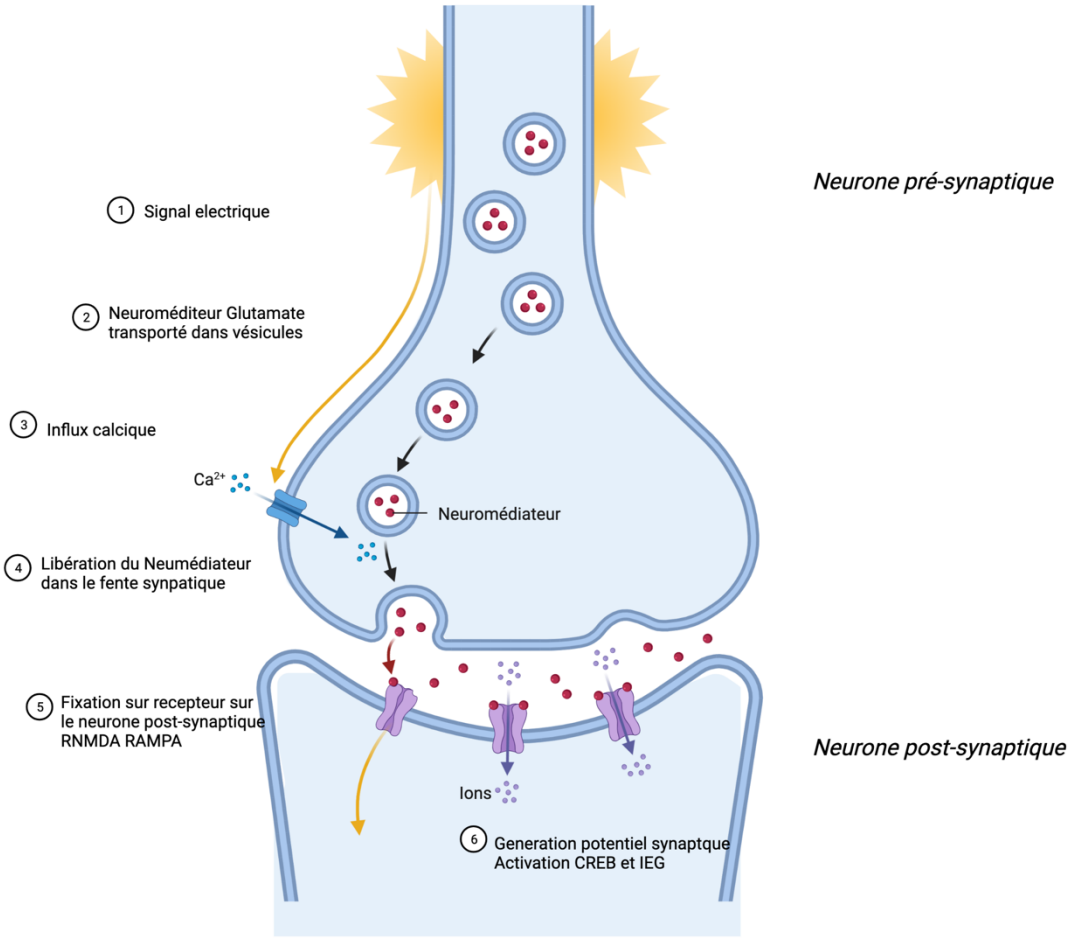


Figure 3 : Schéma de la transmission synaptique de l'information au cours de la consolidation synaptique.

La consolidation synaptique se déroule au niveau de l'hippocampe où trois acteurs entrent en jeu : le neurone pré-synaptique, la fente synaptique et le neurone post-synaptique. Sous l'influence d'un stimulus électrique le neurone pré-synaptique libère du glutamate qui, en se fixant au niveau de ses récepteurs post-synaptiques, déclenche des cascades d'activations géniques.

Dans un deuxième temps, on assiste à une consolidation qui met en jeu plusieurs aires cérébrales corticales impliquées dans le stockage et le rappel de la mémoire[14]. Cette étape permet d'ancrer l'information afin que son rappel soit plus rapide.

- La neurogénèse

La **neurogénèse** est l'intégration de nouveaux neurones. La neurogénèse a lieu dans les phases de construction du cerveau. A l'âge adulte, seules deux zones en sont encore capables. On retrouve notamment la zone sous-ventriculaire du bulbe olfactif et la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe. Ce phénomène de neurogénèse est commun à toutes les espèces mammifères[15].

Au niveau du gyrus denté le phénomène de neurogénèse a été démontré grâce à des marquages au BrdU chez le rat et confirme la formation de nouveaux neurones[16]. Ces nouveaux neurones, visualisés *ex vivo* sur des coupes de cerveaux de rats, contribueraient à la plasticité synaptique de l'hippocampe et ainsi à l'apprentissage et à la mémoire[17]. La mise en place d'un environnement enrichi chez la souris permettant de mettre en jeu apprentissage et mémoire est également associée à une augmentation de la neurogénèse au niveau du DG et entraine la formation de neurones matures exprimant le marqueur NeuN[18,19]. Il existe un lien entre mémoire et neurogenèse. En effet, la formation de nouveaux neurones entre en jeu au cours de tâches mnésiques et l'ablation de ces neurones conduit à une altération de la mémoire spatiale dépendante de l'hippocampe[20,21]. Cette neurogénèse hippocampique participe donc au bon fonctionnement mnésique et renforce le rôle indispensable de cette structure anatomique.

3. L'évaluation de la mémoire chez l'homme et l'animal

Chez l'homme, le diagnostic des fonctions cognitives se fait au moyen du score obtenu au **MMSE** (Mini Mental State Examination) **(Figure 4)** qui permet d'évaluer l'orientation dans le temps et l'espace, l'apprentissage, l'attention, le rappel, le langage et la praxie. En parallèle, des tests permettant d'évaluer l'environnement et l'autonomie du patient sont réalisés parmi lesquels on retrouve le test d'apprentissage oral (Rey Auditory Verbal learning test), la réalisation de tâches multiples au cours desquelles les patients doivent dans un premier temps relier des nombres dans un ordre croissant puis dans un deuxième temps relier des nombres et des lettres par ordre croissant (Trail Making test), la dextérité manuelle (Grooved Pegboard test) et le souvenir de séquences numériques (Digit Span test)[22]. Enfin, des questionnaires permettent l'étude de l'indépendance dans la vie quotidienne tels que le questionnaire IADL (Instrumental Activities of Daily Living) et la qualité de vie par auto-évaluation.

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation / 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ? ☐
2. En quelle saison ? ☐
3. En quel mois ? ☐
4. Quel jour du mois ? ☐
5. Quel jour de la semaine ? ☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?* ☐
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? ☐
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?** ☐
9. Dans quelle province ou région est située ce département ? ☐
10. A quel étage sommes-nous ? ☐

Apprentissage / 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare		Citron		Fauteuil	☐
12. Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe	☐
13. Porte		Ballon		Canard	☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul / 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14.	93	☐
15.	86	☐
16.	79	☐
17.	72	☐
18.	65	☐

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :
Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel / 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare		Citron		Fauteuil	☐
12. Fleur	ou	Clé	ou	Tulipe	☐
13. Porte		Ballon		Canard	☐

Langage / 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?* ☐
Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?** ☐
24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** ☐

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :
25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite, ☐
26. Pliez-la en deux, ☐
27. Et jetez-la par terre. »**** ☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :
28. « Faites ce qui est écrit ». ☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »***** ☐

Praxies constructives / 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? » ☐

Figure 4 : Exemple de test de cognition réalisé chez l'homme.

MMSE (Mini Mental State Examination)

Chez l'animal, plusieurs tests sont utilisés pour mesurer la mémoire. Parmi ces tests, certains sont spécifiques de l'évaluation de la mémoire hippocampique, dépendante du contexte **(Figure 5)**. On retrouve le **test de conditionnement par la peur** qui permet d'étudier le rappel de la mémoire en associant un contexte visuel, auditif et tactile à un événement douloureux par choc électrique. Le **test de localisation d'objet** permet également d'évaluer la mémoire hippocampo-dépendante grâce à la mise en place d'un contexte spécifique. Au cours de ce test, les animaux s'aident de repères visuels spatiaux pour se souvenir de la localisation des objets. Et enfin, le **test d'interaction sociale** au cours duquel les animaux sont mis en présence d'un individu durant plusieurs essais successifs afin de mesurer le souvenir social envers l'individu présenté. Ce test fait également appel à l'hippocampe et notamment l'aire CA2.

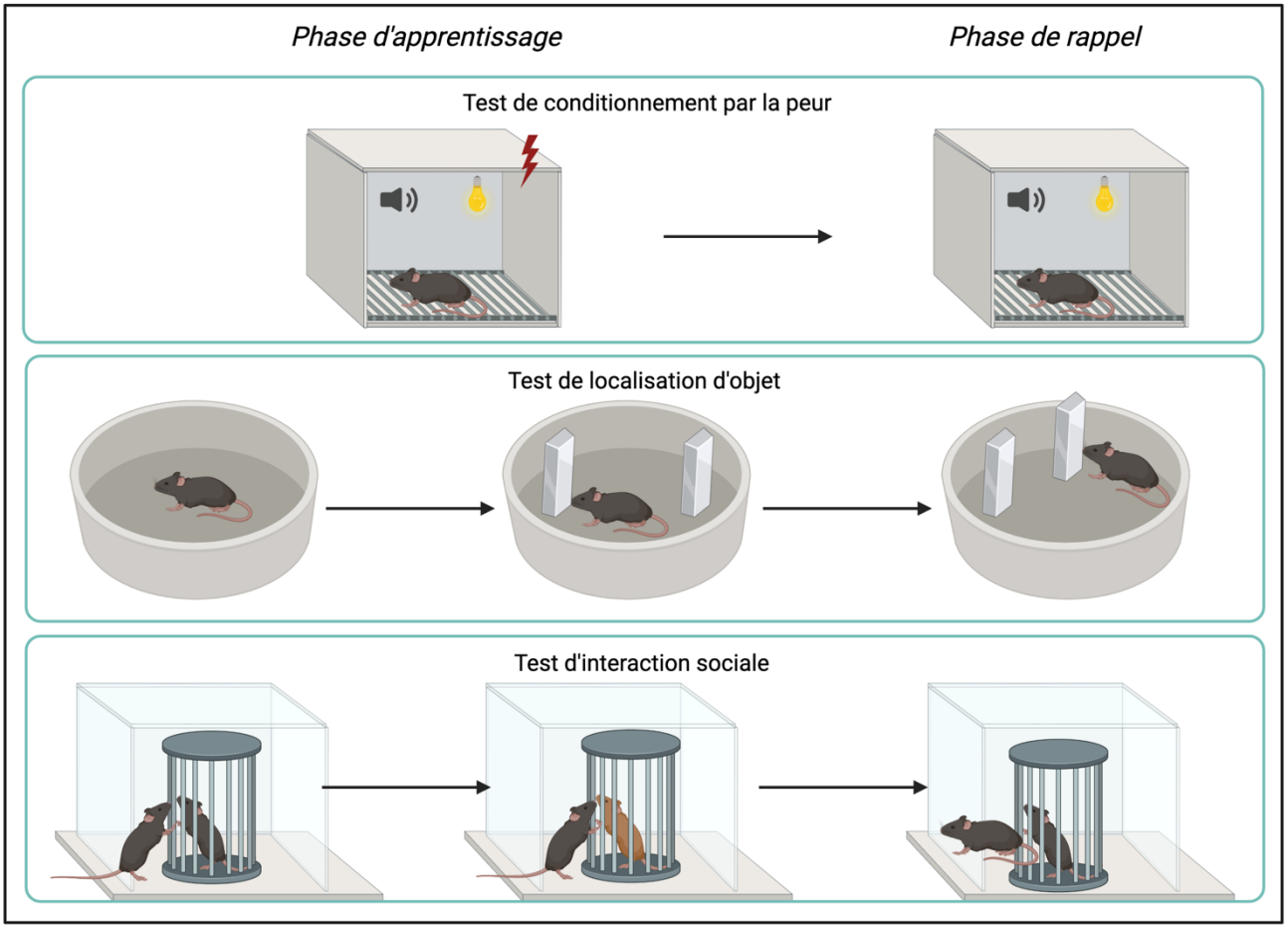


Figure 5 : Exemples de tests cognitifs hippocampo-dépendants réalisés chez l'animal.

Test de conditionnement par la peur. Les animaux sont entrainés à associer un événement visuel, auditif et tactile à un événement douloureux durant la phase d'apprentissage. Puis, au cours de la phase de rappel, ils sont réintroduits dans la même chambre de conditionnement, sans événement douloureux, pour évaluer leur mémoire caractérisée par une réaction de peur mesurée par une durée d'immobilisation.

Test de localisation d'objet. Après une phase d'habituation, les animaux sont entrainés à connaitre la position de deux objets situés dans une arène durant la phase d'apprentissage. Puis, un des objets est déplacé et les animaux sont réintroduits dans l'arène pour évaluer leur mémoire caractérisée par un temps d'intérêt pour l'objet déplacé plus important.

Test d'interaction sociale. Les animaux sont mis en présence d'une souris présentatrice au cours de plusieurs essais successifs, leur temps d'interaction est alors le reflet de l'apprentissage social. Puis, au cours du rappel, ces animaux sont replacés en présence l'un de l'autre pour mesurer leur interaction (un essai est réalisé avec une nouvelles souris présentatrice inconnue afin de valider le test).

Ces capacités varient d'un individu à l'autre et chez un même individu, de façon physiologique avec l'avancée en âge, ou pathologique, avec des altérations cognitives comme dans le cas de la maladie d'Alzheimer, des démences ou des troubles neurologiques post-opératoires.

Les fonctions cognitives

- **Fonctionnement de manière coordonnée afin de permettre l'acquisition, l'analyse et la transmission des informations**
- **La mémoire joue un rôle central dans l'intégration et la restitution des événements et le fonctionnement global**
- **L'hippocampe est au centre de cette mémorisation et joue un rôle sur la mémoire à long terme et la neurogénèse.**

B. Les dysfonctions cognitives post-opératoires : définition et généralités

Décrits pour la première fois en 1955 par Bedford[23] comme "*un effet indésirable cérébral de l'anesthésie chez la personne âgée*", ces troubles sont aujourd'hui définis par des changements cognitifs survenant après une chirurgie. Le diagnostic des dysfonctions cognitives post-opératoires se base sur l'évaluation préopératoire des patients, le développement de conséquences fonctionnelles et les critères définis dans le DSM-5 (cinquième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux rédigé par l'Association Américaine de Psychiatrie). Les dysfonctions cognitives post-opératoires sont classées selon deux groupes : le délirium post-opératoire et les **troubles cognitifs post-opératoires** (TCPO)[24].

1. Définitions et généralités

- Le délirium

Le **délirium** est défini comme une phase aigüe persistant généralement quelques heures ou quelques jours et d'apparition brutale. Le diagnostic du délirium dépend de la susceptibilité individuelle de chaque patient et de vulnérabilités préexistantes telles que la consommation d'alcool, les troubles cognitifs préexistants, la prise de médicaments, la persistance de l'effet de l'anesthésie, la présence de perturbations physiologiques (hypoxie, infection) et les fluctuations de la conscience avec présence d'intervalles de lucidité observés. L'outil de diagnostic clinique est l'échelle CAM (*Confusion Assessment Method*) qui permet une évaluation du patient par le personnel soignant quel que soit son état de conscience.

- Le Trouble cognitif post-opératoire (TCPO)

Le **TCPO** apparaît à partir d'une semaine après la chirurgie et peut durer plusieurs mois. Le diagnostic du TCPO est plus difficile et dépend de la comparaison de l'état cognitif des patients avant et après la chirurgie et de leur durée. Son diagnostic est basé sur des évaluations de la mémoire telles que décrites précédemment et plus généralement en clinique sur l'évaluation du score MMSE (*Mini Mental State Examination*).

Le TCPO est caractérisé par un déficit de l'attention, de la concentration, de la fonction exécutive, de la perception, de l'apprentissage et de la mémoire, apparaissant juste après la chirurgie. Chez la personne âgée, ce trouble cognitif présente une incidence de 25 à 40%, 10 jours après la chirurgie puis il passe à près de 10% à 3 mois avec une résolution progressive dans le temps[25,26]. Cependant, dans 1% des cas, le TCPO peut persister des années et l'on considère alors que le patient est entré dans une phase de trouble cognitif prolongé qui s'apparente à une démence[27] représentant elle-même une pathologie bien caractérisée[28]. Le TCPO présentant une prévalence élevée, il est donc devenu nécessaire de comprendre cet état pathologique et les mécanismes sous-jacents de son apparition afin de développer des thérapies préventives et curatives permettant de lutter contre ce déclin cognitif. En effet, le trouble cognitif post-opératoire est associé à une dépendance accrue entrainant un retard dans la reprise du travail ou un retrait du travail ainsi qu'une mortalité augmentée.

2. Les facteurs de risque du TCPO

Malgré une étiologie discutée, plusieurs facteurs de risques ont été identifiés. On retrouve l'**âge avancé**, dépassant 65 ans; les patients les plus âgés présentent non seulement des capacités cognitives altérées et des problèmes de dépendance, mais également un état pro-inflammatoire généralisé[29,25,30]. De plus, les **réserves cognitives** avant la chirurgie, la présence de troubles neurologiques et un faible niveau d'éducation sont des facteurs de risque de TCPO[23,24,25]. Le **type de chirurgie** joue également un rôle capital puisque plus une chirurgie est lourde et invasive, telles que les chirurgies cardiaques et orthopédiques, plus le risque est élevé[34]. Enfin, l'anesthésie a longtemps été désignée comme participant à l'étiologie du TCPO avec une attention particulière portée à l'anesthésie générale. Cependant, bien que certaines études tendent à montrer un lien entre démence et anesthésie, plusieurs travaux ont mis en évidence une absence de lien entre le type d'anesthésie, locale ou générale, et le développement de ce déclin cognitif post-opératoire [35,36]. De plus, des études réalisées chez l'animal montrent que l'anesthésie seule n'est pas responsable d'un TCPO mais que c'est bien le couple anesthésie-chirurgie qui est responsable du déclin cognitif[37]. La durée de l'anesthésie, le type d'anesthésie et la dose sont tout de même évalués en préopératoire selon la susceptibilité et les risques associés à chaque patient. **(Figure 6)**.

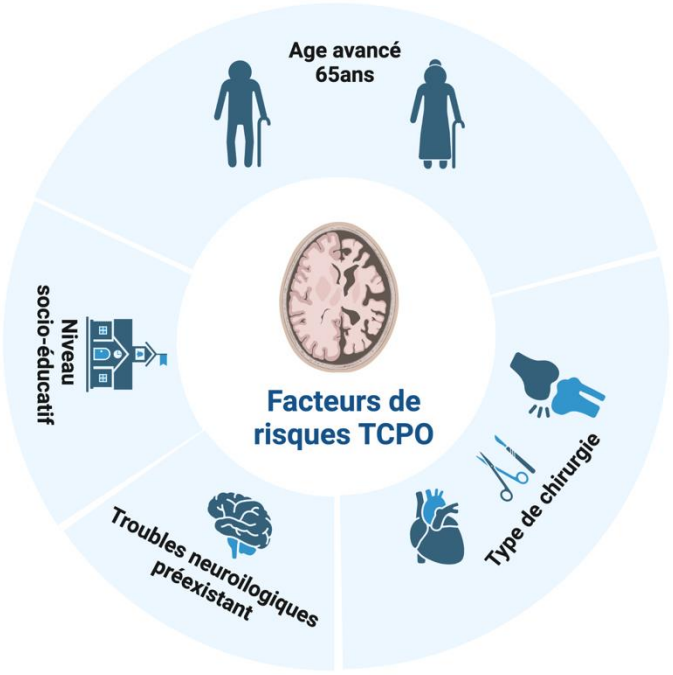


Figure 6 : Facteurs de risque du trouble cognitif post-opératoire.

Les dysfonctions cognitives post-opératoires

- **Le délirium est un phénomène aigu alors que les TCPO sont plus longs et insidieux. Ils sont dans la majorité des cas un phénomène réversible mais peuvent persister dans 1% des cas.**
- **Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés parmi lesquels l'âge avancé et le type de chirurgie.**
- **Les lourdes conséquences sur la qualité de vie et les coûts associés en font un problème de santé publique pour lequel aucune thérapie n'est à ce jour disponible.**

Partie II :

L'inflammation : une étiologie majeure pour le développement du TCPO

L'hypothèse actuelle la plus probable quant aux causes du développement du TCPO est l'**inflammation.** Ainsi, il a été montré chez l'animal que l'inflammation systémique induite au site de chirurgie semble jouer un rôle majeur et aboutir à une inflammation au niveau du système nerveux central[38,1]. Chez l'homme, une augmentation des médiateurs pro-inflammatoires a également été mise en évidence au niveau plasmatique ainsi qu'au niveau du liquide cérébro-spinal[39,2]. Cependant, les mécanismes exacts de cette inflammation restent à élucider. En effet, la chirurgie entraine toujours une réponse inflammatoire alors que le TCPO ne se développe pas chez tous les patients ayant subi une chirurgie.

La réponse inflammatoire est caractérisée par la présence de quatre signes, la douleur, la rougeur, la fièvre et la sueur (dolor, rubor, tumor, calor) et par 3 phases : l'initiation, l'amplification et la résolution. La réaction inflammatoire se met en place très précocement, au cours de la réponse immune innée (RII), lorsque les polynucléaires neutrophiles et les macrophages sont activés. Les PRR (*pattern recognition receptors*) portés par les macrophages vont, suite à la reconnaissance des molécules de danger, déclencher la production de cytokines pro-inflammatoires entrainant une réponse inflammatoire locale puis systémique et enfin centrale[40].
Ainsi, au décours du TCPO, trois grandes phases vont se succéder : **une inflammation locale**, puis **systémique** et enfin la **neuroinflammation**.

A. Le trouble cognitif post-opératoire : une réponse inflammatoire locale puis périphérique incontrôlée

1. La réponse inflammatoire physiologique

L'inflammation est un mécanisme physiologique permettant de lutter contre une infection ou une agression. Le système immunitaire permet de lutter contre ces agressions du « non-soi » afin de protéger le « soi ». Son action passe par deux types de réponses immunitaires, la réponse immunitaire innée et la réponse immunitaire acquise **(Figure 7)** puis enfin la **réponse inflammatoire**.

- La réponse immunitaire innée

La réponse immune innée (RII) est la première ligne de défense de l'organisme, elle est immédiate et dite non spécifique. Elle est mise en place lorsqu'une barrière de l'organisme subit une lésion (physique, chimique ou biologique) et permet la mise en place de la réponse inflammatoire[41,42,43]. Au cours de la lésion, des molécules associées au danger ou alarmines (PAMPS *pathogen associated molecules patterns* ou DAMPS *damage associated molecules patterns*) vont être libérées par le tissu lésé et reconnues par des récepteurs, les PRR[44]. Les premières cellules recrutées par la RII sont les neutrophiles et les cellules mononucléaires telles que les macrophages. En effet, dans les premières 24h on assiste au recrutement des neutrophiles qui, *via* leurs sécrétions pro-inflammatoires, vont conduire au recrutement de macrophages provenant soit de la moelle osseuse soit de tissus environnants[45]. Les macrophages sont des cellules plastiques qui vont adopter différents phénotypes selon leur environnement. Ces cellules immunes possèdent des récepteurs de la famille des PRR, les Toll Like Receptor (TLR) induisant l'expression de gènes impliqués dans la réponse inflammatoire et conduire à la phagocytose des cellules. Sur le site lésé, les macrophages adoptent dans un premier temps un phénotype pro-inflammatoire et anti-résolutif. Ces macrophages sont responsables de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-6 et l'IL-1β mais également de chimiokines qui

vont jouer un rôle d'attraction sur les autres cellules immunes et ainsi créer une niche d'inflammation locale. Par la suite, l'élimination des neutrophiles par phagocytose permet un arrêt de la cascade de signalisation et un changement de phénotype des macrophages au profit d'un type anti-inflammatoire et pro-résolutif[40]. Ainsi, les cellules immunes vont permettre la destruction des pathogènes par phagocytose ainsi que la présentation de leurs déterminants aux cellules de la réponse immune acquise.

- La réponse immunitaire acquise

Lorsque la RII ne suffit pas à atténuer l'inflammation, la réponse immunitaire acquise se met en place. C'est une réponse plus tardive et spécifique. Elle se déroule suite à l'activation des macrophages *via* la reconnaissance d'antigènes par des récepteurs spécifiques portés par les lymphocytes T et B[46]. Les lymphocytes T vont jouer plusieurs rôles selon leur constitution. Les LTCD4 sont dit T « auxiliaires ou helpers » et vont aider au contrôle de l'immunité *via* l'activation d'autres cellules. Les LTCD8 eux, sont dits « cytotoxiques » et vont participer à la destruction et l'élimination des cellules infectées. De plus, on retrouve une proportion de LT dits « mémoire » qui permettront une réaction plus rapide de l'organisme en cas de nouvelle exposition à l'agent pathogène. Au contact de l'antigène, les lymphocytes B vont se transformer en plasmocytes et en lymphocytes B mémoire. Les plasmocytes vont alors produire et sécréter des anticorps spécifiques de l'antigène permettant de lutter contre le danger.

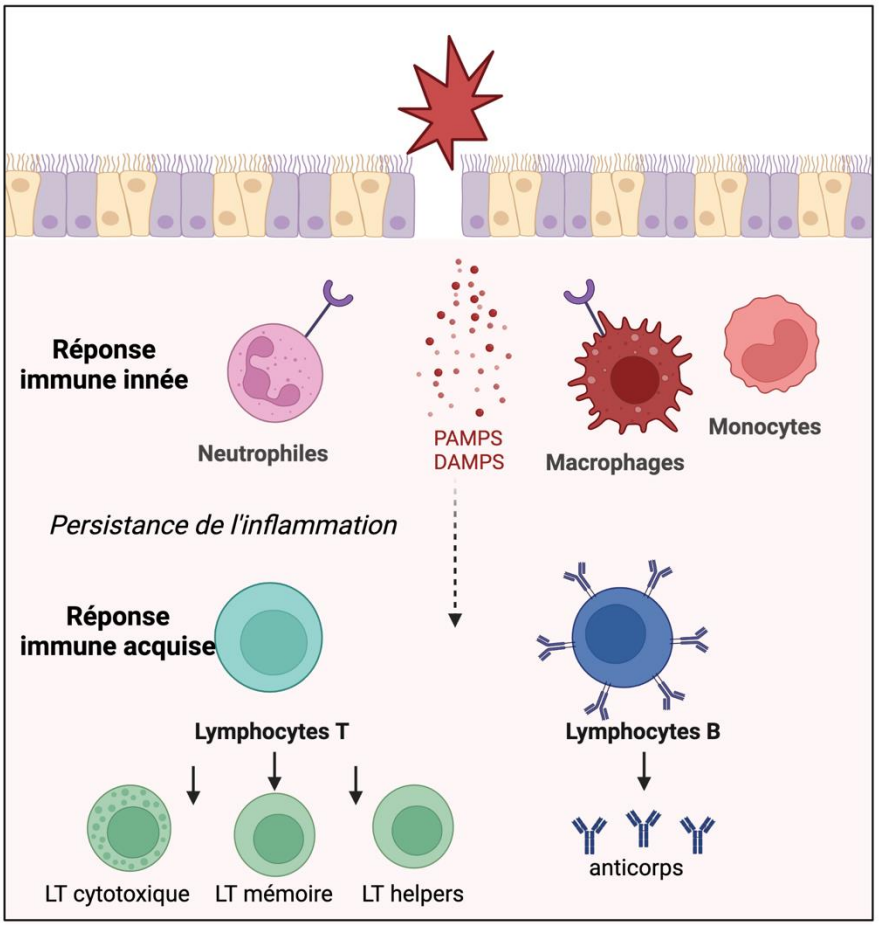


Figure 7 : La réponse immune physiologique.
La réponse immune innée est la première ligne de défense, elle met en jeu la réaction des neutrophiles et des macrophages. Lorsque cette réponse est insuffisante, la réponse immune acquise et les lymphocytes entrent en jeu.

- La réponse inflammatoire

Dans les premières heures suivant la lésion, l'inflammation va se propager *via* la circulation sanguine, où les protéines inflammatoires dites APP (*acute phase proteins*) vont être recrutées et jouer un rôle dans la régulation de l'inflammation[47]. Ces protéines de la phase aigüe sont principalement produites par les hépatocytes, on retrouve notamment la CRP (C-reactive protein), la SAA (serum amyloid A) et l'haptoglobine. La CRP est l'APP la plus anciennement connue et la plus utilisée en clinique pour suivre l'état inflammatoire des patients. De plus, des cytokines principalement sécrétées par les cellules immunes (monocytes, macrophages, cellules de la microglie) vont jouer un rôle anti ou pro-inflammatoire formant un réseau

interconnecté[48]. Elles agissent en activant des récepteurs spécifiques et vont avoir des actions autocrines régulant leur propre sécrétion mais également paracrines sur d'autres cellules et endocrines *via* la circulation systémique. On retrouve : les interleukines, les interférons et les chimiokines qui vont jouer un rôle de chimio attraction des cellules immunes vers le site inflammatoire[49]. Parmi les cytokines pro-inflammatoires on retrouve notamment le TNF-α qui, selon la voie activée va promouvoir la survie ou la mort de cellules notamment *via* l'activation de la voie NF-κB (nuclear factor kappa B)[50]. En ce qui concerne les interleukines, certaines vont être pro-inflammatoires comme l'IL-1β et l'IL-6 qui vont respectivement activer la voie NF-κB et MAPK pour l'IL-1β et la voie JAK-STAT pour l'IL-6. Elles sont retrouvées aussi bien au niveau systémique qu'au niveau central, l'hippocampe possédant des récepteurs pour ces cytokines[51,52]. En parallèle, au niveau anti-inflammatoire, on retrouve une cytokine majeure, l'IL-10. Elle joue un rôle d'inhibition des voies stimulées par les cytokines pro-inflammatoires telles qu'NF-κB et les MAPK[53]. Elle inhibe également la synthèse du TNF-α et permet la production d'un antagoniste endogène de l'IL-1β.

2. La réponse inflammatoire au cours de la chirurgie orthopédique

Au cours de la **chirurgie orthopédique**, le site de chirurgie va être caractérisé par la formation d'un hématome qui est l'acteur de la réponse inflammatoire locale **(Figure 8)**. Au cours de la fracture, un processus de réparation dynamique est mis en place. Ce processus vise à la reformation d'os en passant par quatre grandes étapes concomitantes : la formation d'un hématome, une phase inflammatoire, la formation de tissus mous puis durs puis enfin une phase de remodelage[54].

La première étape consiste en la destruction des vaisseaux sanguins avoisinants. Ceci mène à la formation d'un hématome qui semble indispensable au processus de réparation[55]. En effet, retirer l'hématome conduit à une mauvaise réparation de la fracture[56,57]. Un hématome est un amas de fibrine formé au niveau du site lésé, il est constitué par coagulation sanguine afin de réparer la zone.

L'hématome est principalement formé de globules rouges (95%), des plaquettes (5%) et des leucocytes (<1%)[58]. La dégranulation des plaquettes composant cet hématome va conduire au recrutement de cellules immunes provenant de la moelle osseuse et des tissus environnants par chimiotactisme. En effet, dans un premier temps, un signal pro-inflammatoire va être déclenché passivement par les cellules endommagées *via* la libération de DAMPs au niveau du site de chirurgie[59] telle que la molécule HMGB1 [60,61]. Les premières cellules recrutées au cours des 24 premières heures suivant la fracture sont les neutrophiles qui vont jouer le rôle de première défense et permettre de diminuer l'infection *via* leur capacité de phagocytose[62,63]. Puis, après 48h, leur recrutement diminue et, du fait de leur courte durée de vie, ces cellules sont remplacées par la migration de monocytes provenant de la circulation qui se différencient en macrophages de phénotype plutôt pro-inflammatoires en réponse au microenvironnement de l'hématome[64]. HMGB1 active des PRR comme les TLR notamment retrouvés sur les macrophages. Ceci aboutit alors à l'activation du facteur nucléaire NF-κB responsable de la régulation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-6, le TNF-α et l'IL-1β par les macrophages[65]. Ces macrophages jouent un rôle essentiel dans le processus de réparation. En effet, leur absence empêche une bonne réparation[66]. Les macrophages vont conduire à la production de cytokines telles que le TNF-α, l'IL-1β, l'IL-6,l'IL-8,l'IL-12 et le TGF-β mais aussi des facteurs de croissance comme le *platelet-derived growth factor* (PDGF), et *l'insulin-like growth factor-1* (IGF-1) et enfin des chimiokines conduisant au recrutement de plus en plus de cellules immunes telles que les lymphocytes T(pour revue voir [67]). Lorsque ce phénomène inflammatoire local et systémique persiste et n'est pas résolu, il va être responsable d'une neuroinflammation transitant par l'altération de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

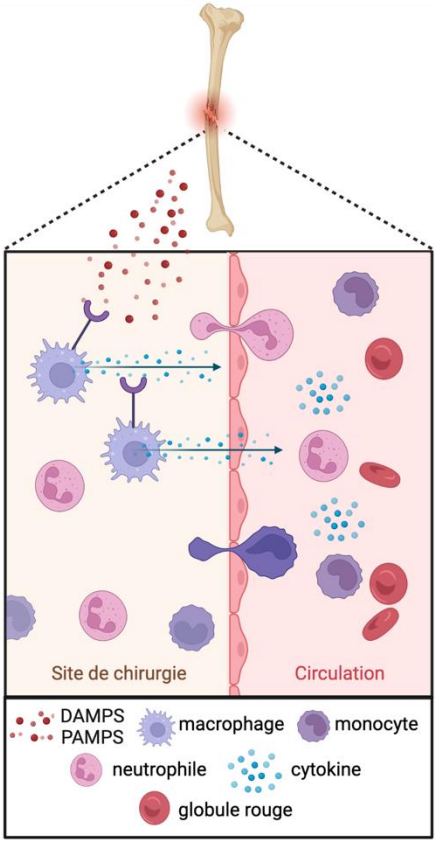


Figure 8 : Réponse inflammatoire systémique post-chirurgie.
Au décours de la chirurgie, la lésion du tissu entraine la libération d'alarmines, les DAMPs, qui vont reconnaitre des récepteurs PRR situés à la surface des macrophages et induire la transcription du NF-κB lui-même responsable de la libération systémique de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-1β, l'IL-6.

B. Le trouble cognitif post-opératoire : une neuroinflammation exacerbée

Le phénomène de réponse inflammatoire est bénéfique en condition physiologique. Cependant, si l'inflammation est mal maîtrisée elle peut conduire à des altérations[49]. En effet, la **neuroinflammation** dans certains cas sera bénéfique pour permettre de restaurer l'homéostasie centrale, la prolifération et maturation des précurseurs neuronaux, la régénération des axones et leur remyelinisation[68]. Cependant, une neuroinflammation chronique conduira à des altérations cérébrales et à diverses pathologies neurologiques telles que la sclérose en plaque[69] et comportementales telles que des démences profondes associées à la maladie d'Alzheimer[70] notamment *via* l'activation des cellules de la microglie. La neuroinflammation nécessite une altération de la barrière hémato-encéphalique, l'activation de cellules centrales de la microglie et des astrocytes et l'infiltration de cellules provenant de la circulation **(Figure 9)**.

1. La neuroinflammation : une rupture de la barrière hémato-encéphalique

Le cerveau est un organe privilégié protégé des événements périphériques par la barrière hémato-encéphalique (BHE) qui permet le passage de certaines molécules de la circulation sanguine périphérique vers le système nerveux central. En condition physiologique, la BHE est constituée de cellules endothéliales qui vont border les vaisseaux sanguins et qui sont soutenues par la présence de péricytes et d'astrocytes et reliées entre elles *via* des jonctions serrées formées de protéines transmembranaires (claudines, occludines, zonula occludens)[71]. La BHE permet de limiter le passage de molécules non désirées et des toxines grâce à des transporteurs spécifiques. La présence d'une inflammation systémique a été mise en lien avec une fièvre, symptôme d'une inflammation centrale[72]. Au cours de l'inflammation

périphérique non contrôlée suite à une lésion, une rupture de la BHE a lieu. Les mécanismes associés restent encore peu établis et une des hypothèses majeures est l'augmentation de l'expression des métalloprotéases[73]. La rupture de la BHE conduit à une plus grande perméabilité aux cytokines pro-inflammatoires et cellulesimmunes menant à une inflammation hippocampique[74] et donc à un déclin cognitif[75].

2. La neuroinflammation : une activation des cellules centrales

Lorsque les cytokines arrivent au niveau central, on parle de **voie humorale**[76]. Les cytokines ne passent pas la BHE de manière passive, elles empruntent des transporteurs saturables. Cependant, certaines zones de cette BHE sont plus perméables, du fait de l'absence de jonctions serrées, facilitant leur passage. C'est notamment le cas au niveau des organes circumventriculaires et du plexus choroïde. Lorsque la BHE est altérée, le passage de ces cytokines est donc augmenté. En condition basale, l'environnement des neurones est composé de nombreux types cellulaires chargés de maintenir le système de connexions neuronales et la plasticité synaptique[77]. On retrouve dans cet environnement les astrocytes et les cellules de la microglie.

- Les cellules de la microglie

Les **cellules de la microglie** sont les cellules immunes principales du cerveau qui jouent un rôle dans l'homéostasie cérébrale. La microglie participe à la régulation de la neurogénèse, la formation et la disparition de synapse et le remodelage des circuits neuronaux, la sécrétion de facteurs solubles, mais également comme tout macrophage un rôle de phagocytose. Les cellules de la microlgie possèdent à leur surface de nombreux récepteurs de cytokins, chimiokines et neurotransmetteurs leur permettant d'intéragir en permanence avec leur environnement[78]. Lorsque la microglie est exposée à un signal de danger comme une infection, une lésion tissulaire ou une inflammation, elle va répondre en modifiant son profil génique, protéomique, métabolomique, épigénétique, morphologique et ses fonctions[79]. Cette activation transite notamment par i) un changement de morphologie (avec le passage à une

structure sphéroïde avec moins d'embranchements) et par ii) l'augmentation du marqueur d'activation IBA1 (*ionized calcium-binding adaptator molecule 1)* et iii) la production de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1β, l'IL-6 et le TNF-α, des radicaux libres et de la prostaglandine pouvant altérer la production des neurones et leur survie[80,81]. Au cours de la chirurgie, l'inflammation causée localement et au niveau systémique entraine une activation des cellules de la microglie responsable de la diminution de la neurogénèse, de la voie du BDNF et de la plasticité neuronale[82].

- Les astrocytes

Lorsque l'homéostasie cérébrale est perturbée et qu'une inflammation est perçue, d'autres cellules du SNC, les **astrocytes**, vont pouvoir s'activer et s'associer à la microglie. Ces cellules représentent la population de cellules non neuronales majoritaire au niveau du SNC où ils vont jouer un rôle crucial dans le maintien de l'homéostasie en participant à la constitution de la barrière hémato-encéphalique et en étant reliés aux neurones au niveau de leurs synapses. Ainsi, ils vont participer à la régulation des neuromédiateurs et de l'influx calcique[83]. De plus, l'activation des astrocytes va jouer un rôle dans la réponse immune cérébrale *via* une modification des propriétés de ces cellules vers un profil pro-inflammatoire accompagné d'une sécrétion de cytokines pro-inflammatoires[84]. C'est le phénomène d'**astrogliose** réactive retrouvé en condition pathologique et lors de troubles du système nerveux central tels que la maladie d'Alzheimer[85]. Cette astrogliose est caractérisée par i) une augmentation du marqueur GFAP (*Glial Fibrillary Acidic Protein*), ii) l'expression de gènes spécifiques des astrocytes réactifs et par iii) une hypertrophie des astrocytes présentant une augmentation de leur volume cellulaire et de leurs prolongements retrouvée dans le cerveau de patients atteints de la maladie d'Alzheimer[86,87] post-mortem. Il semblerait que cette activation des astrocytes entre en jeu secondairement quand l'inflammation centrale causée par les cellules de la microglie conduit à la sécrétion de facteurs tels que le TNF-α[88]. Les astrocytes sécrètent alors à leur tour des médiateurs pro-inflammatoires responsables de la dégradation des neurones et de la BHE. En effet, l'inflammation centrale est à l'origine d'une sécrétion de VEGF-A par les astrocytes conduisant à l'altération de la BHE par la diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées telles que la claudine 5 et l'occludine[89]. De plus,

in vitro la co-culture d'IPSC dérivées en astrocytes d'une part et dérivées en un modèle de BHE (*BMEC like cells* pour *brain microvascular endothelial cells*) de l'autre, met en évidence leur activation par une inflammation induite par le TNF-α. Cette activation des astrocytes va alors conduire à une altération de la BHE dépendante de la protéine STAT3 *via* l'augmentation de la SERPINA3 (*Serpin Family A Member 3*), un inhibiteur de peptidase dont l'expression est induite au cours de l'inflammation. Ces résultats ont été confirmés *ex vivo et in vivo* où le traitement par SERPINA3 a suffi à induire une rupture de la BHE[90]. Ces cellules vont également participer, *via* un rôle anti-inflammatoire, à un retour à la normale grâce à un changement de phénotype et une expression de facteurs impliqués dans l'homéostasie cérébrale tels que le GDNF (*growth derived neuronal factor*) ou des protéoglycanes impliqués dans la réparation[91]. Dans le cadre du TCPO, une astrogliose a été décelée dans un modèle de laparotomie chez la souris âgée alors que les déclins cognitifs associés sont reversés par un traitement immunomodulateur inhibant la neuroinflammation[92].

3. La neuroinflammation : une infiltration de cellules de la périphérie vers le SNC

La **voie cellulaire** correspond à l'infiltration de macrophages dans le système nerveux central. En effet, l'entrée de cytokines va conduire à l'activation des cellules de la microglie. Ces cellules actives vont alors sécréter d'autres médiateurs pro-inflammatoires parmi lesquels des chimiokines telles que MCP-1 responsable de l'attraction des macrophages dérivé de la moelle osseuse (BMDM) circulants au niveau central[93]. Ces macrophages, exprimant un profil pro-inflammatoire, vont participer à la sécrétion de cytokines au niveau central et ainsi exacerber l'état de neuroinflammation. L'implication de ces BMDM dans le TCPO a été confirmée *in vivo* dans un modèle murin de fracture dans lequel les animaux ont reçu un traitement au clodronate, qui élimine spécifiquement, par apoptose, les macrophages, avant la fracture. Dans cette étude, les animaux traités au clodronate et fracturés présentent une réduction de l'inflammation systémique et de l'hippocampe ainsi qu'une amélioration de la mémoire hippocampo-dépendante au test de conditionnement par la peur[94].

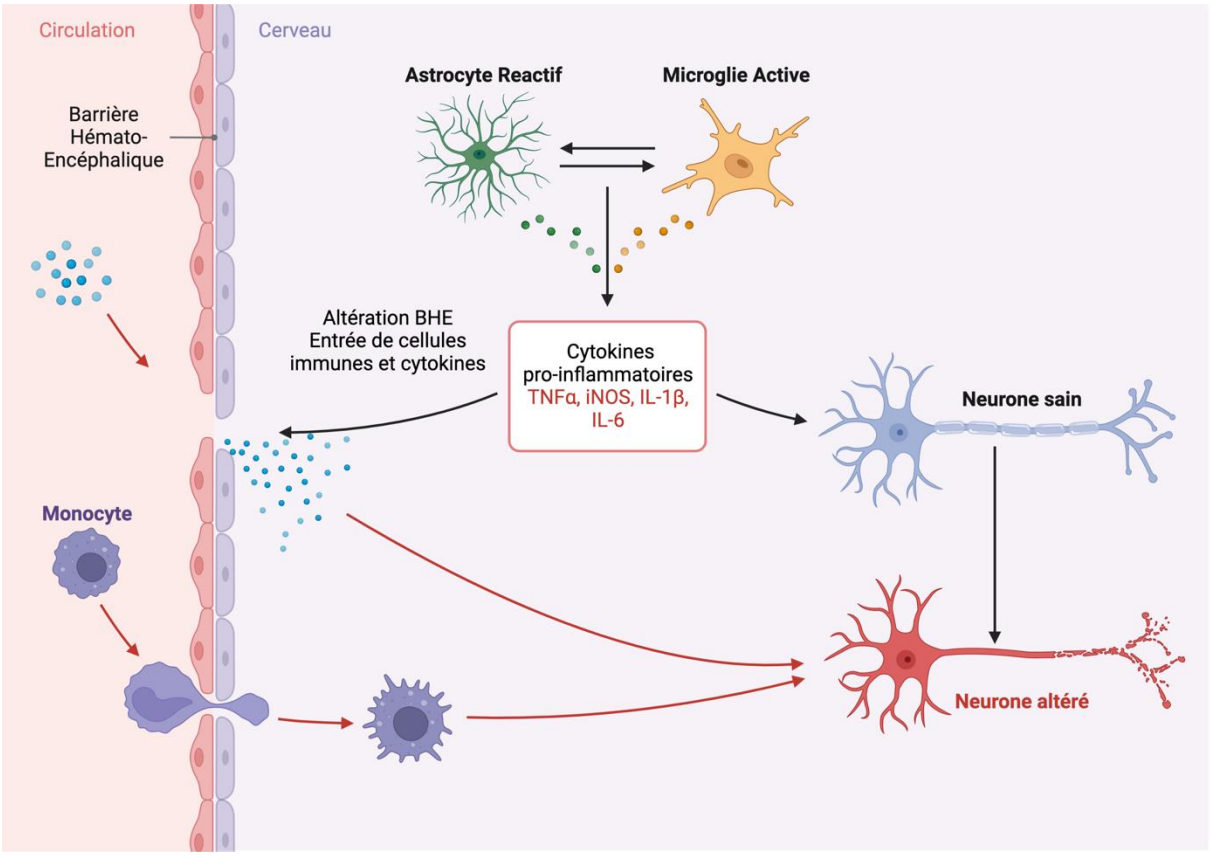


Figure 9 : Réponse inflammatoire centrale post-chirurgie.

L'inflammation systémique va conduire à une altération de la barrière hémato-encéphalique permettant l'entrée de cellules et de molécules pro-inflammatoires dans le système nerveux central. Cette neuroinflammation va entrainer une activation des cellules de la microglie et des astrocytes, qui vont entretenir cet état inflammatoire par leur auto-activation et la sécrétion de molécules pro-inflammatoires.

C. La résolution : un retour à la normale

En parallèle de cette phase inflammatoire se déroule la phase de **résolution** qui permet un retour à un état non inflammatoire basal plus ou moins rapide et de manière passive **(Figure 10)**. Cette phase est notamment caractérisée par la diminution des signaux pro-inflammatoires et chimio-attractants. Elle est induite par le système parasympathique *via* le nerf vague et sa voie cholinergique anti-inflammatoire[95,96]. En effet, au cours d'un traumatisme, le nerf vague capte les signaux inflammatoires *via* ses afférences et induit la production d'acétylcholine. L'acétylcholine, par la signalisation de ses voies efférentes, se fixe au niveau des monocytes circulants et des macrophages sur le récepteur *α7nAcéthylcholine Receptor* inhibant ainsi le circuit NF-κB et la production de cytokines pro-inflammatoires[97]. De plus, le nerf vague est responsable de la régulation de la production de molécules dites de pro-résolution (SPM), les résolvines, marésines et protectines[98]. Ces molécules d'origine lipidiques, dérivées des acides gras oméga-3 dont l'acide eicosapentaénoïque et l'acide docosahexaénoïque, vont participer à la diminution des effecteurs de l'inflammation. En effet, les SPM entrent en compétition avec les dérivés pro-inflammatoires de l'acide arachidonique. L'utilisation de ces molécules a été envisagée chez l'animal comme une piste de thérapie pour des maladies neurodégénératives et des troubles neurologiques associés à une neuroinflammation[99]. Chez l'homme des études plus poussées quant à la dose, la durée et le mode d'administration restent nécessaires pour envisager leur utilisation.

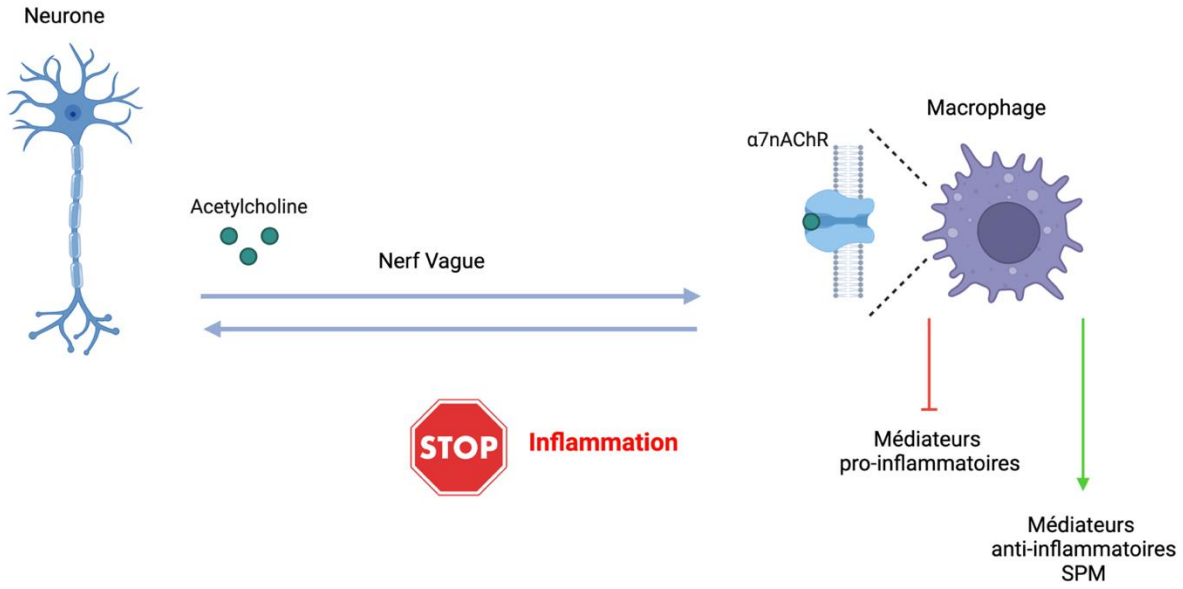


Figure 10 : Résolution de l'inflammation.

En parallèle de la phase inflammatoire, la résolution se déroule par la voie de l'acétylcholine conduisant à la diminution de la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires au profit de médiateurs anti-inflammatoires tels que les SPM.

D. Un traitement pour le TCPO ?

Les thérapies proposées pour le TCPO vont dépendre de chaque patient et des symptômes associés ; cependant aucun traitement spécifique du TCPO n'est proposé à ce jour. Ces thérapies symptomatiques vont passer par l'utilisation de sédatifs, d'anxiolytiques ou d'antidépresseurs associés à une réhabilitation cognitive et physique. Face au constat d'un manque de thérapeutiques pour lutter contre le développement du TCPO, trois stratégies thérapeutiques principales ont été envisagées afin d'agir sur i) l'inhibition de l'inflammation ii) la protection des neurones et iii) la recherche de nouvelles cibles. De plus, d'autres stratégies ciblant des voies indépendantes ont été envisagées et certaines molécules font actuellement l'objet de recherches cliniques plus ou moins avancées.

1. Les anti-inflammatoires

- Les **inhibiteurs de cyclooxygénases** (COX) tels que le celecoxib et le parecoxib sont des anti-inflammatoires non stéroïdiens qui vont empêcher la conversion d'acide arachidonique en prostaglandines impliquées dans la réponse pro-inflammatoire.

Ainsi, chez l'animal, il a été montré une augmentation de l'expression des COX II associée à une augmentation de celle des prostaglandines et de l'inflammation au niveau de l'hippocampe au cours d'une ablation partielle du foie. Le parecoxib permet la réduction de cette neuroinflammation en inhibant la voie de la COX II[100]. De plus, chez l'homme, ces molécules sont utilisées dans le traitement des douleurs post-opératoires mais leurs effets sur la cognition restent peu étudiés. En 2016 et 2018, Zhu et al[101,102] ont mis en évidence une diminution des troubles cognitifs post-opératoires et de l'inflammation systémique une semaine après la chirurgie chez les patients âgés ayant subi une arthroplastie et au préalable traités par inhibiteurs des COX II : Parecoxib et Celecoxib.

- La **minocycline** est un antibiotique de la famille des tétracyclines. Elle est usuellement utilisée dans le traitement de l'acné. Cette molécule possède des actions anti-inflammatoires par inhibition de la microglie.

En effet, chez l'animal, la minocycline permet d'inhiber la neuroinflammation et l'altération cognitive induite par une anesthésie prolongée de 4 heures au sévoflurane[103]. De plus, la minocycline permet de réduire l'apparition de trouble cognitif post-opératoire en passant par une réduction de la neuroinlfammation et de l'activation des cellules de la microglie[104]. Un essai clinique de phase 3 est en cours de recrutement des patients pour évaluer l'efficacité de la minocycline dans le trouble cognitif post-opératoire et le délirium chez des patients de plus de 65 ans ayant subi une chirurgie majeure (NCT02928692).

- La **dexaméthasone** est un glucocorticoïde de synthèse. Cette molécule possède un effet anti-inflammatoire, immunosuppresseur et est également utilisée en thérapie adjuvante des cancers pour lutter contre les effets indésirables des chimiothérapies.

Chez l'animal, l'utilisation de la dexaméthasone a montré une amélioration des capacités cognitives après une anesthésie au sévoflurane de 4 heures[105]. Cependant, chez l'homme, la molécule n'a pas démontré son efficacité. En effet, l'étude d'une prophylaxie aux corticoïdes durant une chirurgie cardiaque chez l'homme n'a pas montré de réduction du trouble cognitif post-opératoire 1 mois et 12 mois après l'intervention[106]. Par contre, en 2016, un essai clinique de phase 3 étudiant l'effet de l'injection préventive de dexaméthasone après l'anesthésie sur le développement du TCPO chez des patients de plus de 60 ans a mis en évidence un rôle des corticoïdes dans la diminution des troubles après la chirurgie[107].

- Les **agents cholinergiques** ont pour rôle d'augmenter l'acétylcholine et ainsi activer le système parasympathique. Pour rappel, la voie cholinergique est impliquée dans la résolution du processus inflammatoire.

Chez l'animal, l'utilisation d'un agoniste des récepteurs à l'acétylcholine a permis la résolution de la neuroinflammation et des troubles cognitifs associés à une chirurgie[108]. Chez l'homme, une étude préliminaire à petite échelle utilisant du

donépezil, un parasympathomimétique à action anticholinestérasique réversible, montre une amélioration de la mémoire mais pas d'effet sur l'ensemble de la cognition après une chirurgie cardiaque[109]. Un essai de phase 3 est en cours de recrutement portant sur l'efficacité du donépezil au cours de chirurgie orthopédique chez des patients âgés de plus de 60 ans (NCT02927522).

- Les **statines** sont des hypolipémiants agissant comme des inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase permettant d'inhiber la production d'acide mévalonique, lui-même précurseur transformé en cholestérol.

Il a été montré que la réduction de la production d'acide mévalonique permet une amélioration de la neuroinflammation. En effet, pour agir, la HMG-CoA réductase utilise du NADPH, or ce NADPH est responsable de la formation de ROS (espèces réactives de l'oxygène) qui vont conduire à une inflammation. Ainsi en inhibant le NADPH on réduit l'inflammation. De plus, il semblerait que les statines jouent un rôle de protection au niveau cognitif[110]. Cependant le rôle de ces molécules sur les démences et les troubles cognitifs post-opératoires reste peu étudié et les résultats divergent. En effet, en 2005, une première étude clinique portant sur l'utilisation préventive de statines au cours de chirurgie cardiaque n'a pas mis en évidence d'effet protecteur sur le développement de troubles cognitifs post-opératoires[111]. En 2016, une nouvelle étude, réalisée sur un faible effectif et une courte durée et portant sur l'utilisation de statines, met en évidence une amélioration des capacités cognitives après une chirurgie cardiaque[112]. A ce jour, il n'y a pas de nouvelles études en cours.

- La **N-acétyl-cystéine** est un analogue de l'acide aminé cystéine, elle stimule la production de glutathion qui a lui-même un effet antioxydant. Cette molécule est principalement utilisée comme antidote de l'intoxication au paracétamol ou dans les toux persistantes ou bronchites.

La N-acétyl-cystéine permet de réduire l'inflammation et la mort neuronale après une blessure au niveau de la moelle épinière[113]. De plus, elle permet de restaurer les altérations cognitives observées chez le rat et la souris dans un modèle de lésion cérébrale[114]. En 2016, Skvarc *et al*[11], ont réalisé un essai clinique montrant que cette molécule permet une réduction des troubles cognitifs au cours de chirurgies non

cardiaque chez les patients âgés. L'évaluation des performances cognitives 7 jours, 3 mois et 12 mois après la chirurgie ainsi que la mesure plasmatique de l'inflammation montre que le traitement péri-opératoire améliore ces paramètres chez les patients traités. A ce jour, c'est le seul essai clinique réalisé concernant l'utilisation de la N-acétyl-cystéine dans le trouble cognitif post-opératoire.

2. Protection neuronale

- La **prégabaline** est un dérivé du GABA jouant un rôle inhibiteur du système nerveux central. Elle est utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques et de l'épilepsie où elle joue un rôle anticonvulsivant et permet d'atténuer l'anxiété.

  L'utilisation de prégabaline au cours d'une chirurgie abdominale chez le rat a été évaluée. Cette étude montre que le traitement péri-opératoire permet de moduler la neuroinflammation en réduisant les concentrations hippocampique d'IL-1β et TNF-α permettant de rétablir des fonctions cognitives normales au test de reconnaissance d'objet. Cependant, lorsque le traitement est administré quelques jours (entre 4 et 7 jours) après la chirurgie, aucun bénéfice n'est noté[115]. Chez l'homme, cette molécule est plutôt connue pour altérer les capacités neuronales provoquant des états de confusion et des troubles de l'attention à des doses élevées[116]. La prégabaline se fixerait aux canaux calciques voltage dépendants conduisant à une diminution de la libération de neurotransmetteurs[117]. Or ces canaux voltages dépendants jouent un rôle majeur dans la plasticité synaptique. Des études de modèle murins KO pour des sous-unités permettant leur fonctionnement mettent en évidence une altération de la mémoire à court et long terme lorsqu'ils ne sont pas fonctionnels[118]. De ce fait, il n'y a ce jour pas d'étude clinique sur l'utilisation de la prégabaline dans le traitement du TCPO.

- La **dexmedetomidine** est un agoniste des récepteurs adrénergiques alpha 2 au niveau des neurones pré-synaptiques du cœur et du SNC où elle inhibe le système nerveux sympathique en bloquant l'action de l'adrénaline.

Cette molécule est utilisée en anesthésie comme sédatif en diminuant la vigilance, la nociception, le tonus musculaire et en diminuant la fréquence cardiaque. L'utilisation de la dexmedetomidine dans un modèle de splénectomie chez la souris permet de préserver les fonctions cognitives et de réduire l'inflammation hippocampique et la mort cellulaire[58]. De plus, l'induction du TCPO par administration d'un agoniste d'alarmine (agoniste de HMGB1) associé à l'inhibition pharmacologique du nerf vague ou de la résolution (inhibition du récepteur de l'acétylcholine) met en évidence que la dexmedetomidine agit à la fois par le nerf vague et par une augmentation de la résolution[59]. Chez l'homme, elle permet une amélioration des fonctions cognitives après une chirurgie[119]. En effet, l'utilisation préventive de dexmedetomidine permet de réduire le trouble cognitif post-opératoire notamment en diminuant l'état inflammatoire des patients[120,121]. Plusieurs études cliniques sont en cours quant à l'efficacité de la dexmedetomidine dans le traitement du TCPO chez les personnes âgées. Une étude concerne l'efficacité de l'apport de dexmedetomidine au cours de l'anesthésie 24h après la chirurgie sur l'incidence de TCPO (NCT02275182). Les résultats publiés mettent en évidence une diminution du délirium et une amélioration des performances cognitives au score MMSE chez les patients ayant reçu en pré-opératoire de la dexmedetomidine comparé à ceux ayant reçu du propofol[122]. Une seconde étude a comparé ses effets à ceux du sufentanil, analgésique connu (NCT02923128). Les résultats n'ont pas mis en évidence d'amélioration des performances avec le traitement à la dexmedetomidine à 7 jours et 30 jours post-opératoires. L'incidence du TCPO reste la même dans les deux groupes, cependant, les patients relatent une amélioration de leur qualité de vie et de la douleur avec la dexmedetomidine[123]. Une autre étude encore en cours vise à démontrer sa capacité à médier des effets retardés jusqu'à 12 mois (NCT03480061).

- L'**amantadine** est un antirétroviral habituellement utilisé dans le traitement de la grippe. Cependant il possède également une action antagoniste sur les récepteurs au glutamate NMDA, augmentant la libération de dopamine et inhibant sa recapture, ainsi elle est également utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson.

De plus, elle a montré un rôle dans l'inhibition de l'inflammation et de l'activation des cellules de la microglie ainsi qu'une réduction des troubles cognitifs survenant après une chirurgie[124]. Un essai clinique est en cours afin de déterminer l'efficacité de

l'amantadine dans l'incidence du trouble cognitif post-opératoire chez les patients âgés au cours de chirurgie (NCT03527134).

- **L'augmentation des réserves cognitives** préopératoires pourrait améliorer les fonctions cognitives.

Chez l'animal, l'enrichissement cognitif du milieu de vie par des activités cognitives et physiques permet l'amélioration des performances. Cette stimulation des capacités cognitives préopératoires permet ainsi de diminuer le TCPO[125]. Un essai clinique est en cours pour évaluer l'efficacité d'un entrainement cognitif préopératoire dans le développement d'un déclin cognitif (NCT02747784).

3. Thérapies visant des cibles variées

- La **lidocaïne** inhibe l'influx nerveux en bloquant les canaux sodiques dans un état ouvert inactif. Cette molécule est un anesthésique local utilisé dans le traitement de la douleur neuropathique et inflammatoire.

L'étude de l'utilisation de la lidocaïne, dans le trouble cognitif post-opératoire chez le rat, a montré une diminution de l'inflammation associée à une amélioration des fonctions cognitives au cours de la chirurgie[126]. Chez l'homme, les résultats d'une étude montrent un effet protecteur de la lidocaïne sur le trouble cognitif post-opératoire avec une amélioration des performances cognitives passant par une réduction de l'inflammation systémique au cours de chirurgies non cardiaques[127]. De plus, une étude de phase 2 est en cours de réalisation chez des patients opérés d'une craniotomie. Cette étude teste l'efficacité de la lidocaïne sur le développement du TCPO (NCT00975910).

- La **kétamine** est un psychotrope qui agit comme antagoniste en bloquant le glutamate (neuromédiateur excitateur) au niveau des récepteurs NMDA, utilisée en anesthésie générale, traitement du trouble dépressif et antalgique (douleurs neuropathiques).

La kétamine permet une réduction de la neuroinflammation et de l'activation de la microglie retrouvées au cours de traumatismes tels que de l'électro-convulsivothérapie. Elle permet également une amélioration des altérations cognitives retrouvées en condition aversive[128]. De plus, l'étude des effets peropératoires de la kétamine chez l'homme montre des résultats encourageants mais mitigés. En effet, une étude comparant l'efficacité de la kétamine donnée au cours de la chirurgie avec celle d'un analgésique connu n'a pas montré d'amélioration des capacités cognitives des patients sous kétamine au cours de chirurgies à cœur ouvert[129]. En 2009, Hudetz *et al*[130] ont mis en évidence une diminution des troubles cognitifs post-opératoires et de l'inflammation (CRP), une semaine après l'intervention, chez les patients ayant reçu de la kétamine au décours d'une chirurgie cardiaque. Un essai clinique de phase 3 est en cours pour étudier l'efficacité de la kétamine au cours de chirurgie orthopédique au niveau des phases précoces (7j après la chirurgie) et jusqu'à trois mois après l'intervention (NCT02892916).

4. Vers de nouvelles stratégies

La majorité des études visant à réduire la survenue du TCPO portent sur des repositionnements de thérapies déjà existantes. Cependant, d'autres méthodes ont été envisagées en jouant directement sur les acteurs du processus inflammatoire impliqué dans l'étiologie du trouble cognitif post-opératoire.

- Les **inhibiteurs de cytokines pro-inflammatoires** sont utilisés dans le traitement de pathologies inflammatoires chroniques telles que la polyarthrite rhumatoïde. Mais, il n'y a à ce jour, aucune donnée chez l'homme dans le cadre des TCPO. En effet, aucun essai clinique n'a été mené sur l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires au décours de la chirurgie pour lutter contre le trouble cognitif post-opératoire.

Cependant, chez l'animal, l'inhibition du récepteur de l'IL-1β, cytokine pro-inflammatoire largement décrite dans la physiopathologie du TCPO, permet de

diminuer l'inflammation liée à la chirurgie et les altérations cognitives associées[75]. De même, l'utilisation d'etanercept, anticorps anti-TNF-α compétitif pour la liaison à son récepteur, utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, permet d'inhiber l'inflammation et de diminuer le déclin cognitif dans un modèle murin de TCPO[38]. Enfin, le toclizumab, anticorps ciblant le récepteur à l'IL-6 également utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, réduit les altérations de la mémoire observées au cours de la chirurgie ainsi que l'inflammation chez la souris[131].

- La supplémentation en **acides gras oméga 3**, résolvines, marésines et lipoxines sont des dérivés lipidiques des acides gras omégas 3 impliqués dans la résolution de l'inflammation. Ainsi leur utilisation permettrait de promouvoir cette étape de la réaction inflammatoire et ainsi de limiter le développement du déclin cognitif au décours d'interventions chirurgicales.

- **Les Résolvines** :

  Dans le cadre de la maladie de Parkinson, une diminution de la résolvine RvD1 a été retrouvée chez des modèles transgéniques de rats développant la maladie de Parkinson. Cette baisse était associée à une neuroinflammation et à des déficits moteurs. L'apport exogène de RvD1 permet de prévenir ces effets[132]. De même, l'étude de l'effet du traitement par la résolvine E1 combinée à une lipoxine dans un modèle murin de maladie d'Alzheimer met en évidence une diminution des médiateurs pro-inflammatoires et de l'activation des cellules de la glie[133]. Enfin, dans un contexte de TCPO induit dans un modèle murin par une chirurgie orthopédique, les résolvines vont agir en inhibant l'inflammation systémique et la neuroinflammation permettant ainsi la restauration des fonctions cognitives[99,134]. De même, l'administration préopératoire de la résolvine RvD1 à des rats permet de réduire le TCPO et la neuroinflammation associée[135]. A ce jour, une seule étude clinique visant à étudier les effets d'une alimentation enrichie en oméga 3 sur le développement de TCPO a été réalisée (NCT00757913) mais les résultats n'ont pas été communiqués.

- **Les Marésines :**

  La Marésine MaR1 permet *in vitro* de limiter la réponse inflammatoire exercée par des taux de peptide amyloïde β élevés dans le milieu de culture de lignée de microglie humaine, peptide qui s'accumule dans le cerveau au cours de la maladie

d'Alzheimer[136]. *In vivo,* dans un modèle murin d'ischémie et reperfusion, l'injection intracérébroventriculaire de la MaR1 permet de diminuer la réponse inflammatoire et le volume de la lésion protégeant ainsi le cerveau de la lésion[137].

- **Les Protectines** :

  L'utilisation *in vitro* de neuroprotectin D1 (NPD1) sur des neurones murins issus de modèles de maladie de Parkinson semble améliorer leur survie en réduisant leur apoptose[138]. *In vivo*, l'administration de NPD1 juste après une lésion, permet de diminuer la taille de la lésion et d'améliorer les fonctions cognitives dans un modèle de lésion cérébrale traumatique murin[139,140].

La réponse inflammatoire

- **La réponse inflammatoire est un phénomène nécessaire à la réparation et à un retour à une homéostasie normale grâce à l'enchevêtrement de la phase inflammatoire et de la résolution.**
- **Dans le contexte du TCPO, ce processus est dérégulé et le non-contrôle de la phase inflammatoire conduit à son exacerbation.**
- **Au niveau périphérique, une inflammation locale non contrôlée sera responsable de l'activation de cellules immunes et de la libération de médiateurs dans la circulation générale**
- **Au niveau central, l'activation des cellules immunes majoritaires du cerveau, cellules de la microglie et des cellules responsable du maintien de l'homéostasie centrale, les astrocytes vont conduire à une neuroinflammation responsable du déclin cognitif par la dégradation des neurones.**
- **A ce jour, aucune thérapie propre n'est utilisée en clinique et la lutte contre le TCPO se fait par un traitement symptomatique post-opératoire adapté à chaque patient.**

Partie III :

L'obésité : une inflammation sous-jacente

A. L'obésité : définition et généralités

L'**obésité** affecte des millions d'individus dans le monde[4]. Elle peut être la résultante d'une mauvaise hygiène de vie associant alimentation et sédentarité, dans la majorité des cas, ou d'une anomalie génétique. De nos jours, cette pathologie représente un problème de santé publique majeur avec une augmentation constante de sa prévalence qui a triplé entre 1975 et 2016 **(Figure 11)** et qui concerne aujourd'hui près de 13% de la population mondiale(11% des hommes et 15% des femmes)[141,142].

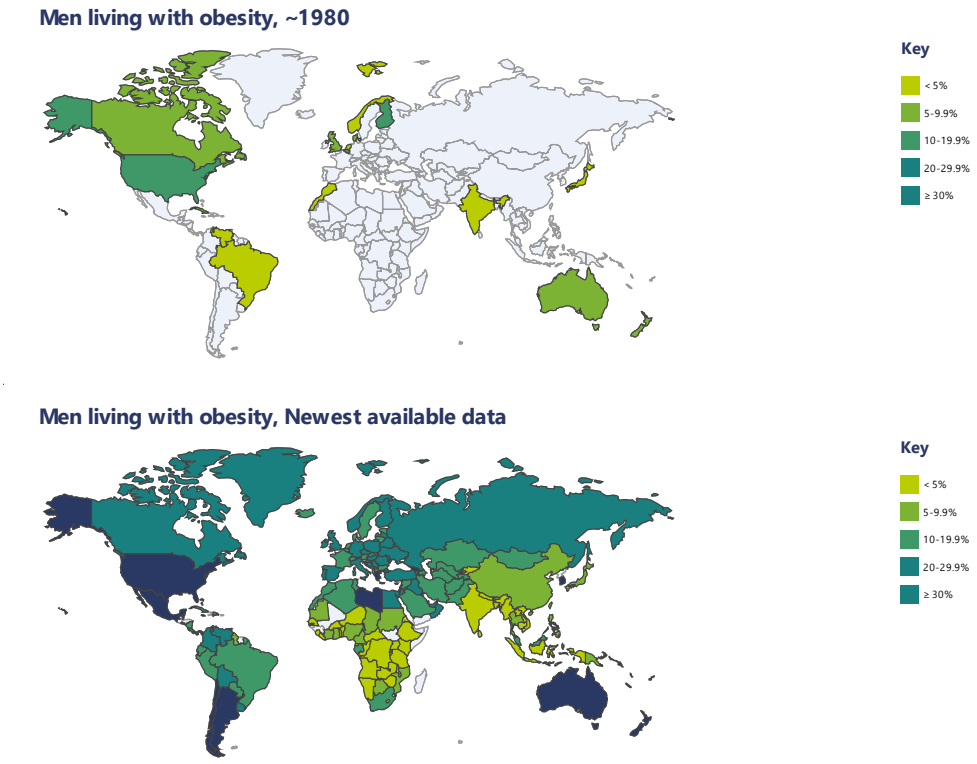


Figure 11 : Évolution de l'incidence de l'obésité au cours du temps(1980-aujourd'hui). *World Obesity Federation*

1. Définitions et Généralités

L'obésité est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme « une accumulation anormale et excessive de masse grasse conduisant à un risque pour la santé »[143]. En effet, au cours de l'obésité, le **tissu adipeux** va subir un remodelage.

Le tissu adipeux représente 20 à 25% du poids du corps d'un individu. On retrouve deux types de tissus adipeux, le tissu adipeux blanc, qui nous intéresse ici, qui joue un rôle de stockage et de source d'énergie et le tissu adipeux brun qui joue un rôle dans la régulation thermique *via* la thermogénèse. Le tissu adipeux blanc est lui-même divisé en deux grands types : i) le tissu adipeux viscéral ou profond qui a une localisation centrale autour des organes ii) le tissu adipeux sous-cutané qui est situé sous la peau.

Le tissu adipeux blanc possède deux composantes majoritaires :

- Les **adipocytes** qui représentent 90% des cellules sont des cellules mononucléées contenant une vacuole lipidique représentant la quasi-totalité de la cellule. Ces adipocytes vont permettre le stockage des lipides. De plus, les adipocytes confèrent au tissu adipeux une composante endocrine par la sécrétion d'adipokines. Ces sécrétions adipocytaires comprennent des molécules pro et anti-inflammatoires (cytokines, chimiokines) ainsi que des hormones telles que la leptine et l'adiponectine permettant de réguler l'homéostasie métabolique.

- La **fraction stroma-vasculaire** qui assure la fonction support des adipocytes rassemble plusieurs types cellulaires. On retrouve : des cellules endothéliales, des progéniteurs pré-adipocytaires, des fibroblastes et des cellules immunes.
  Les cellules endothéliales et fibroblastes constituent la matrice de ce tissu, les cellules immunes résidentes qui représentent 30 à 40%, participent grandement à son immuno-réactivité. Parmi ces cellules immunes, on retrouve des macrophages résidents du tissu adipeux, qui vont pouvoir se différencier à partir des pré-adipocytes et qui vont avoir un profil de sécrétion anti-inflammatoire avec la sécrétion d'IL-10, d'arginase-1 et l'expression de CD206[144]. On retrouve également des lymphocytes T

régulateurs caractérisés par une réponse Th2. Ces cellules immunes vont avoir un rôle de clairance, de maintien de l'angiogenèse et de remodelage de la matrice. Enfin, les précurseurs adipocytaires vont se différencier au cours de l'adipogenèse avec l'implication de gènes tels que *FAS* (fatty acyl synthase), *PPARγ* (Peroxisome proliferator activated receptor) et *CEPBα* (Enhancer binding proteins)[145].

Au cours du développement de l'obésité, le tissu adipeux va subir une **hyperplasie** (augmentation du nombre) et une **hypertrophie** (augmentation de la taille) des adipocytes qui se gorgent de lipides. Lorsque les capacités d'expansion des adipocytes sont atteintes, il survient une redistribution des dépôts lipidiques et notamment une localisation ectopique des lipides (au niveau du foie ou du muscle) et des dépôts anormaux de tissu adipeux (au niveau péricardique, péri-rénal ou de la bosse du bison qui correspondent à des formations lipidiques au niveau du cou et de la nuque). Cependant, il a été démontré que le nombre d'adipocytes est fixe à l'âge adulte aussi bien chez le sujet normo-pondéré que chez le sujet obèse. En effet, seulement 10% des adipocytes subissent un renouvellement chaque année[146]. L'impact majeur de l'obésité sur le tissu adipeux passe donc par l'hypertrophie des adipocytes qui va conduire à une augmentation de leurs sécrétions mais également au recrutement de nouvelles cellules immunes et à une modification des sécrétions vers un profil pro-inflammatoire[147] **(Figure 12)**.

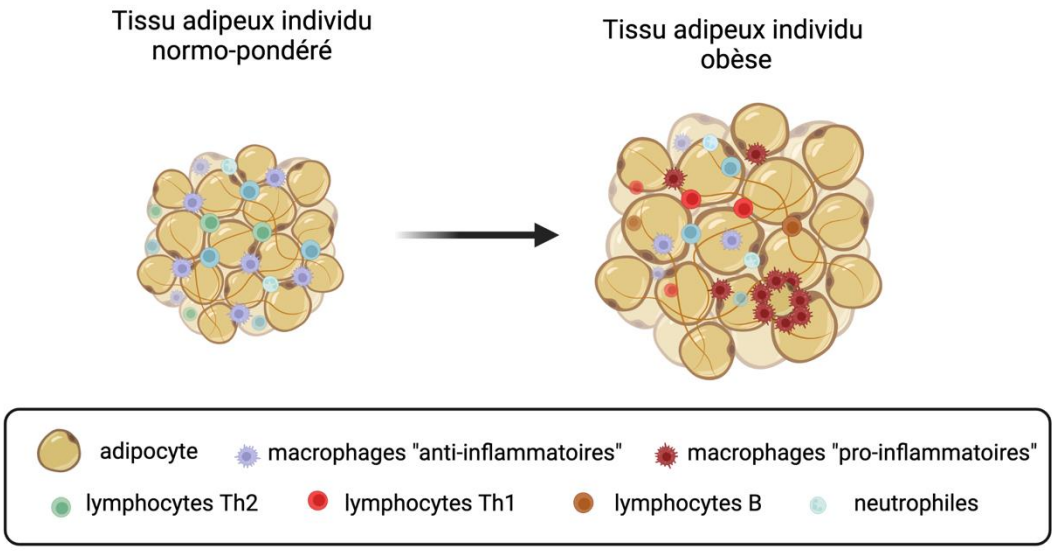


Figure 12 : Les modifications du tissu adipeux induites par l'obésité.
En conditions normales, le tissu adipeux est constitué de cellules adipocytaires, progéniteurs, cellules immunes et vaisseaux sanguins. Au cours de l'obésité on assiste à une hypertrophie et une hyperplasie des adipocytes et un recrutement de cellules pro-inflammatoires couplé à leur nécrose.

Afin d'évaluer l'obésité en clinique, deux méthodes de mesures sont utilisées en routine :

- La mesure de l'**indice de masse corporelle** (IMC) qui correspond au poids de la personne (en kilogrammes) divisé par le carré de sa taille (en mètres)
- Le **rapport du tour de taille/hanche** (RTH) qui permet de mieux apprécier l'adiposité.

L'obésité est stratifiée en obésité de grade I (modérée) chez des individus présentant un IMC compris entre 30,0 et 34,9 kg/m², de grade II (sévère) chez ceux qui ont un IMC entre 35,0 et 39,9 kg/m² et de grade III (morbide) lorsque l'IMC est supérieur à 40,0 kg/m². Cependant, la mesure de l'IMC ne prend pas seulement en compte la masse adipeuse mais intègre également la masse maigre et l'eau. Certaines personnes peuvent donc présenter un IMC élevé sans excès de dépôts adipeux ce qui peut biaiser la mesure de l'obésité dans une cohorte. Ainsi, la mesure du RTH est à prendre en compte car elle permet d'apprécier l'accumulation de graisse. Dans ce contexte, un individu dont le rapport taille-hanche est supérieur à 0,85 pour les femmes et supérieur à 1 pour les hommes sera considéré obèse[148]. De plus, il est à noter que les femmes présentent majoritairement une obésité dite « gynoïde » avec accumulation de tissu adipeux sous-cutané et les hommes une obésité dite « androïde » avec une accumulation de tissu adipeux viscéral[149].

2. Etiologies de l'obésité

Les causes du développement de l'obésité sont multifactorielles puisqu'elles peuvent être à la fois dues à des facteurs environnementaux, physiologiques et psychologiques[150].

La principale cause d'obésité est liée à l'alimentation et à une dérégulation de la balance énergétique. C'est à dire des apports énergétiques (alimentations et boissons) plus importants que les dépenses de l'organisme et ainsi une dérégulation de l'homéostasie énergétique. En effet, dans nos sociétés actuelles, on assiste à une augmentation de la « Junk Food » riche en graisses et en sucre et une diminution des activités physiques associée à un mode de vie sédentaire[151,152].

Néanmoins, dans certains cas, l'obésité peut être génétique. Elle peut alors être due, dans une faible proportion des cas, à des altérations monogéniques. En effet, des études génomiques montrent que le risque de développer une obésité est associé à la présence de gènes (*BCDIN3D, BDNF, ETV5, FTO, GNPDA2, KCTD15, MC4R, MTCH2, NEGR1, SEC16B, SH2B1, TMEM18*) reliés à l'IMC, le poids et la taille[153]. Dans d'autres cas, elle est dite à composante héréditaire avec une susceptibilité génétique à développer une obésité si les membres de la famille sont obèses[154].

De plus, le stress, la prise de médicaments ou le manque de sommeil peuvent favoriser le développement de l'obésité.

Enfin, une modification du microbiote avec l'obésité a été mise en évidence. Le tube digestif est colonisé par le microbiote, constitué de bactéries, champignons et levures. Ce microbiote joue un rôle décisif dans la digestion, la production de vitamines, la métabolisation et la protection contre les pathogènes[155]. La mise en évidence de l'importance du microbiote dans le développement de l'obésité a été faite par la mise en régime riche en gras de souris axéniques ou *germ-free* (ne possédant pas de micro-organismes dans le tube digestif). Suite à la mise en régime, ces animaux n'ont pas développé d'augmentation de l'adiposité contrairement à des souris axéniques chez lesquelles le microbiote intestinal avait été ré-implanté[156]. De plus, l'étude de la composition du microbiote de souris obèses ob/ob (modèle génétique d'obésité par mutation de la leptine) met en évidence une grande variabilité de sa composition avec l'obésité, avec notamment une augmentation de certaines populations bactériennes,

les *Firmicutes*, au profit d'autres, les *Bacteroidetes*[157,158]. De même, chez l'homme, une différence de population bactérienne du microbiote a été mise en évidence et associée à des désordres métaboliques tels que l'insulino-résistance et l'inflammation de bas bruit. Cette modification du microbiote favorise donc un environnement propice au développement de l'obésité et des pathologies associées[159].

3. Pathologies associées

L'obésité est un facteur de risques de développer certaines comorbidités de par les modifications physiologiques induites **(Figure 13).** Du fait de l'augmentation du volume total du corps, cette pathologie induit une augmentation de la consommation en oxygène et du volume sanguin et conduit ainsi au développement de maladies cardiovasculaires telles que l'athérosclérose ou la thrombose par défaut de coagulation[160,161]. De plus, l'obésité est souvent liée au développement d'un syndrome métabolique[162,163]. On parle de syndrome métabolique lorsqu'au moins 3 des facteurs suivant sont retrouvés : une obésité, une hypertension, une hypercholestérolémie, une hyperglycémie, une hyper insulinémie. L'augmentation de la glycémie et de la résistance à l'insuline[164,165]. Ainsi, en lien avec cette insulino-résistance, l'obésité est associée au augmentent le risque de développement d'un diabète de type 2[166,167].

L'augmentation du poids des individus induit des altérations au niveau musculaire et articulaire responsable notamment d'arthrose et d'altérations osseuses conduisant à des chirurgies de type remplacement de l'articulation du genou ou de la hanche.

Certains cancers (endomètre, œsophage, rein) ont été montrés comme plus représentés chez la population obèse, faisant de l'obésité un facteur de risque de leur installation[168].

Enfin, l'obésité est liée au développement de certains troubles neurologiques. On retrouve notamment une augmentation du risque de développer des troubles de l'humeur tels que dépression et anxiété surtout chez les femmes[169].

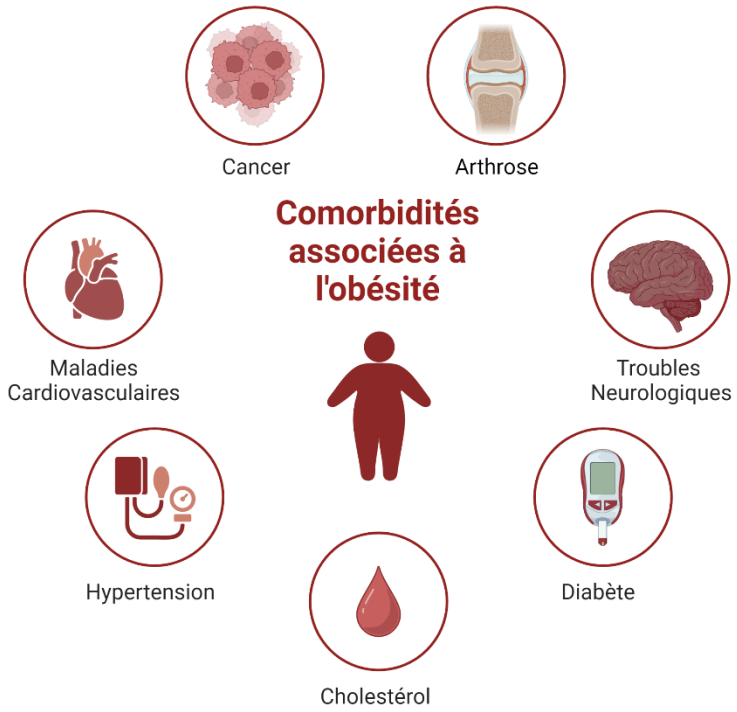


Figure 13 : Comorbidités associées à l'obésité.

B. L'obésité : un état d'inflammation chronique de bas bruit

1. La mise en évidence d'une inflammation systémique

Le stockage excessif et anormal de masse grasse retrouvé au cours de l'obésité conduit à une **inflammation chronique dite de bas bruit** liée à la fonction endocrine exercée par le tissu adipeux. En 1993, Hotamisligil *et al*[3] ont montré une augmentation de la cytokine pro-inflammatoire TNF-α dans le tissu adipeux blanc de femmes obèses comparé au tissu adipeux blanc de femmes normo- pondérées, ainsi qu'une augmentation des sécrétions pro-inflammatoires de TNF-α issues d'explants de leurs tissus adipeux **(Figure 14)**. Il a été montré que lors de l'obésité, le tissu adipeux blanc viscéral est plus inflammatoire que le tissu adipeux sous cutané qui joue plutôt un rôle de protection[170]. En effet, chez l'individu en situtation d'obésité une augmentation de l'inflammation, mise en évidence par la mesure plasmatique de la CRP (protéine C réactive), de l'IL-6 et du TNF-α est corrélée avec l'adiposité viscérale des sujets[171,163].

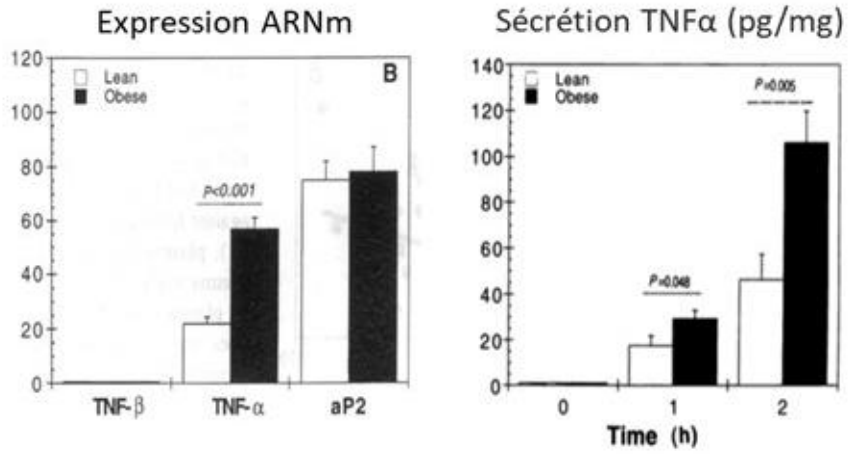


Figure 14 : Inflammation du tissu adipeux de l'individu en situation d'obésité. Expression ARNm de TNF-α dans le tissu adipeux blanc de femmes obèses et minces. Sécrétion de TNF-α par des explants de tissus adipeux de femmes obèses et minces.

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* 259, 87–91 (1993).

Les changements de sécrétions adipocytaires vont aussi impacter leurs sécrétions hormonales. En effet, au cours de l'obésité une diminution de la sécrétion d'adiponectine, responsable de la régulation du métabolisme glucidique et lipidique, ainsi qu'une augmentation de la sécrétion de leptine[172,173] responsable d'une dérégulation de la signalisation liée au tissu adipeux.

2. Les cellules immunes impliquées

Au sein du tissu adipeux un remodelage des cellules immunes telles que les macrophages résidents du tissu adipeux va avoir lieu. En effet, des modifications transcriptionnelles et métaboliques des macrophages résidents vont conduire à l'expression d'un profil pro-inflammatoire chargé de l'internalisation et la lipolyse des lipides[174,175]. De plus, l'hypertrophie adipocytaire associée à l'obésité va conduire à une hypoxie au cœur du tissu qui ne recevra plus les apports en oxygène nécessaires et sera donc responsable de la sécrétion d'HIF-1α (*hypoxia inductible factor 1α*)[176]. Les signaux autocrines, paracrines et endocrines associés vont conduire à l'infiltration de monocytes infiltrants qui une fois dans le tissu adipeux vont se différencier en macrophages pro-inflammatoires en réponse à l'environnement[177]. En effet, la production de chimiokines tel que CCL2 (ou MCP-1) par les adipocytes hypertrophiques va conduire au recrutment des monocytes circulants portant le recepteur CCR2[178]. Ces macrophages, dans le tissu adipeux, vont se structurer sous forme de « *crown-like structure* » entourant les adipocytes nécrotiques, eux aussi responsables de la sécrétion de molécules pro-inflammatoires telles que le TNF-α et l'IL-6[179]. Ces macrophages vont alors phagocytes les lipides et permettent l'élimination des adipocytes nécrotiques[180,144]. Ainsi, les macrophages sont les principales cellules immunes retrouvées au niveau du tissu adipeux d'un individu en situation d'obésité avec un ratio pro-inflammatoire supérieur au pro-résolutif[181]. En parallèle, au cours de l'obésité, on assiste à une infiltration de lymphocytes TCD8 et TCD4 dans le tissu [182]. Les Lymphocytes TCD8 sont connus pour jouer un rôle essentiel dans l'inflammation au sein de ce tissu. Ils sont recrutés précocement au cours de l'obésité et participent, par la suite, au recrutement des macrophages et à leur activation vers un phénotype pro-inflammatoires[183]. Les lymphocytes TCD4 sont eux divisés en Th2 ayant plutôt un rôle

anti-inflammatoire et en Th1 qui vont, par leur profil pro-inflammatoire, participer à son exacerbation. Ainsi, au cours de l'obésité, on assiste à une augmentation des LT Th1 alors que les Th2 restent constants[184]. Enfin, les lymphocytes B sont également retrouvés en plus grande quantité au sein du tissu adipeux de l'individu en obésité et ce de manière précoce, après quelques semaines de régime gras. Ces lymphocytes B vont participer à l'activation des LTs et à leur action pro-inflammatoire[185]. Cette augmentation de l'inflammation locale va conduire à une inflammation systémique.

Le rôle du tissu adipeux dans l'installation de cette inflammation chronique de bas bruit est confirmé par la réversion de cette inflammation lorsque le poids des patients diminue. En effet, que ce soit par des approches nutritionnelles, d'exercice physique ou de chirurgie bariatrique, une perte de poids est associée à une réduction de la masse de tissu adipeux et de marqueurs de l'inflammation tels que la CRP, le TNF-α et l'IL-6 ou encore la leptine (revue par Forsythe *et al* [186]).

L'obésité

- **L'obésité est un problème de santé publique majeur en constante augmentation.**
- **Le tissu adipeux blanc est un acteur majeur de l'obésité au cours de laquelle il va subir un remodelage fonctionnel et cellulaire conduisant à un état inflammatoire chronique de bas bruit.**
- **L'obésité a des répercussions au niveau systémique et représente un facteur de risque de maladies métaboliques et cardiovasculaires, du développement de certains cancers et d'altération des fonctions cognitives.**

Partie IV :

L'obésité : un facteur de risque pour le trouble cognitif post-opératoire ?

A. L'obésité : acteur de la neuroinflammation

L'obésité est associée à certains troubles neurologiques tels que la maladie d'Alzheimer ou les démences[5,187]. La question du rôle de l'inflammation bas bruit associée à l'obésité dans le développement de ces troubles cognitifs se pose **(Figure 15)**.

Chez l'homme, l'obésité, en particulier viscérale, est associée à des altérations du volume cérébral[188] et la diminution de ce volume est principalement due à une perte de densité au niveau de la substance grise[189]. De même, un volume de l'hippocampe réduit a été mis en évidence chez les patients présentant une obésité et diabétique de type 2. Cette diminution de volume de l'hippocampe est alors associée à des troubles des fonctions mnésiques sans altération des autres capacités cognitives. L'étude de l'effet du syndrome métabolique associé à une obésité à l'adolescence signe également une corrélation entre le trouble métabolique et la diminution du volume de l'hippocampe associée à un trouble cognitif[190].

1. *Les aires cérébrales impactées par la neuroinflammation chez l'individu en situation d'obésité*

La première zone cérébrale identifiée comme exprimant une réponse inflammatoire au cours de l'obésité est l'**hypothalamus**. Il s'agit de la zone cérébrale chargée du contrôle de la consommation alimentaire et de la dépense énergétique *via* la leptine et l'insuline[191]. La consommation anormale et excessive de graisses et notamment d'acides gras saturés conduit à une résistance à l'insuline et à une inflammation systémique générant une réponse inflammatoire centrale au niveau de l'hypothalamus[192]. De ce fait, des signaux de dangers sont perçus par les cellules hypothalamiques *via* des PRR tels que le TLR4 activant les voies de NF-κB et JNK, qui jouent un rôle dans la neuroinflammation induite par les lipides[193]. De plus, une augmentation des marqueurs de l'inflammation tels que l'IL-6 et le TNF-α au niveau central est observée plus précocement qu'au niveau d'organes clés du métabolisme tels que le foie et le tissu adipeux. Ce phénomène d'inflammation hypothalamique précoce semble cependant transitoire avec une mise en place de phénomènes anti-inflammatoires après plusieurs semaines de régime riche en lipide[194].

Cependant, l'hypothalamus n'est pas la seule région cérébrale affectée par l'obésité et la consommation excessive de lipides. En effet, l'**hippocampe**, région chargée de la cognition et de la mémoire (cf. Partie I), est également affectée par la neuroinflammation liée à l'obésité. Le modèle de souris db/db (souris rendues hyperphagiques par mutation du récepteur de la leptine) présente une augmentation de l'inflammation et notamment de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α et IL-6 au niveau de l'hippocampe[195]. Cette neuroinflammation passe notamment par une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique constatée par la diminution de l'expression des protéines des jonctions serrées et l'augmentation de la perméabilité par la mesure du sodium fluorescent retrouvé au niveau de l'hippocampe [196]. De façon intéressante, cette inflammation centrale est reversée par la pratique d'un exercice physique et/ou par une perte de poids des animaux montrant le rôle potentiel de l'obésité et de la réduction du tissu adipeux dans les phénomènes observés[197].

2. *Les mécanismes clés de la neuroinflammation chez l'individu en situation d'obésité*

Tout comme dans un contexte de TCPO, des cellules centrales jouent un rôle majeur dans cette neuroinflammation. Il s'agit dans un premier temps des cellules de la microglie et des astrocytes puis, dans un second temps, des macrophages dérivés des monocytes de la moelle osseuse.

L'étude de l'effet d'un régime riche en gras chez la souris met en évidence qu'il est associé à un phénomène de **gliose** avec une prolifération des cellules de la microglie et des astrocytes responsables d'altérations neuronales et d'une baisse des performances cognitives[198]. En effet, l'inflammation produite par la consommation d'acides gras saturés conduit à l'activation de la microglie, elle même responsable de la neuroinflammation[199]. Les cellules de la microglie possèdent des récepteurs reconnaissant les signaux de dangers, les TLRs et notamment le TLR4, leur permettant d'activer les cascades de signalisation du NF-κB. En réponse à un régime riche en acides gras saturés, l'activation de la microglie et de la voie du NF-κB conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires ont ainsi été mis en évidence *in vitro*[200].

De plus, lorsque l'exposition au régime riche en lipides persiste, on observe une migration des **macrophages dérivés de la moelle osseuse** vers l'hypothalamus qui est dépendante de l'activation de la microglie[201]. En effet, ces monocytes dérivés de la moelle osseuse, en traversant la barrière hémato-encéphalique, vont se différencier au niveau central en macrophages venant suppléer la microglie. Après une semaine de régime HFD, on note une augmentation de l'expression de gènes de l'inflammation et de protéines dans l'hypothalamus telles que le TNF-α, l'IL1-β, et l'IL-6 ainsi que la chimiokine MCP-1 impliquée dans la voie MCP1-CCR2 et la migration des monocytes dans le cerveau. Ainsi, il a été montré que cette migration de monocytes dérivés de la moelle osseuse passe par l'axe fractalkine (CX3CL1) et son récepteur (CX3CL1R) .

B. L’obésité : Vers le développement d’altérations cognitives

Le phénomène de neuroinflammation liée à l’obésité est, par la suite, responsable d’altérations des capacités cognitives, que ce soit dans un contexte de pathologie déjàexistante comme les démences telles que la maladie d’Alzheimer, ou dans un contexte sans terrain de pathologie neurologique préexistant.

1. Liens entre obésité et altérations cognitives chez l’animal

Au niveau des modèles animaux, l’étude de pathologies neurologiques préexistantes telles que la maladie d’Alzheimer, signe un rôle de l’obésité dans l’exacerbation des atteintes observées. En effet, l’utilisation d’un modèle murin de maladie d’Alzheimer a mis en évidence que l’association d’un âge avancé et d’une obésité induit une altération exacerbée de la BHE, une augmentation de la neuroinflammation et du stress oxydant[203].

Cependant, l’obésité joue également un rôle chez des animaux sans troubles neurologiques préexistants. En effet, les premiers modèles étudiés ont été des modèles de rats mis en régime riches en sucres ou lipides altérant les fonctions métaboliques. Ces modèles de rats dont l’obésité a été induite par un régime riche en saccharose, ont montré une altération des fonctions cognitives au cours du test aversif de la Piscine de Morris avec notamment des capacités d’apprentissage et de rappel de la mémoire à long terme altérées . De plus, l’analyse des fonctions cognitives de rats mis en régime riche en lipides saturés et en saccharose montre des altérations des voies de la neurogénèse (BDNF) et de la plasticité neuronale ainsi qu’une diminution du poids de l’hippocampe[205]. L’étude de l’effet d’un régime riche en lipides chez la souris sur les capacités mnésiques, testées par le test de localisation d’objet, montre une incidence sur ces dernières[206]. Ainsi, il semblerait qu’un régime altéré qu’il soit riche en lipides ou riche en sucre, comme les régimes alimentaires des sociétés

modernes (*western diet*), conduise à des altérations cognitives chez la souris *via* l'activation des cellules de la microglie et la neuroinflammation[207]. Ces effets sont toutefois réversibles suite à un exercice physique. Ceci montre que les désordres alimentaires sont bien responsables de l'altération des fonctions cognitives et que la perte de poids permet de restaurer les fonctions cognitives chez des souris obèses en passant par une amélioration de la sensibilité à l'insuline et ainsi de la neuroplasticité[208]. De façon très intéressante, lorsque la voie de l'inflammation du tissu adipeux viscéral est inhibée dans un modèle de déficience génique des acteurs de l'inflammasome (souris KO-NLRP3), on observe une absence de perte des capacités cognitives d'animaux mis en régime riche en lipides[209]. Tout ceci signe un rôle capital de l'inflammation chronique de bas bruit du tissu adipeux dans le développement des altérations de la cognition.

2. Lien entre obésité et altérations cognitives chez l'homme

En parallèle de ces études chez l'animal, l'analyse des capacités cognitives chez les patients présentant une obésité a également été réalisée. L'étude de la corrélation entre obésité et l'inflammation systémique a permis de conclure que l'obésité représentait un facteur de risque de développement de démences[187]. De même, le suivi de cohortessur 27 ans permet de montrer que l'obésité à l'âge adulte est un facteur de risque de développer une démence au cours du vieillissement, avec une augmentation de près de 70%[6]. Le lien entre obésité et maladies neurodégénératives a notamment été établi dans la démence majoritairement représentée dans la population, la maladie d'Alzheimer. En effet, un surpoids à l'âge de 70 ans est lié au développement de la maladie d'Alzheimer dans la décennie suivante[5]. Les tests de rappel de mots et desfonctions exécutives ou les tests de substitution de symboles numériques mettent en

évidence un lien entre obésité et altération des performances cognitives chez des patients ne présentant aucune pathologie neurologique connue[210]. De plus, le rôle de l'obésité dans ces altérations cognitives est confirmé par leur réversibilité au cours

d'une perte de poids. En effet, l'étude des fonctions cognitives montre une amélioration de la mémoire et des fonctions exécutives 12 et 36 mois après la réalisation d'une chirurgie bariatrique s'accompagnant donc d'une importante perte de poids[211,212]. Ces données confirment bien un rôle basal de l'obésité et de la neuroinflammation induite dans le développement d'altérations cognitives.

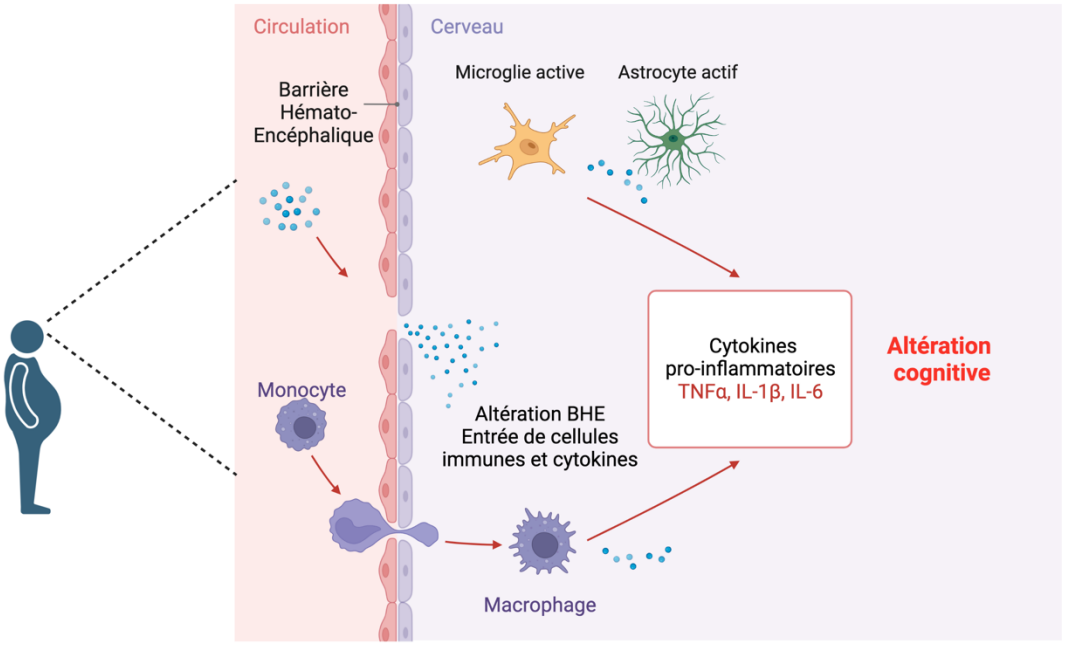


Figure 15 : Obésité, inflammation et cerveau.
L'inflammation systémique produite au cours de l'obésité conduit à une neuroinflammation liée à l'altération de la barrière hémato-encéphalique. Cette neuroinflammation a lieu dans un premier temps *via* l'activation des cellules de la microglie et des astrocytes puis dans un second temps *via* les monocytes dérivés de la moelle osseuse (BMDM). Le résultat de ces mécanismes conduit à une altération des fonctions cérébrales et ainsi des troubles cognitifs.

C. L’obésité : potentialisation du trouble cognitif post-opératoire ?

L’obésité et le trouble cognitif post-opératoire présentent donc un facteur commun, l’inflammation. Que ce soit l’inflammation chronique de bas bruit retrouvée en contexte d’obésité ou l’inflammation aigue survenant après la chirurgie, dans les deux cas, si cette inflammation systémique est mal contrôlée, elle peut aboutir à une inflammation centrale et à un déclin cognitif. De ce fait, l’étude d’un lien potentiel entre obésité et TCPO semble pertinente. Cependant, malgré cet intérêt en clinique, ce lien reste à ce jour peu étudié.

1. Quels sont les risques associés à la chirurgie du patient en situtation d’obésité ?

Le patient souffrant d’obésité présente un risque de complications peropératoires plus important que le patient normo-pondéré. En effet, les comorbidités associées à l’obésité doivent être prises en comptes en fonction du type de chirurgie. On retrouve notamment :

- Un risque respiratoire lié à une capacité pulmonaire diminuée due à une pression abdominale augmentée[213].
- Un risque cardiovasculaire avec des risque d’arythmie[214] et de thrombose[215].
- Un risque métabolique en lien avec le type d’obésité, les obésités viscérales présentent un risque plus élevé[216] de même pour les patients présentant du diabète[217].
- Un risque lié à l’anesthésie et l’analgésie, certaines molécules ayant une durée d’action prolongée ou des effets indésirables au niveau respiratoire.

2. *Quelles sont les preuves d'un lien potentiel entre TCPO et obésité ?*

Les premières études menées chez l'homme ont mis en évidence un lien entre le syndrome métabolique et la survenue de troubles cognitifs survenant 1 mois après une chirurgie cardiaque[218] ou une chirurgie non cardiaque[219]. Sur l'animal, peu d'études ont été réalisées mais elles vont également dans le sens d'une altération des capacités cognitives plus intense lorsque les animaux développent un syndrome métabolique. En effet, la réalisation d'une chirurgie tibiale chez des rats présentant un syndrome métabolique, entraine une altération de la résolution de l'inflammation associée à une détérioration des capacités cognitives[220,221]. Le rôle du syndrome métabolique a été confirmé par la réalisation d'un exercice physique répété en préopératoire permettant de restaurer des fonctions métaboliques normales. La pratique de l'exercice a permis une amélioration des troubles cognitifs après la chirurgie chez des rats qui présentaient un syndrome métabolique. Cette restauration des fonctions cognitives est en lien avec une diminution de la neuroinflammation[222].

De ce fait, la compréhension des facteurs du syndrome métabolique responsables de l'exacerbation du trouble cognitif et donc de l'obésité s'est posée. En 2016, Feinkohl *et al*[223] ont publié une méta-analyse portant sur l'étude de l'incidence du TCPO chez les personnes âgées souffrant d'obésité. Cependant, le résultat de cette étude, qui ne rassemble que 6 publications, n'a pas mis en évidence de réelle augmentation du TCPO dans cette population par rapport à des patients âgés normo-pondérés. Les auteurs insistent alors sur le manque de données comparables et d'expérimentations animales menées. En effet, ces études, trop hétérogènes en termes de stratification des patients et mesures métaboliques et cognitives, manquent de puissance. Ainsi, en 2019, une étude sur un modèle de souris en régime riche en lipides a mis en évidence une exacerbation des altérations cognitives chez les animaux obèses après une chirurgie comparée à des groupes animaux de poids normal[224]. De même, l'étude du rôle de la microglie dans le TCPO montre une augmentation de son activation chez les souris en régime gras associée à un déclin cognitif tous deux réversibles suite à l'inhibition de l'activation de la microglie par un inhibiteur du récepteur de CSF1

(*macrophage colony-stimulating factor receptor*) qui est nécessaire à la survie et à la prolifération des cellules de la microglie, le PLX5622 [82]. Des études plus poussées sur des modèles animaux permettant de mieux appréhender le rôle de l'obésité et les mécanismes associés dans le développement du trouble cognitif post-opératoire sont donc nécessaires.

Le TCPO chez l'individu en situation d'obésité

- **Un déclin cognitif et l'incidence de maladies neurodégénératives sont associés à l'obésité**
- **Plusieurs facteurs sont en prendre en compte au cours de la chirurgie de l'individu souffrant d'obésité touchant les sphères respiratoires, métaboliques et cardiovasculaires**
- **Plusieurs évidences semblent tendre vers une exacerbation du TCPO chez les patients en situation d'obésité mais à ce jour le manque de donnée ne permettent pas de conclure et de comprendre les mécanismes impliqués.**

❖

RESULTATS EXPERIMENTAUX

❖

Objectifs du doctorat

Le cerveau est un acteur central de l'organisme permettant l'interaction avec l'environnement grâce notamment à la mémoire. La mémoire peut être altérée de manière physiologique ou au cours de pathologies telles que le trouble cognitif post-opératoire (TCPO). Le TCPO, entrainant une morbi-mortalité augmentée, reste mal caractérisé. Majoritairement réversible, il peut persister et basculer dans des démences profondes irréversibles de type maladie d'Alzheimer. Aucune thérapie curative ou préventive n'est à ce jour validée et utilisée, rendant nécessaire la recherche de stratégies permettant de cibler les populations à risque. L'hypothèse d'apparition du TCPO pointe l'inflammation comme facteur clé : l'inflammation systémique mal contrôlée conduit à une neuroinflammation et à des altérations centrales. De ce fait, une inflammation préexistante comme celle retrouvée au cours de l'obésité présenterait un risque de développer un TCPO. De plus, l'obésité est associée à des altérations centrales : volume du cerveau réduit, neuroinflammation et déclin cognitif. Face au constat de ce potentiel lien entre TCPO et obésité passant par des phénomènes inflammatoires non contrôlés, **mon travail a consisté à la mise en évidence de ce lien chez l'homme, chez l'animal, mais également à la compréhension des acteurs mis en jeu et notamment le rôle du tissu adipeux blanc.**

1. Évaluer l'apparition du TCPO dans une cohorte humaine

Pour cela, nous avons mis en place une cohorte prospective afin de suivre les patients au cours de chirurgies cardiaques ou orthopédiques et d'évaluer la survenue du TCPO chez les patients atteints d'obésité (Figure 1). Cette étude a été menée au CHU de Toulouse (OCDOTA-NCT04907565) avec l'aide du Dr. François Labaste et de deux stagiaires de master 2 internes en anesthésie réanimation, Vincent Pey et Raphaëlle Billerach et a débuté en octobre 2021 suite à la validation par le Comité de Protection des Personnes. Les patients ont été inclus suite à l'obtention de leur consentement en tenant compte de l'âge, supérieur à 60 ans, de leur état cognitif, score MMSE > 20/30, et l'absence de pathologie neurologique. Les patients inclus

normo-pondérés et souffrant d'obésité ont été évalués par le personnel hospitalier en pré et post-opératoire afin d'identifier l'apparition d'une dysfonction cognitive post-opératoire. Ainsi, l'évaluation de la survenue d'un délirium a été faite *via* le test CAM (*Confusion Assessment Method*) qui est réalisé quotidiennement pendant les 5 jours suivant la chirurgie. De plus, le test MMSE (*Mini Mental State Examination)* a été réalisé pour l'évaluation des dysfonctions cognitives à l'entrée du patient dans le service, puis 5 jours après la chirurgie. Enfin, les patients opérés en chirurgie orthopédique quittant le service seulement deux à trois jours après la chirurgie, un autre score a été utilisé : le TICS (*Telephone Interview for Cognitive Status*) qui permet l'évaluation des dysfonctions cognitives par téléphone.

2. Évaluer l'apparition du TCPO dans un modèle murin

En parallèle, une cohorte murine associant un modèle d'obésité induit par régime riche en lipide (HighFat Diet 60%) à un modèle de TCPO induit par fracture fermée du tibia, tous deux développés dans l'équipe, ont été choisis et mis en place chez la souris. L'étude du comportement, et notamment des capacités mnésiques, a ainsi été réalisé pour suivre la mémoire hippocampo-dépendante des animaux. Afin de mettre en place les tests cognitifs les plus appropriés et valider l'apparition du TCPO, nous avons mis en place une collaboration avec le Dr.Lionel Dahan et le Dr.Cédrick Florian, chercheurs en cognition animale au Centre de Biologie Intégrative de Toulouse qui nous ont formé à leur réalisation. Ainsi, trois tests de comportement ont été utilisés : le conditionnement par la peur, l'interaction sociale, la localisation d'objet (Figure 2). L'étude comportementale a été complétée par la mesure au niveau cellulaire de l'expression d'un marqueur de neurones, NeuN, et les mesures moléculaires des acteurs clés de la plasticité synaptique et de la neurogénèse tels que BDNF et PSA-Ncam. L'objectif étant de corréler les performances cognitives des animaux à ces marqueurs (Figure 3).

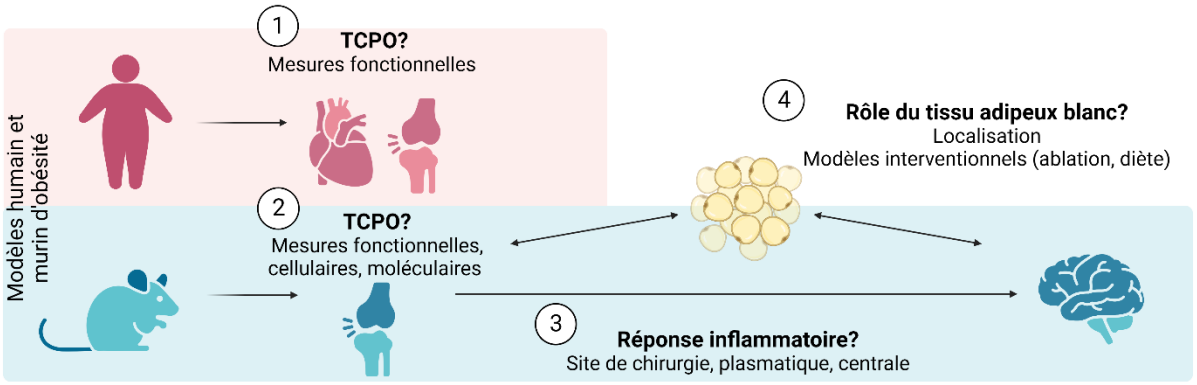
3. Évaluer le rôle du processus inflammatoire

Le contrôle du processus inflammatoire est un évènement clé dans la genèse

du TCPO (Figure 4). Afin de valider le rôle décisif de ce processus dans notre modèle de souris obèses fracturées, un traitement préventif au kétoprofène, anti-inflammatoire non stéroïdien, a été réalisé chez les animaux. De plus, la mesure de la réponse inflammatoire au niveau central et périphérique a permis de comparer l'état inflammatoire post-opératoire des souris obèses et normo pondérées et de comprendre les mécanismes conduisant à l'altération des fonctions cognitives. Au niveau central, l'état d'activation des cellules de la microglie et des astrocytes, ainsi que l'intégrité de la BHE, a permis d'étudier la réponse suivant l'état nutritionnel des animaux. Au niveau périphérique, la réponse inflammatoire au site de chirurgie et au niveau plasmatique a été étudiée.

4. Évaluer le rôle du tissu adipeux blanc et déterminer les moyens de prévenir les effets observés

Parmi les acteurs de l'obésité pouvant jouer un rôle dans le TCPO, nos études ont porté sur le rôle du tissu adipeux blanc de l'individu en situation d'obésité. Pour cela trois tissus adipeux blancs ont été étudiés au niveau macroscopique et microscopique : le tissu adipeux viscéral, le tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral, le tissu adipeux sous-cutané controlatéral (Figure 5). L'étude des populations cellulaires immunes de la fraction stroma vasculaire et de l'expression génique de cytokines inflammatoires met en évidence un rôle local de la chirurgie avec l'implication du tissu adipeux le plus proche du site de chirurgie. Afin de confirmer le rôle fondamental de ce dépôt adipeux dans le développement du TCPO de la souris obèse, une ablation chirurgicale a été pratiquée en amont de la fracture et l'étude du comportement a été réalisée chez ces animaux (Figure 5). Enfin, l'étude d'une stratégie interventionnelle nutritionnelle (restriction calorique) permettant de prévenir l'obésité a été réalisée et les fonctions cognitives ont été suivies. Pour cela, après 2 mois de mise en régime gras et le développement d'une obésité, les animaux ont été mis en régime normal pendant 1 mois (Figure 6).


1
TCPO?
Mesures fonctionnelles
4
Rôle du tissu adipeux blanc?
Localisation
Modèles interventionnels (ablation, diète)
Modèles humain et murin d'obésité
2
TCPO?
Mesures fonctionnelles, cellulaires, moléculaires
3
Réponse inflammatoire?
Site de chirurgie, plasmatique, centrale

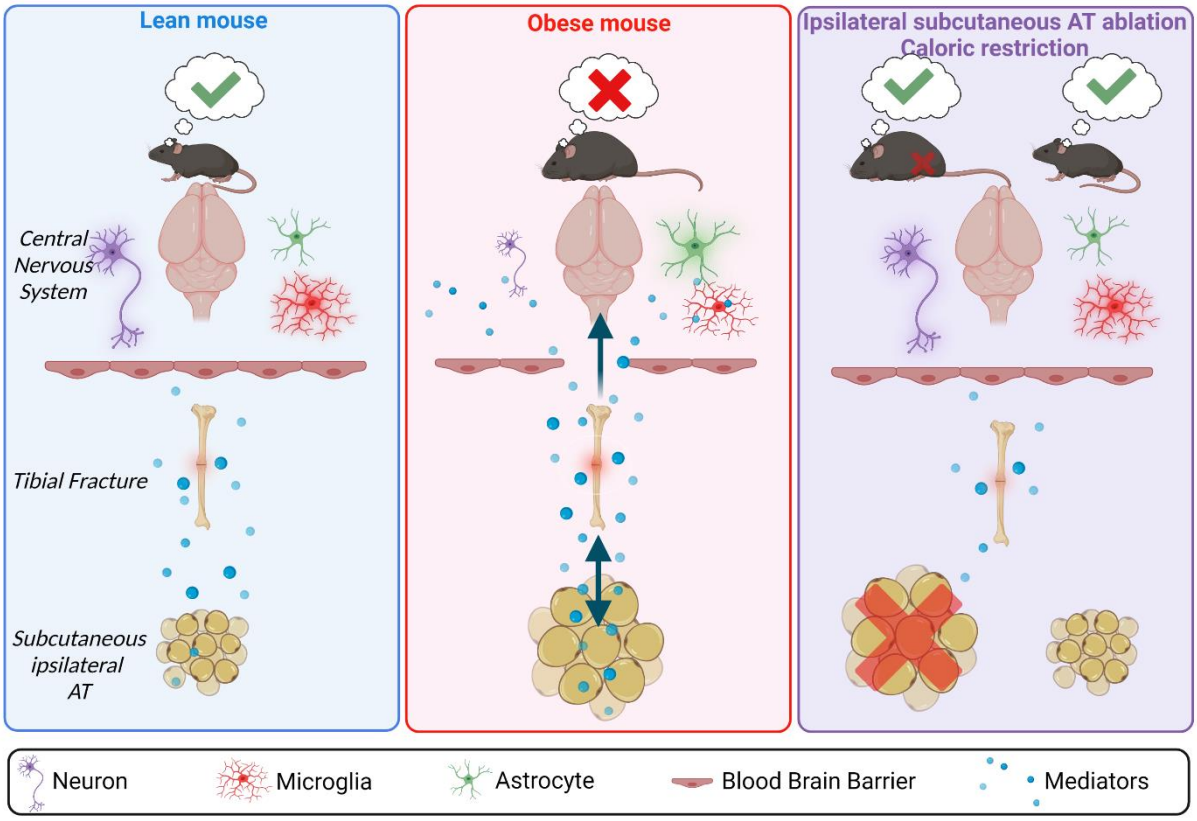
Article

Obesity drives post-operative cognitive disorder development through adipose tissue-dependent uncontrolled inflammation.

Clémence Tropis[1], Marie Sallese[1], Alizée Dortignac[1], Fabrice Férré[2], Vincent Pey[2], Raphaëlle Billerach[2], Ophélie Peireira[1], Sophie Le-Gonnidec[1], François Labaste[1,2], Vincent Minville[1,2] and Cédric Dray[1]*

1 Institut Restore, Team Metabolink, 4bis avenue Hubert Curien Toulouse 31100 Cedex – France.
2 Hôpitaux de Toulouse, Université Paul Sabatier Toulouse III – France.

*Correspondance cedric.dray@inserm.fr



Abstract:

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is characterized by a deficit in attention, concentration, executive functions, perception, learning, and memory arising just after surgery. Usually reversible after few weeks or months, it can persist and lead to major central dysfunction associated with dementia. POCD has an impact on patient health, quality of life, but also on healthcare cost. Thus, an unmet need to understand the mechanisms involved in POCD development is rising to develop preventive or curative therapeutics. Aging and invasive surgeries are known risk factors of POCD development. Indeed, surgery induces major variations in systemic inflammation pathways. Thus, pre-existing inflammatory pathologies could represent a high-risk factor enhancing POCD inflammation and cognitive damages. In the last decades, obesity has been linked with alterations of brain structures and functions. Moreover, obesity-associated chronic low-grade inflammation is involved in brain dysfunction occurring in POCD after surgery. To definitively validate the obesity-POCD relationship, we designed a prospective human cohort of patients followed during cardiac or orthopaedic surgeries (ODCOTA, NTC04907565). Moreover, we developed a diet-induced murine model of obesity induced by a high fat diet coupled with a cognitive damage model induced by tibial fracture surgery. Both cohorts exhibited obesity-related cognitive surgery-induced altered course at the functional level. In obese mice, major role of the inflammatory process was confirmed as the use of an anti-inflammatory drug prevented POCD development in obese mice. Mechanistically, exacerbated central inflammatory cells activation, the increase of blood brain barrier permeability and the uncontrolled systemic inflammatory increase could explain these damages. Furthermore, subcutaneous adipose tissue localized close to the site of surgery plays a key role in this alteration. Interestingly, its ablation in obese mice prevented the occurrence of altered cognitive functions. Moreover, obese mice adiposity reduction through diet control based on caloric restriction also prevented POCD occurrence. This result clearly indicates the crucial role of adipose tissue in obesity-associated POCD set-up and development. Then, understanding adipose tissue role in POCD uncontrolled inflammation could accentuate health recommendations and therapeutic strategies to reduce hospital negative care course. Indeed, innovative preventive/curative strategies regarding obese patients' inflammatory state could prevent POCD occurrence.

Keywords: obesity - surgery - adipose tissue - memory - hippocampus - inflammation

Introduction:

Obesity constantly impacts our societies and progressively becomes one of the major public health concerns not only by the directly-associated metabolic disorders[1,2] but also because of a rise in various comorbidities and complications such as cardiovascular diseases[3], cancer[4] and brain alterations[5]. Recent studies demonstrated that obesity could be associated with cognitive impairments in both rodent[6] and humans[7,8] associated with a reduction in brain volume. Of note, a particularly deleterious impact of obesity has been remarked on the hippocampus, the so-called brain structure supporting cognition and memory[9,10]. Among the underlining proposed mechanisms, changes in cellular and endocrine functions observed with excessive adipose tissue development lead to a systemic low-grade inflammation[11,12] and potentially acts as a key player of obesity-associated blood brain barrier alteration[13,14], microglial cells activation[15], and neuroinflammation[16] related with cognitive pathways alterations[17,18].

Surgery is associated with neurocognitive disorders (NCD) including delirium and postoperative disorders (POCD)[19]. If the surgery-induced delirium is a short-term alteration of conscience that can be rapidly reversed (from hours to few days), POCD could be a persistent trouble exhibiting alteration of learning, memory, attention, and executive functions potentially leading to dementia such as Alzheimer disease[20]. Poorly characterized and only diagnosed by the comparison of pre- and post-surgery cognitive performances, POCD has been linked with advanced age[21,22] , invasiveness of surgery[23] and low preoperative cognitive reserve[24,25,26]. POCD-identified main causes reside in an uncontrolled inflammation after surgery[27,28,29] leading to blood brain barrier alteration and microglia overactivation[30,31] and consequently neuronal alteration[32,33]. Taken together, all these observations suggest that obesity-related low-grade inflammation could represent a new risk factor of POCD potentially mediated by adipose tissue modifications. Thus, better deciphering and targeting the role of adipose tissue in obese-associated POCD may represent an innovative and original preventive and/or therapeutic strategy.

Herein, we demonstrated for the first time that obesity is directly associated with the development of POCD in human, potentially linked to the inflammatory status of adipose tissue. Furthermore, in obese mice submitted to surgery, inflammation triggers specific functional declines associated with neuron altered activation and transmission

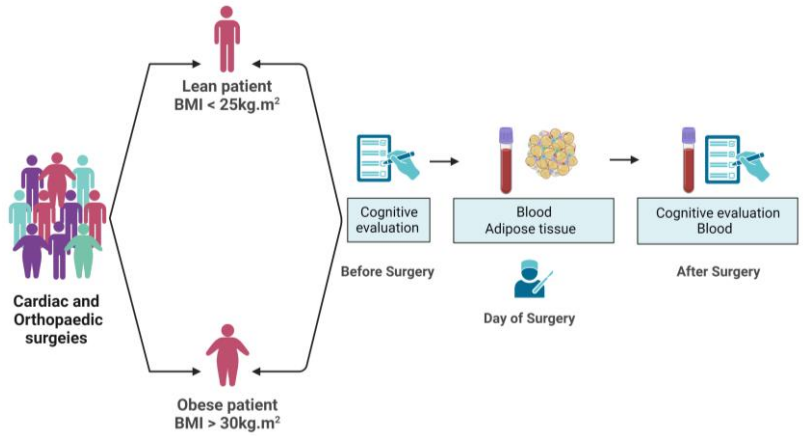
of information. These damages are mediated by an obesity-induced increase of blood brain barrier permeability and an uncontrolled activation of glial cells. Interestingly, our results strongly suggest that subcutaneous adipose tissue localized close to the site of surgery is crucial for the onset of POCD in obese mice. In this context, reversing obesity features by a nutritional approach considerably reduced the incidence of POCD in mice, paving the road for a preventive strategy potentially transposable to humans.

Results

Obesity is associated with surgery-induced cognitive alterations in human.

Metadata analysis of the relationship between obesity (BMI>30kg/m^2) and POCD did not provide a clear link between obesity and surgery-induced dysfunction[34]. This could be attributed to the lack of homogeneity in patients' criteria of inclusion and study design. To determine whether obesity is responsible for postoperative cognitive disorder, we designed a human cohort of obese individuals submitted to cardiac or orthopaedic surgery. Obesity was characterized by a BMI>30kg/m^2 and patients with preoperative cognitive pathologies or MMSE altered scores (<20/30) were excluded (see Material and Methods). Cognitive functions of lean and obese individuals were pre- and post-operatively assessed by cognitive tests and biological sampling **(Figure 1A)**. Cognitive assessment was performed by delirium measure with the Confusion Assessment Method (CAM) and Mini Mental State Examination (MMSE) which can be performed on phone and is then called TICS (Telephone Interview for Cognitive Status). A total of 103 patients were included, 69 patients in cardiac surgery and 34 patients in orthopaedic surgery with a total of 55 lean and 48 obese patients. Obese patients did present increased BMI (lean mean BMI=23 vs obese mean BMI=33 p=0,0002) and obese-associated metabolic alterations such as hypertension (p<0,0001) and diabetes (p<0,009), but the cohort was homogenised in terms of age, sex, and surgery type **(Figure 1B-C)**. Our principal criteria of judgment was the occurrence of postoperative delirium and/or postoperative decrease in cognitive function at MMSE/TICS score. Compared to lean patients, obese patients exhibited a decreased performance (p<0,0007)**.** It appears that this decline is not due to delirium as no difference was found between lean and obese groups(p<0.96) **(Figure 1D).** Moreover, when considered separately, both cardiovascular and orthopaedic cohorts showed postoperative cognitive decline associated with obesity with a negative percentage of evolution of cognitive scores (cardiovascular surgery p<0.02, orthopaedic surgery p<0.03) **(Figure 1E-F).** This result cannot be attributed to preoperative cognitive differences as preoperative MMSE and TICS are not different **(suppl S1A-B).**

A



B

	Total n=103	Lean n=55	Obese n=48	P value
Age year (sd)	71 (6)	70 (6)	72 (7)	0,15
BMI kg/m² (sd)	28 (5)	23 (2)	33 (3)	**<0,0001**
Sex male % (n)	74 (72)	76 (42)	67 (32)	0,17
Diabete % (n)	18 (19)	9 (5)	29 (14)	**0,018**
Hypertension % (n)	54 (56)	38 (21)	73 (35)	**0,0004**
Tobacco % (n)	11 (11)	13 (7)	8 (4)	0,47
Cadiomyopathy %(n)	28 (29)	27 (15)	29 (14)	0,83
Stroke % (n)	9 (9)	9 (5)	8 (4)	0,43
Chronic renal failure % (n)	7 (7)	0 (0)	15 (7)	**0,003**

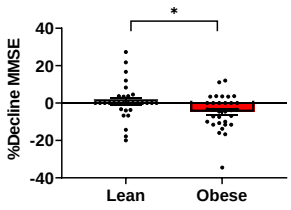
C

	Total n=103	Lean n=55	Obese n=48
Cardiovascular (%)	67(69)	64(35)	71(34)
Orthopaedic (%)	33 (34)	36(20)	29(14)

D

	Total n=103	Lean n=55	Obese n=48	P value
POCD % (n)	43 (44)	27 (15)	60 (29)	**0,0007**
CAM alteration % (n)	17 (17)	16 (9)	17 (8)	0,96
MMSE/TICS decline % (n)	39 (40)	22 (12)	58 (28)	**0,0001**

E



F

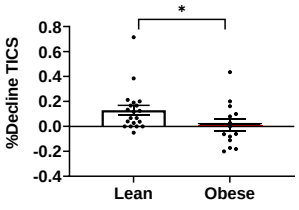


Figure 1. Obesity is associated with surgery-induced cognitive alteration in human.
(A) Experimental design for ODCOTA study. 103 patients were included in cardiac and orthopaedic surgeries and divided into lean and obese groups. Cognitive performances were measured before and after surgeries, blood and adipose tissue were collected.
(B) Patient characteristics table.
(C) Patient repartition according to surgery groups.
(D) %POCD Principal criteria of judgment measured by the occurrence of delirium and/or decrease in MMSE/TICS.
(E) Percentage of decrease in MMSE score in cardiovascular cohort.
(F) Percentage of decrease in TICS score in orthopaedic cohort.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0,0001 analyzed using (B-F) for

descriptive statistics results were expressed as median and 95% CI. The study population was then divided into 2 groups based on patients BMI with lean and obese groups. Patient characteristics were compared using non-parametric tests (Mann-Whitney U test for continuous variables and chi2 test exact test for categorical variables).

High fat diet-induced obesity promotes surgery-mediated cognitive dysfunction in mice.

After 12 weeks of high fat diet (HFD), mice exhibited all the hallmarks of obesity **(suppl S2A-C).** As expected, those phenotypic changes were associated with obesity-induced adipose tissue morphologic and genomic alterations in white adipose tissues[35] **(suppl S2D-G)** and an increase of inflammatory profile[36] **(suppl S2H-I)**. Increased plasma IL-6 was also found in obese animals confirming the low-grade inflammation of obese mice **(suppl S2J).** Moreover, obese mice showed glucose intolerance **(suppl S2K-L)**, increased glycaemia and insulinemia **(suppl S2M-N)**, increased lipids such as free fatty acid, free glycerol, and triglyceride **(suppl S2O-Q)**. Obese and lean animals were submitted to tibial fracture as described by Minville *et al*[37]. Then, different hippocampal-associated memory tests such as the trace fear conditioning test (TFC), the social interaction test (SI) and the object location test (OL) were performed to evaluate cognitive capacities. When achieved before the learning phase, tibial surgery induced hippocampus-dependent memory alterations specifically in obese mice **(Figure 2A-D)**. When performed after the learning phase, surgery promoted alteration of consolidation in both Normal Diet (ND) and HFD groups with a more pronounced effect in obese mice on recall phase **(Figure 2E-F)**. Those hippocampal memory alterations are not driven by pain, locomotor alterations or anxiety exacerbation since these parameters are not particularly altered in obese mice **(suppl S3A-E)**.

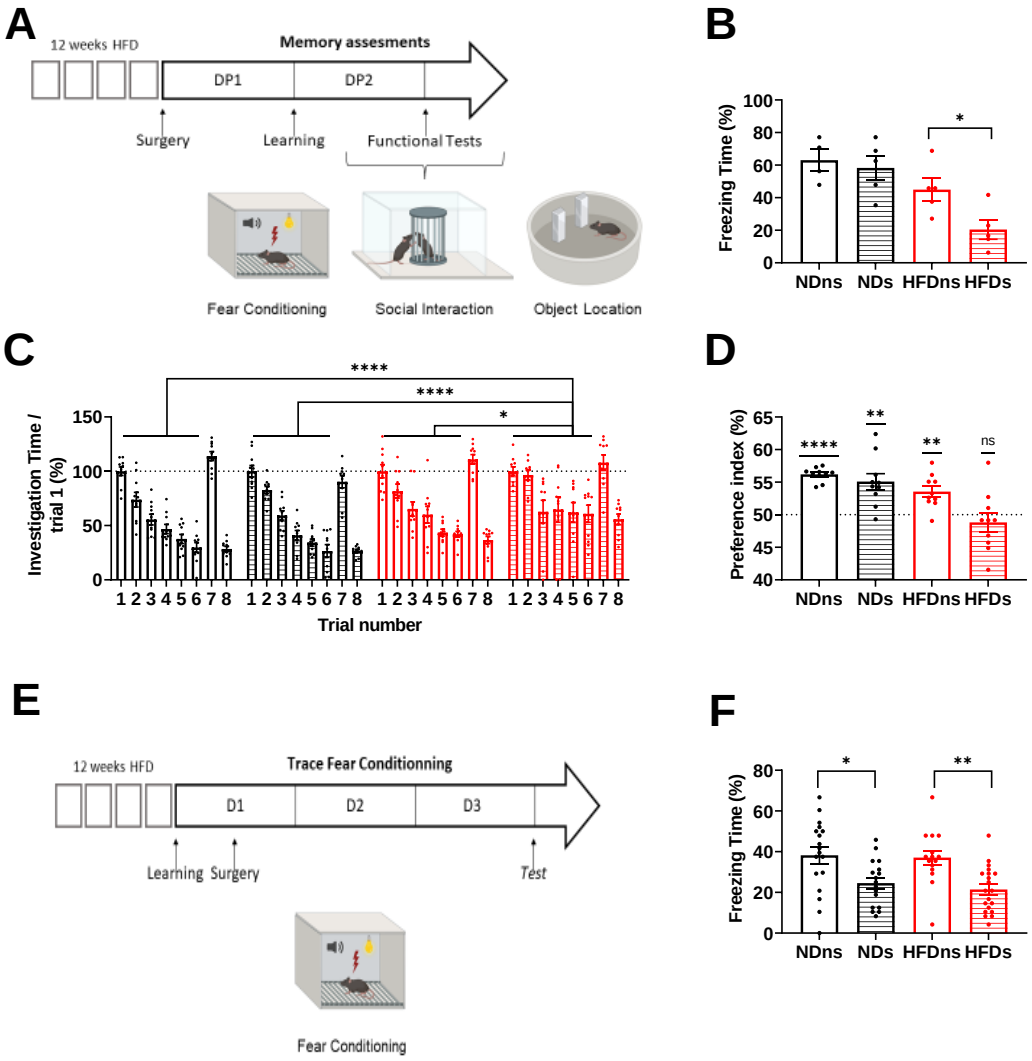


Figure 2. High fat diet-induced obesity promotes surgery-mediated cognitive dysfunction in mice.

(A-D) Experimental design for the fear conditioning, social interaction, and object location test. 24h after surgery tests were performed to evaluate the learning phase. Cognitive capacities expressed by (B) the percentage of freezing time (n=5) (C) the percentage of interaction compared to the first trial (n=10) (D) the percentage of time spent at the displaced object as a preference index (n=10).

(E-F) Experimental design for the fear conditioning test to evaluate the recall phase with surgery performed just after learning. Cognitive capacities expressed by (F) the percentage of freezing time (n=20).

NDns (Normal Diet no surgery) black border, NDs (Normal Diet Surgery) black border and pattern, HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern.

Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0,0001 analyzed using 2-way ANOVA (B, F), 1-way ANOVA (C) T-test compared to 50% (D).

Obesity promotes surgery-induced cognitive dysfunction associated with hippocampus plasticity alterations.

To definitively validate that obesity is tightly associated with hippocampal modifications, neuronal activation and synaptic remodeling were measured after surgery. After tibial fracture, only obese mice exhibited a significant decrease in NeuN (a post-mitotic mature neuronal marker)[38] protein expression **(Figure 3A-D)**. This decrease can be attributed to either neuronal cell death or a loss of antigen reactivity[39] but flow cytometry cells quantification seems to highlight cellular number decrease **(Figure 3E)**. Together with neuron loss, the neuronal activation was evaluated with long term potentiation markers. Long term potentiation (LTP) is the central mechanism leading to synaptic transmission between pre and postsynaptic neurons. LTP relies on postsynaptic gene expression responsible for memory stockage and recall[40]. HFD-fed mice exhibited gene expression alteration of some of these markers such as *creb, arc, bdnf* and *cfos* after surgery; meanwhile there was no alteration in ND-fed mice **(Figure 3F)**. Protein level of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF), a neuronal activation marker involved in synapse modeling, synaptic transmission, memory, and neurogenesis failure is strongly decreased in HFD-fed 12- and 24-hours post-surgery whereas ND-fed animals presented an expected increase of this marker **(Figure 3G-H)**. Finally, surgery also induced PSA-Ncam dependent synaptic remodeling dysfunction in HFD-fed mice. PSA-Ncam is a learning and synapse remodeling marker expressed in early life and lost with aging except in brain areas with neurogenesis functions such as the dentate gyrus localized in the hippocampus[41]. Gene expressions of Ncam and its polysialylation markers are altered in the HFD surgery group **(Figure 3H)**. Histological PSA-Ncam quantification in the dentate gyrus also confirmed this surgery-induced decrease in obese mice meanwhile in the ND surgery group, an increase in PSA-Ncam seems to reflect a correct synapse remodeling and information transmission **(Figure 3I)**. This result is confirmed by flow cytometry experiment **(Figure 3J)**. It is interesting to note that without fracture, HFD-fed mice did not display alteration of all these parameters **(suppl S4A-N)**.

All together, these results clearly indicated that obese mice developed decreased hippocampal dependent memory resilience associated with cognitive decline after tibial fracture.

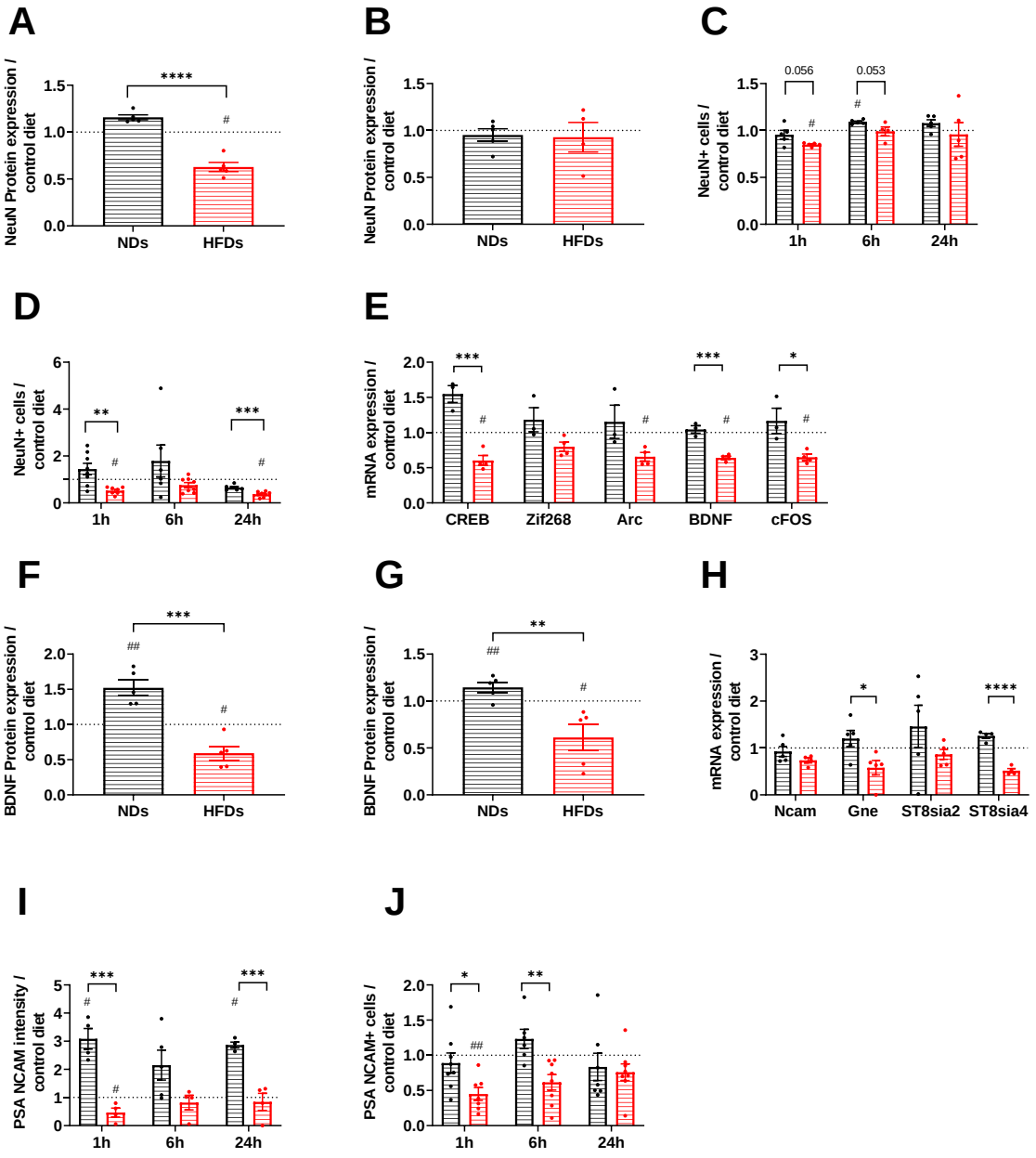


Figure 3. Obesity promotes surgery-induced cognitive dysfunction associated with hippocampus plasticity alterations.

(A-E) NeuN hippocampal expression in surgery groups of each control diet. Protein expression at 12h (A) and 24h (B) (n=5). Immunofluorescence staining of NeuN positive cells (C) (n=5) and flow cytometry gating (D) (n=5) at 1h,6h, 24h.

(E) mRNA levels of long-term potentiation genes in surgery groups of each control diet at 12h (n=5).

(F-G) BDNF hippocampal expression in surgery groups of each control diet. Protein expression at 12h (F) and 24h (G) (n=5).

(H) PSA-Ncam pathway in surgery groups of each control diet. (H) mRNA levels of PSA-Ncam remodeling genes in surgery groups of each control diet at 12h (n=5). Immunofluorescence staining (I) (n=5) and flow cytometry gating (J) (n=5) at 1h,6h, 24h.

NDs (Normal Diet Surgery) black border and pattern, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern.

Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001 analyzed using 2-way ANOVA multiple comparison test (B, F),1-way ANOVA (C), T-test compared to 50% (D), T tests (G-N).

Obesity is associated with a surgery-induced unbalanced inflammatory reaction.

Tibial fracture-induced POCD set up is driven by an unbalanced acute inflammatory process beginning at the injury site and then spreading to the central nervous system through systemic ways. The critical role of inflammation in obese-related POCD development was confirmed by anti-inflammatory ketoprofen perioperative treatment **(Figure 4A and suppl S5A-B)**. Ketoprofen had already been used in POCD of aged rats[42]. Indeed, ketoprofen treatment decreased systemic levels of the pro-inflammatory cytokine IL-6 and increase the anti-inflammatory cytokine CXCL-10 **(suppl S5A-B)** and restores cognitive performances after surgery in obese animals in the object location test **(Figure 4A)**. Interestingly, ketoprofen treatment did not affect obese mice phenotype as their body weight and adipose tissue weight were not impacted by the treatment **(suppl S5C-F)**. Moreover, obese ketoprofen-treated mice displayed NeuN and BDNF increase after surgery confirming cognitive performances results **(suppl S5G-K).** Inflammation implication was also reduced at the site of surgery as obese ketoprofen-treated mice exhibited a decreased gene inflammatory response with TNF-α reduction and IL-10 increase **(suppl S5L)**. All together these data confirmed the importance of uncontrolled inflammatory response in obese mice.

In order to investigate the inflammatory responses occurring after surgery in obese animals, inflammation was assessed at central and peripheral levels. Glial cells such as microglia and astrocytes are involved in this response. Microglial cells play a key role in neuroinflammation as the brain's first line of defense[43]. Their role in both POCD and obesity are largely described. Astrocyte activation known as astrogliosis, is a secondary pathway used when central inflammation is too high and believed to occur after microglial cells priming into pro-inflammatory profile[44,45]. As previously described in literature, HFD alone and surgery in ND mice both induced the activation of microglial cells**.** Unexpectedly, our result demonstrated that HFD and surgery induced a weaker response of microglia cells **(Figure 4B and suppl S6A-B)**. Histological and flow cytometry quantification of respectively IBA1 **(suppl S6C-E)** and CD45low/CD11b **(suppl S6G-H)** positive cells indicated that this decrease was not due to lower cell number. Thus, the resulting hypothesis is that obese mice's microglial cells being already strongly activated cannot be further implicated in the central response.

Moreover, cytometry analysis pointed out that this decrease in microglia activation is associated with the CD206 anti-inflammatory surface marker decreased expression **(Figure 4C)**. This result could reinforce the idea that ND-fed mice present microglia activation with a stronger resolutive response to surgery. Interestingly, GFAP, an astrocyte activation marker, is increased suggesting that astrogliosis could be involved in HFD surgery group response **(Figure 4D)**. All these data demonstrated a dysregulated response of activation to surgery at the central level. Blood brain barrier (BBB) disruption is known to facilitate central inflammation. Thus, to go further in neuroinflammation characterization, BBB permeability analysis with Evans blue leakage into the brain and tight junction protein expression that ensure the BBB enclosure were performed. Obesity is associated with surgery-induced Evans blue increases in mice brain **(Figure 4E).** Moreover, occludin and zonula occludens 1 (ZO1) but not claudin 5 expression were decreased in HFD-fed mice after surgery **(Figure 4F and suppl S6J-K)**. Both results indicated a specific BBB alteration in the HFD surgery group.

At the periphery, the inflammation was measured at the plasma level and at the site of surgery. To do so, plasmatic cytokines levels were measured. Pro-inflammatory cytokines such as IL-6 and IL-1β, were increased in the HFD group between 1 hour and 6 hours after tibial fracture compared to the ND group. Meanwhile, IL-10, an anti-inflammatory cytokine decrease was found in the HFD surgery group **(Figure 4G-I)**. At the site of surgery, ND and HFD mice hematomas were collected. Hematomas are mostly composed of red blood cells and a small proportion of immune cells[46]. To decipher differences in ND and HFD-fed mice the percentage of immune cells of their hematomas was analyzed by flow cytometry. Both hematomas were composed of the same proportions of CD45 positive immune cells **(Figure 4J)**. However, whereas no quantitative difference was found, qualitative evaluation of those cells was performed. Flow cytometry measurement of cytokines in CD45+ cells pointed out that HFD hematoma's inflammatory profile is increased compared to ND **(Figure 4K)**. Moreover, the gene expression of inflammatory markers was also increased in HFD hematoma's mice **(Figure 4L)**. To better understand immune cells involvement, the pro-inflammatory macrophage marker CD86 was used and showed an increase in HFD-fed mice **(Figure 4M)**. This hematoma inflammatory profile was specific to obese adipose tissue expansion and not only induced by HFD as obese db/db mice also

presented increased inflammatory site of surgery **(suppl 6L)** meanwhile short term HFD without obesity did not **(suppl S6M)**.

Thus, these data suggest an uncontrolled local and systemic pro-inflammatory response in obese surgery group leading to central altered response.

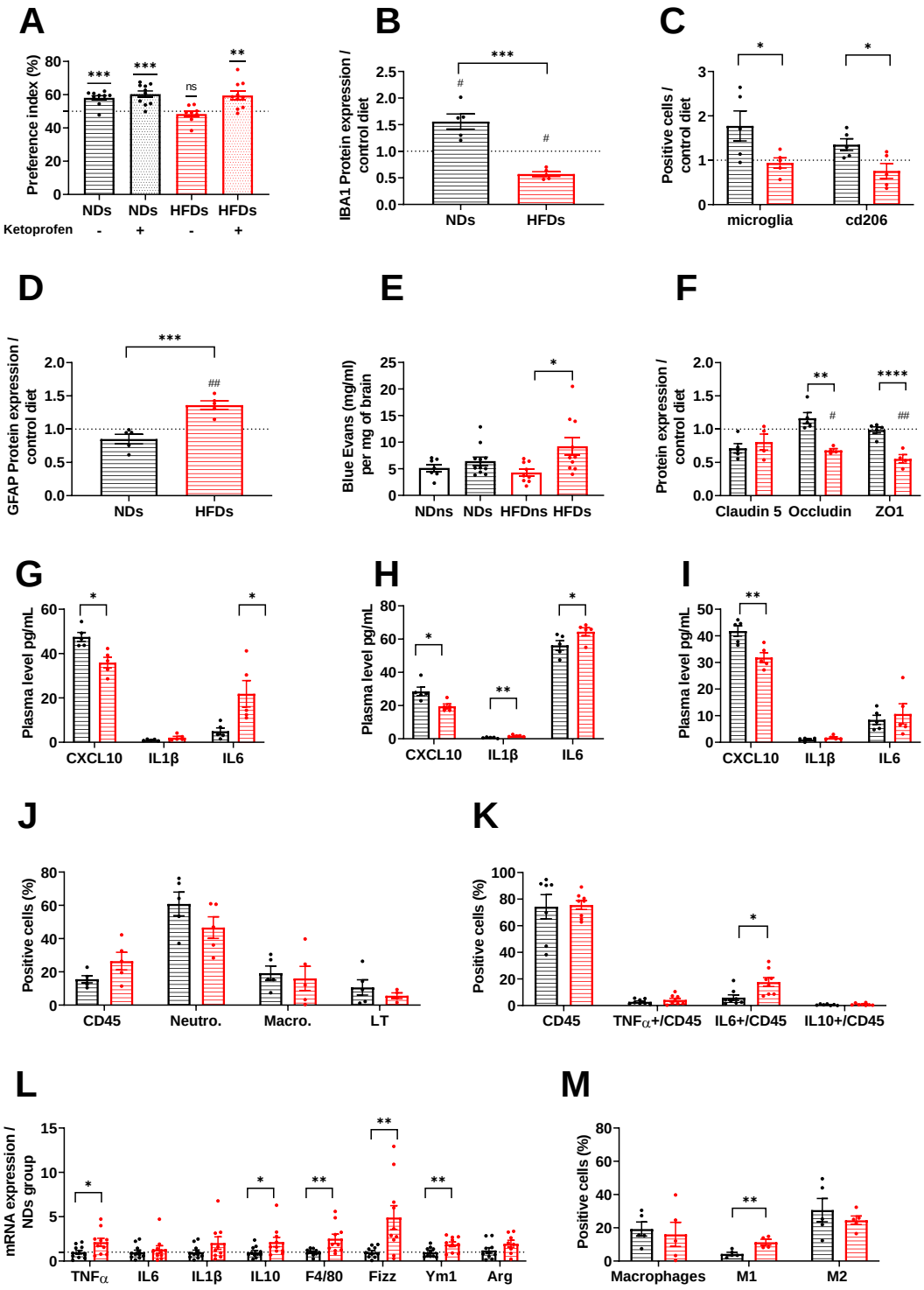


Figure 4. Obesity is associated with a surgery-induced unbalanced inflammatory reaction.
(A) Ketoprofen treatment effect on cognitive function measured by the percentage of time spent at the displaced object as a preference index (n=5).
(B-C) Microglial cells activity measured in surgery groups of each control diet (B) activation marker IBA1 expression and (C) flow cytometry gating on microglia (CD45low/CD11b) 72 hours post-surgery (n=5).
(D) Astrocytes activity measured in surgery groups of each control diet with the activation marker GFAP expression 72 hours post-surgery (n=5)
(E-F) Blood brain barrier alteration measured by (E) Evans Blue permeability test (n=10) and (F) tight junction proteins expression (n=5) 24h post-surgery.
(G-I) Plasma cytokine levels CXCL10, IL1β, IL6 1h (G), 6h (H), 24h (I) post-surgery (n=5).
(J-M) Hematoma collected at the site of surgery (J) immune cells quantification by flow cytometry (n=5), (K) cytokine levels measured by flow cytometry gating CD45 cells (n=8), (L) mRNA inflammatory genes (n=10) and (M) macrophages priming by flow cytometry gating macrophages (CD45/F4/80/CD11b) (n=5) 24h post-surgery.
NDs (Normal Diet Surgery) black border and pattern, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T-test compared to 50% (A), T tests (B-M).

Subcutaneous adipose tissue specifically triggers POCD-induced uncontrolled response in obese mice.

To determine which obesity associated-surgery mechanisms are involved in POCD response, the major obese-altered parameters were studied. Metabolic homeostasis disruption is not involved in obesity's role as none of the metabolic parameters (glycaemia, insulinemia, free fatty acid, free glycerol, triglycerides) were affected after surgery **(suppl S7A-E)**. Thus, obesity may play a role through white adipose tissue composition and response to surgery as adipose tissue obesity-induced modifications are widely known. Interestingly, surgery did not impact the body as well as adipose tissue weights **(Figure 5A-D)**, or adipocyte diameter distribution **(Figure 5E-G)**. Cellular and gene analysis showed that surgery only impacts the nearest subcutaneous adipose tissue (ipsilateral). Indeed, subcutaneous ipsilateral AT (SCipAT) demonstrated altered responses to tibial fracture. To further investigate adipose tissue implication, immune cells (CD45 positive) of the stromal vascular fraction, which play a critical role in adipose tissue-induced inflammation, were quantified. Only the SCipAT was impacted by surgery between 3 hours and 72 hours post-fracture. Surgery induced neutrophils increase and lymphocytes and macrophages decrease in SCipAT. Meanwhile, surgery did not impact visceral and contralateral subcutaneous AT **(Figure 5H).** Moreover, isolated adipocyte gene expression showed a decreased of adipogenesis in SCipAT pointing out its specific alteration with surgery **(Figure 5I).** Nevertheless, it is important to note that ND and

HFD mice both presented SCipAT response. But due to pre-existing AT modifications occurring with HFD, obese SCipAT could respond differently than normal diet mice and therefore drive POCD incidence increase.

To validate the specific subcutaneous ipsilateral AT involvement in obese POCD occurrence, obese mice were subjected to subcutaneous ipsilateral AT surgical total ablation. After 12 weeks of HFD, subcutaneous ipsilateral (abli) or contralateral (ablc) AT were surgically removed. After ensuring that ablation did not affect mice's weight or other adipose weight **(suppl S8A-C)** animals were submitted to tibial fracture and memory function was tested with the SI and OL tests. Remarkably, the specific absence of subcutaneous ipsilateral AT in obese animals alleviated POCD development meanwhile in the absence of subcutaneous contralateral AT POCD remains at the same level as HFD animals. Indeed, in the SI as previously described obese and contralateral ablated AT mice presented POCD meanwhile ipsilateral ablated AT mice presented unaltered cognitive functions shown by interaction time decrease **(Figure 5J).** In the same way subcutaneous ipsilateral ablation prevented loss of cognitive performances in the OL test as shown by the increase in time spent at the displaced object **(Figure 5K)**. Moreover, the same result was observed when cognitive function was assessed by FC test with surgery performed after learning phase **(suppl S8D).** This cognitive amelioration is associated with an absence of NeuN and BDNF decrease after surgery **(Figure 5L-M and suppl S8E-G)**. Interestingly, meanwhile subcutaneous ipsilateral AT ablation decreased the local inflammatory response at the site of surgery **(Figure 5N)**, the systemic and central inflammatory response was not impacted **(suppl S8H-N)**. This result suggests that the interaction between AT and the site of surgery is not the only mechanism involved in POCD occurrence and that other mediators than those measured could be involved.

Obese adipose tissue could play a role through its endocrine secretions known as chronic low-grade inflammation and surgery could increase or modify adipose tissue response locally leading to the uncontrolled inflammatory response and cognitive decline.

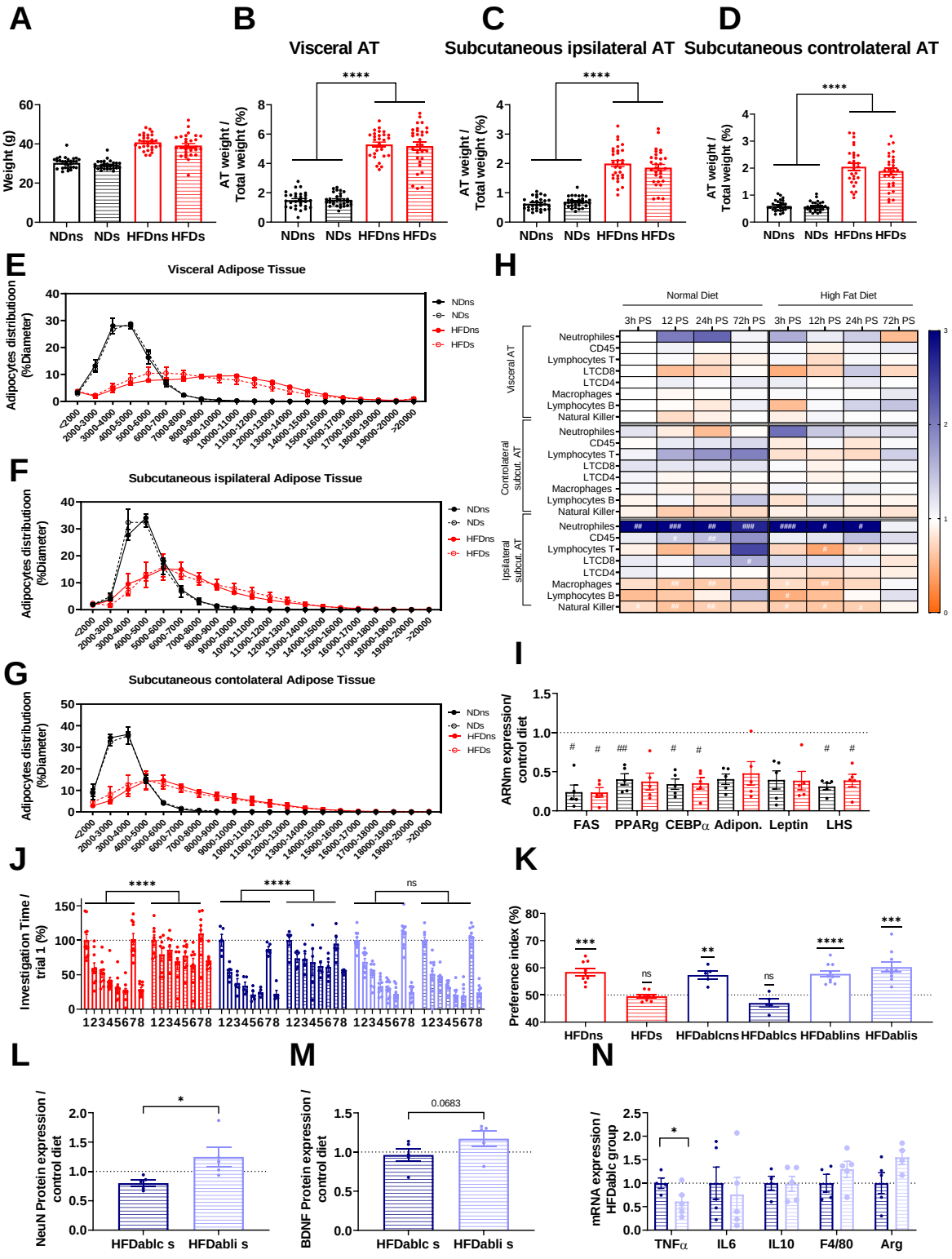


Figure 5. Subcutaneous adipose tissue specifically triggers POCD-induced uncontrolled response in obese mice.

(A-D) phenotypic measure of (A) weight and (B) visceral, (C) subcutaneous ipsilateral and (D) subcutaneous contralateral adipose tissue 72 hours post-surgery (n=15-17).
(E-G) histological measure of adipocyte diameter distribution (E) visceral, (F) subcutaneous ipsilateral and (G) subcutaneous contralateral adipose tissue 24 hours post-surgery (n=5).
(H) heatmap representing immune cells in the stromal vascular fraction of visceral, subcutaneous

ipsilateral and contralateral adipose tissue at 3h, 12h, 24h and 72h post-surgery (n=5).
(I) mRNA adipogenesis and adipose tissue genes measured in subcutaneous ipsilateral adipose tissue 24 hours post-surgery (n=5).
(J-N) Obese mice with ipsilateral (abli) or contralateral (ablc) subcutaneous adipose tissue ablation. Cognitive functions measured by (J) the percentage of interaction compared to the first trial in the social interaction test (n=5-10) (K) the percentage of time spent at the displaced object as a preference index in the object location test (n=5-10). Hippocampal protein expression of (L) NeuN and (M) BDNF measured in surgery groups of each control diet (n=5). (N) Hematoma collected at the site of surgery mRNA inflammatory genes (n=5).
NDns (Normal Diet no surgery) black border, NDs (Normal Diet Surgery) black border and pattern, HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern. HFDablc ns (High Fat Diet ablation contralateral no surgery) dark blue border, HFDablc s (High Fat Diet ablation contralateral surgery) dark blue border and pattern, HFDabli ns (High Fat Diet ablation ipsilateral no surgery) blue border, HFDabli s (High Fat Diet ablation ipsilateral surgery) blue border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0,0001 analyzed using T test (A-I), 1-way ANOVA (J), T-test compared to 50% (K), T tests (L-N).

Weight loss induced by nutritional approach reverses obese-induced POCD.

To ensure obesity reversion, animals were submitted to caloric restriction (CR). CR is known to have beneficial effects on weight, adiposity, metabolic parameters, and cognition[47,48]. After 8 weeks of HFD, obese mice were fed with a normal diet for 4 weeks. Four weeks of caloric restriction induced body and adipose tissue weights significant reduction **(suppl S9A-D)**. This reduction in adipose tissue weight was associated with a change in obese adipose tissue gene expression characteristics. Indeed, caloric restriction induced a decrease in *leptin* and *F4/80* expression **(suppl S9E-F)**. Investigation of cognition in hypocaloric-diet mice showed improvement of functions at both SI and OL after surgery **(Figure 6A-B)**. Indeed, meanwhile obese surgery groups presented altered memory, obese animals submitted to 4 weeks of caloric restriction presented increased interaction time at the SI and stronger interest for the displaced object at the OL test. This restoration of cognitive functions after surgery is associated with NeuN and BDNF recovery **(Figure 6C-D and suppl S9G-I)** and a slight decrease of inflammation at the site of surgery with IL-10 increase **(Figure 6E)** but central inflammation did not seem involved as no difference was observed between groups **(suppl 9J-L)**. Moreover, as previously described, only the subcutaneous ipsilateral adipose tissue seems impacted by the surgery regardless of diet **(suppl S9M-N)**.

These data point to a potential translatable preventive strategy for obese-induced POCD reversion through diet regulation.

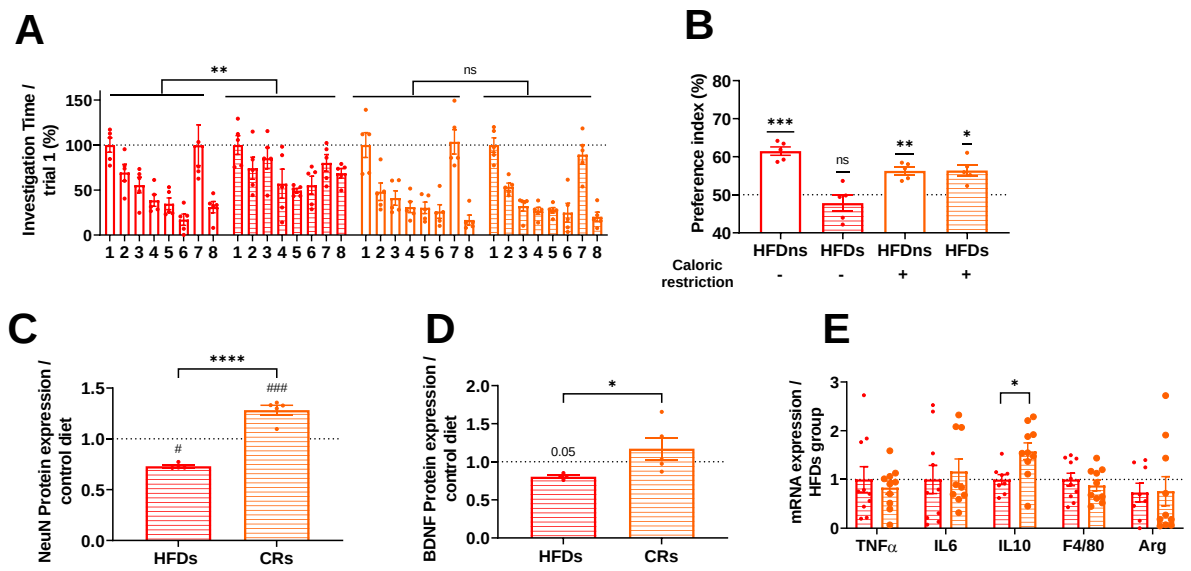


Figure 6. Weight loss induced by nutritional approach reverses obese-induced POCD.

(A-E) Obese mice subjected to one-month caloric restriction. Cognitive functions measured by (A) the percentage of interaction compared to the first trial in the social interaction test (n=5) (B) the percentage of time spent at the displaced object as a preference index in the object location test (n=5). Hippocampal protein expression of (C) NeuN and (D) BDNF measured in surgery groups of each control diet (n=5). (E) Hematoma collected at the site of surgery mRNA inflammatory genes (n=10).
HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern, CRns (Caloric Restriction no surgery) orange border, CRs (Caloric Restriction surgery) orange border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0,0001 analyzed using 1-way ANOVA (A), T-test compared to 50% (B), T tests (C-E).

Discussion

This study clearly shows for the first time that obesity is a risk factor for POCD development in both human and murine models and that obese adipose tissue has systemic and local major involvements in those damages.

Our human cohort pointed out a loss of cognitive capacities after surgery in obese patients in both cardiovascular and orthopaedic surgeries, which are major surgeries. Moreover, this decrease of cognition seems not to be due to postoperative delirium as lean and obese patient's CAM evaluation was not different. It is a first step in deciphering obese patients POCD, more inclusion could allow us to better understand the biologic mechanisms involved. We hypothesize that obese patients with POCD will present a stronger inflammation than those without.

Our HFD-fed mice model confirmed previous studies[30,50] regarding diet-induced obesity role in POCD exacerbation. Our various cognitive tests showed a specific obese mice alteration of hippocampal memory associated with evidence of cellular and molecular alterations. Indeed, we confirmed the association between POCD and neuronal activity and synaptic plasticity decrease since markers such as NeuN, BDNF and PSA-Ncam were all specifically altered in obese surgery animal's hippocampus. More studies investigating impact of surgery on neurogenesis could be performed such as doublecortin (DCX) stain. DCX is a marker of immature dividing neurons and reflects neurogenesis capacities in the hippocampus area named the dentate gyrus where PSA-Ncam decrease in obese surgery group was found. We also gave evidence that no confounding factors such as pain, locomotion or anxiety were involved in obese animals' response to surgery.

To determine the part of the inflammatory process in obese-induced surgery POCD, we first used a pharmacological approach with anti-inflammatory perioperative treatment with ketoprofen. Ketoprofen avoided obesity-induced POCD occurrence, thus the actors involved in our fracture-induced mouse model and in its inflammatory response were studied. To do so, microglia and astrocytes response, plasmatic inflammation, and inflammatory response at the site of surgery were quantified. The question of which brain glial cells play a role in mediating the impact of surgery on

memory loss remains unclear. Indeed, meanwhile in normal diet surgery group microglia overactivation is present, in obese animals it seems that despite basal microglia activation, surgery did not increase this response. Moreover, in obese animals we found an astrocyte response to surgery which suggests that obese microglia pro-inflammatory priming induced astrocyte response due to surgery-induced increased inflammation. This hypothesis is reinforced by the BBB alteration associated with obesity after surgery and the stronger systemic pro-inflammatory cytokines increase compared to normal diet surgery group. Tibial fracture is a well-known model of POCD and allows us to study surgery impact at the local level thanks to the hematoma's formation just after the fracture. The analyze of immune cells and inflammatory cytokine production level seems to indicate that although the same number of immune cells are involved in hematomas, obese hematomas exhibited a stronger inflammatory profile. Our findings suggest that hippocampal function may return to normal in healthy lean mice due to rapid and controlled inflammatory response and that this response is uncontrolled in obesity.

Obesity is associated with a metabolic homeostatic breakdown, so our first investigation was to measure the impact of surgery on metabolic parameters such as glycaemia, insulinemia and fatty acids. Meanwhile several studies had presented the effect of diabetes and metabolic syndrome in humans[51,52] and rodents[53] cohorts, we found no homeostatic alteration in our model leading us to investigate obese adipose tissue involvement. Interestingly our results showed that adipose tissue localization to the site of surgery is likely to play a major role. Indeed, even though surgery did not impact adipose tissue weight or adipocyte distribution, immune cells and adipogenic markers were altered in subcutaneous adipose tissue localized on the fractured side. Meanwhile visceral adipose tissue is believed to be the most important actor of obesity-associated dysregulations and inflammation; our work shows that local regulation is involved in surgery response. Subcutaneous ipsilateral adipose tissue specific surgery ablation in HFD-fed mice confirmed its role as ablated animals did not present cognitive decline after fracture and had a less inflamed site of surgery. Another aspect of our work highlighted the crucial role of subcutaneous ipsilateral adipose tissue. Thus, we hypothesize its secretions are key molecules to mediate its impact on inflammation. Further studies of proteomic and lipidic actors secreted by adipose tissue after surgery are needed to understand this role and propose preventive or curative strategies.

This work needs to be generalized to other mouse models of surgery such as laparotomy, another model of POCD. In this model, we could assume that surgery would impact the visceral adipose tissue, as it would be the closest from the site of surgery, and thus, that visceral adipose tissue would be involved in POCD. Its role could also be confirmed with an ablation experiment. Moreover, in humans there is evidence of post-surgery cognitive improvement after bariatric surgeries. Bariatric surgery leads to adiposity reduction, their beneficial effect of cognition reinforces adipose tissue implication[54,55]. On the same idea, other mouse models of obesity will be needed to confirm adipose tissue implication and decipher the role of diet in our observations. To do so, preliminary studies on db/db animals seemed to show increased site of surgery inflammation meanwhile high fat high sugar diet without obesity did not. Further investigations of their impact are needed to conclude. However, obesity reversion through caloric restriction did point out a reversion of POCD with weight and adipose tissue loss giving promising transposable strategies.

In conclusion, more studies are needed to further decipher the role of adipose tissue obesity-induced changes in POCD occurrence. This study provides interesting new findings about adipose tissue promising targets through pharmacological and nutritional approaches.

Material & Methods

Human cohort

ODCOTA was conducted as a prospective, monocentric, longitudinal study in the cardiovascular and orthopaedic surgery departments of the Toulouse University Hospital. This work was approved by the local research ethics committee (Comité d'éthique pour la recherche du CHU de Toulouse no.NTC04907565) in 2021. Patients were included between October 2021 and February 2023 and were followed at 6 months after the surgery.

Patients with BMI between 18.5 and 25 kg/m^2 were included in the lean group and patients with BMI≥30 kg/m^2 in obese group. All patients were 60 years or older and undergoing planned surgery. The exclusion criteria included urgent surgeries, patients with MMSE<20 or pre-operative cognitive disorders.

POCD was assessed as cognitive decline in one or both cognitive tests CAM and MMSE/TICS. The presence of POD was verified daily. Trained research personnel, including nurses, assessed POCD.

The Confusion Assessment Method (CAM) adapted for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) was used when the patient was admitted in our ICU. The main criteria were researched: sudden onset, inattention, disorganized thoughts, alteration in level of consciousness, and associated criteria (disorientation, memory loss, abnormal perception, psychomotor disorders, and sleep–wake disorder). If any of these indicators were present, the patient was scored as delirious. Patients were assessed on the first seven days after surgery. The duration of delirium was calculated as the number of days between the initial positive delirium assessment and the final positive delirium assessment.

Cognitive function was assessed one day before surgery (baseline) by medical trained personnel. We choose the MMSE (Mini Mental State Examination) in cardiac surgery and TICS (Telephone Interview for Cognitive Status) in orthopaedic surgery as measure of cognitive function because it is commonly used in geriatric patients and was used for POCD diagnostic. After surgery, MMSE and TICS were performed at day 7. Patients were classified with POCD on discharge when they had a decline in percentage evolution:

%decline = (MMSEpostop-MMSEpreop)/MMSEpreop

Finally, we attempted to identify the risk factors of POCD in the population with biological samples analysis. To do so, blood was collected on the day of surgery and the day after surgery. Subcutaneous adipose tissue was also collected at the site of surgery.

Animals

All experimental procedures were performed in accordance with institutional guidelines for animal studies and were approved by an ethics committee. C57Bl6/J WT mice aged 8 weeks were obtained from Janvier Laboratory (St-Berthevin, France). Mice groups were randomly constituted. Mice were housed conventionally in a constant temperature (20–22 °C) and humidity (50–60%) animal room, with a 12 h–12 h light–dark cycle and free access to food and water. Animals were fed standard rodent chow (normal diet) or a HFD with 60% of calories from fat (Research Diet) for 12 weeks.

Tibial surgery

Unilateral closed tibial fracture was performed under 2%-sevoflurane (Abbott, Suresnes France) anesthesia and Buprenorphine 100µg/kg analgesia as previously described. Briefly, a closed fracture of the right hind paw was produced using a specially designed fracture apparatus (blunt guillotine). Before fracture, an intramedullary pinning was performed under sterile conditions; a hole was made above the tibial tuberosity percutaneously using a 27-gauge needle (BD® Microlance – 27G ¾ L 19 mm). Then the needle was directed into the medullary canal. By rotating the needle, the canal was reamed to 5 mm up to the ankle joint. The end of the needle was cut as short as possible so that the skin could roll over and cover it. No suture was used. Then, the mouse was placed with the leg on the anvil so that the blunt guillotine lined up with the proximal third of the tibia. The 300 g weight was dropped from a height of 10 cm fracturing the tibia shaft. Closed fracture was confirmed post-mortem by examining whether the nail is intra medullary or not and the bone fractured.

Ketoprofen treatment

ND and HFD animals were injected intraperitoneally with NaCl or 50 mg/kg Ketoprofen 1h prior to the tibial fracture and 24 hours after the fracture.

Adipose tissue ablation

Obese animals' subcutaneous adipose tissue was surgically removed to study adipose tissue specific roles. In one group of animals right subcutaneous adipose tissue (HFDabli) was ablated while in the other group, left adipose tissue (HFDablc) was removed. Briefly, animals were anesthetized with 2%-sevoflurane (Abbott, Suresnes France). Then the right paw was shaved to ensure a clean surgery zone.

Adipose tissue was ablated, and Buprenorphine 100µg/kg analgesia was performed. Animals were followed and weighed every day for two weeks. A loss of weight of more than 20% was used as a critical endpoint.

Caloric Restriction

C57Bl6/J WT mice aged 8 weeks were obtained from Janvier Laboratory (St-Berthevin, France) were fed a HFD with 60% of calories from fat (Research Diet) for 8 weeks. During the last 4 weeks animals were fed a standard rodent chow (normal diet) to induce caloric restriction.

Oral glucose tolerance test

Mice were fasted overnight before the test. Briefly, glycaemia was measured with glucometer ((Glucocheck, Roche, France) before and after oral administration of a 60% glucose solution (3g glucose per kg of weight). Results were expressed with the area under the curve measurement.

Plasmatic metabolic parameters

Blood was collected in heparin coated tubes and centrifuge at 10000 rpm 10 minutes 4°C, plasma phase was collected and stored at -80°C until use. Metabolic parameters were measured with ELISA kit for insulin (Alpco -Eurobio Scientifics 80-INSMU-E10) and colorimetric kits for free glycerol and free fatty acids (Sigma F6428).

Behavioral studies

Fear conditioning

Fear conditioning allows “freezing” measures. Absence of every movement except respiration. The extent of initial learning (training) and memory of this learning (contextual testing) was recorded in a FC chamber (Noldus EthoVision). Training

consisted of two trials of tone and foot-shock pairings.

Evaluation on recall phase: Mice were placed in the FC chamber and allowed to explore for 150 seconds. Mice were then exposed to an auditory cue (75–80 Db, 7 kHz, conditional stimulus) for 30 seconds, followed 2 seconds later by a 2-second foot shock (0.75 mAmp; unconditional stimulus). The tone and foot-shock pairing were repeated with an intertrial interval of 60 seconds, and the mice were removed from the chamber after 30 more seconds. After 1h mice were fractured. Contextual test was performed 3 days after the training protocol. At this time, the mice were placed back into the same FC but without any tone or shock for 4 minutes. Freezing was manually monitored. All apparatuses and testing chambers were cleaned with 70% ethanol between each animal.

Evaluation on learning phase: Mice were fractured on day one. The mice were placed in the FC chamber and allowed to explore for 150 seconds. Mice were then exposed to an auditory cue (75–80 Db, 7 kHz, conditional stimulus) for 30 seconds, followed 2 seconds later by a 2-second foot shock (0.75 mAmp; unconditional stimulus). The tone and foot-shock pairing were repeated with an intertrial interval of 60 seconds, and the mice were removed from the chamber after 30 more seconds. Contextual test was performed on the next day. At this time, the mice were placed back into the same FC but without any tone or shock for 4 minutes. Freezing was manually monitored. All apparatuses and testing chambers were cleaned with 70% ethanol between each animal.

Social memory

Social test allows “social interaction” measure. Interaction between the tested animal and the stimulus mouse. Each mouse was placed for 10 min habituation in a large chamber (25x35 cm) with an empty cylindrical small cage placed in the center (8 cm diameter). Then a stimulus mouse, also C57Bl6/J from the same sex, but never encountered before, was introduced in the small cage for six successive trials of 5 min (interval of 10 min without mice between every trial). On the seventh trial, a novel stimulus mouse was introduced to measure mice social learning. The next day, mice were placed in the chamber again, with the first stimulus mouse to recall social memory. The direct interactions were scored manually by the experimenter. All apparatuses and testing chambers were cleaned with 70% ethanol between each animal.

Object location

Object location test allows “ability to discriminate between a novel and a familiar spatial location” measure. Location is performed in an open field with a visual cue (striped pattern). Each mouse was placed for 10 minutes habituation without objects. Then during acquisition, two identical objects were placed in the middle of the open field. The mice were allowed to explore for 10 min during which the time spent exploring the two objects was recorded. The next day, the test phase was performed. Sample objects were exposed, and one of the two objects was moved to a novel location. The position (left or right) of the displaced object was chosen according to mice preference during acquisition pseudo randomly to reduce bias toward a particular position. Mice were allowed to explore the objects during 10 min. The direct interactions were scored manually by the experimenter. This test also allowed anxiety and locomotion.
measures. All apparatuses and testing chambers were cleaned with 70% ethanol between each animal.

Von Frey Experiment

Mechanical allodynia was assessed on animals’ right hind paws. Each mouse was placed in the Von Frey chamber for 30 minutes of habituation. Three filaments were used: 0.16, 0.6 and 1.2g. The filament was applied on the plantar zone with enough force to cause the filament to bend and remain in contact for a total of 3 seconds. Each filament was tested 5 times with at least 5 minutes between each stimulation. If no withdrawal response was observed the next highest filament was tested. Withdrawal response is characterized by triphasic paw retraction or paw licking. Animals were tested before surgery and at 1h, 6h, 24h, 3 days and 7 days post-surgery, each animal was its own control. All apparatuses and testing chambers were cleaned with 70% ethanol between each animal.

Kinetic Weight Bearing

The Kinetic Weight Bearing (KWB) system is based on footprints tracking in spontaneously moving animals.
Parameters such as Maximum Force (mN), Mass Velocity (N/s), speed, cadence, and step patterns, are processed during animals walking in a corridor with sensors. Each mouse was placed in the KWB apparatus 5 successive times before surgery and at 3 days post-surgery, each animal was its own control. All apparatuses and testing

chambers were cleaned with 70% ethanol between each animal.

Tissue collection

Animals were euthanized with intracardiac PBS perfusion under general anesthesia with 2%-sevoflurane (Abbott, Suresnes France). Biological samples of blood, brain or hippocampus, site of surgery hematoma, and white adipose tissue (visceral and subcutaneous) were collected for analysis.

Gene expression analysis

Total RNA (1 µg) was isolated from site of surgery hematoma, adipocytes, adipose tissue stromal vascular fraction, hippocampus. Tissues were lysed in Qiazol (Qiagen) and RNA were extracted using GeneJet RNA Purification kit (K0732, Fermentas, Thermo Scientific). RNA was reverse transcribed using random hexamers, dNTP, buffer and Superscript II reverse transcriptase (MultiScribe, Applied Biosystems) performed by Thermocycler T3000® (Applied Biosystems®). Real time PCR was performed as previously described with both sense and antisense oligonucleotides in a final volume of 10 µl in a 384-well plate using the SYBR green universal PCR master mix (Eurogentec) on Via7 (Applied Biosystems®). Analysis of Hprt/GAPDH/36B4 mRNA was performed to normalize gene expression (Eurogentec®).

m36B4	AGTCGGAGGAATCAGATGACGAT	GGCTGACTTGGTTGCTTTGG
mTNF-α	TGGGACAGTGACCTGGACTGT	TTCGGAAAGCCCATTTGAGT
mIL-6	GCCCACCAAGAACGATAGTCA	CAAGAAGGCAACTGGATGGAA
mIL-1β	CAACCAACAAGTGATATTCTCGATG	GATCCACACTCTCCAGCTGCA
mIL-10	AGAAGCTGAAGACCCTCAGGA	TTCACCTGCTCCACTGCC
mF4/80	TGCAACCAGACGGCTTGTG	GCAGGCGAGGAAAAGATAGTGT
mFAS	ATCCTGGAACGAGAACACGATCT	AGAGACGTGTCACTCCTGGACTT
mCEPBα	CGCAAGAGCCGAGATAAAGC	CGGTCATTGTCACTGGTCAACT
mPPARY$_{1/2}$	CCGAAGAACCATCCGATTGA	TTTGTGGATCCGGCAGTTAAG
mLeptin	GGGCTTCACCCCATTCTGA	TGGCTATCTGCAGCACATTTTG
mAdiponectin	TGGAATGACAGGAGCTGAAGG	TATAAGCGGCTTCTCCAGGCT
mHPRT	TGGCCATCTGCCTAGTAAAGC	GGACGCAGCAACTGACATTTC
mB2-microglobulin	CACTGACCGGCCTGTATGC	GGGTGGCGTGAGTATACTTGAATT
mFizz	TGCTGGGATGACTGCTACTG	CTGGGTTCTCCACCTCA
mYm1	ACTTTGATGGCCTCAACCTG	AATGATTCGTGCTCCTGTGG
mArg	GGCAGTTGGAAGCATCTCTG	GTCAGTGTGAGCATCCACCC

mSynaptophysinR	CGAGGAGGAGTAGTCACCAAC	AGTGCCCTCAACATCGAAGTC
mPSD95	ACGGATGAAGATGGCGATAG	TGCACTCTTGATGTATCAGC
mCREB	CCTGTTATCAGCACTCAGCCC	TCTCGCCCATCCATGAGG
mZif268	TTACCCGCCATATCCGCATC	TGGGAGAAAAGGTCGCTGTC
mArc	AAGTGCCGAGCTGAGATGC	CGACCTGTGCAACCCTTTC
mBdnf	TCATACTTCGTTTGCATGAAGG	ACACTTGGGTAGGCCAAGTT
mcfos	GAGCTGAAGGCAGAACCCTTT	GAGCCACTGGGCCTAGATGA
mNcam	GTACTCGGTACGACTGGCG	TGGAGGAGGGCTATGACTG
mGne	ACCTGATTGACGACTATCGAAAC	CGCTTCATCTTCCCCTCTAACAA
mSt8sia2	TGGTCACTAGGTCTGTCTGAG	CAGCTTTGTCATAAGGTGCAAC
mSt8sia4	ATGCGCTCAATTAGAAAACGGT	CTCCGATGAGTTGCGTCTCTT

Western blot analysis

Hippocampus were lysate in RIPA lysis buffer and complete inhibitor cocktail from Roche Diagnostics (Indianapolis, IN, USA) and phosphatase inhibitor cocktail from Thermo Scientific, Waltham, MA, USA). Protein dosage was performed with Lowry technique (ThermoScientific; 10677904). Lysates were boiled in Laemmli buffer and fractionated in SDS-PAGE 4-12% acrylamide gel. Proteins were then transferred onto a nitrocellulose membrane. Membranes were blocked with 5% BSA TBST-Tween 0.1% and incubated with primary antibodies at 4°C overnight. Membranes were incubated with rabbit peroxidase-conjugated secondary antibodies for 1 hour at room temperature. Immunoreactive proteins were detected using the Clarity Western ECL Substrate (BioRad) and quantified using Image Lab software (BioRad). Data were normalized using GAPDH control.

Protein	Primary antibody	Secondary antibody
NEUN	Abcam; 177487	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154
BDNF	Abcam; 108319	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154
CLAUDIN 5	Abcam; 131259	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154
OCCLUDIN	Abcam; 31721	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154
ZONULA OCCLUDENS 1	Cell signaling;	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154

	5406S	
IBA1	Abcam; 178846	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154
GFAP	Abcam; 4674	SIGMA-Aldrich, Anti Chicken IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate; A9046
GAPDH	Cell Signaling; 2118	SIGMA-Aldrich, Anti Rabbit IgG (whole molecule)-peroxydase conjugate ; A6154

Blood Brain Barrier permeability analysis

BBB disruption was investigated by Evans blue (Sigma-Aldrich, E2129) extravasation methods. 2% Evans blue was prepared in PBS and filtered to remove particles. Animals were anesthetized during all procedures. Briefly, 4mL/kg of diluted EB was intraorbital injected and allowed to circulate for 1h. Mice were perfused with 15mL PBS and the brains were isolated immediately. For quantitative measurement, brains were homogenized in 500 µL of formamide (Sigma-Aldrich). Samples were incubated at 55 °C for 24h to extract the Evans blue from the brain tissue. Then samples were centrifuged, supernatants containing formamide collected, and absorbance of the supernatants was measured at 610 nm using Varioskan. Results were expressed as the amount of Evans blue (ng) per tissue amount (mg).

Histology analysis

Brain and adipose tissue were collected for histological studies. Animals were anesthetized and euthanized using PBS intracardiac perfusion. Brain and adipose tissue were collected and put in 10% formalin (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA, HT501128).

Brains were let 72h at 4°C and transferred into 30% sucrose solution for one week, brains were frozen using isopentane at -80°C and stored until section. Cryostat was used to obtain 30µm sections. Primary antibodies were used at 1:500 overnight at 4°C and secondary antibodies at 1:1000 for one hour at RT. Slides were mounted with Fluoroshield with DAPI mounting medium.

Protein	Primary antibody	Secondary antibody
NEUN	Abcam; 177487	Invitrogen; AF647 anti-rb 21244
BDNF	Abcam; 108319	Invitrogen; AF647 anti-rb 21244

PSA-NCAM	Life Tech;14-9118-80	Invitrogen; AF647 anti-m 21238
IBA1	Abcam; 178846	Invitrogen; AF647 anti-rb 21244
GFAP	Abcam; 4674	Invitrogen; AF488 anti-ck11039

Adipose tissue was let 48h at 4°C and transferred into ethanol 70%. Samples were dehydrated following croissant alcohol bath (30% 50% 75% 100%) and histoclear and then embedded in paraffin. Vibroslice was used to obtain 7µm sections. Adipose tissue slides were used for hematoxylin (Sigma; 51275) stain. Slides were mounted with Eukit medium.

Acquisitions were performed on a Nanozoomer scanner (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan). Image quantification was performed using ImageJ freeware (National Institutes of Health, USA).

Flow cytometry analysis

Fluorescent-activated cell sorting (FACS) analyses were performed after PBS perfusion. Forebrains, site of surgery hematomas and white adipose tissue were collected.

Fresh forebrains were rapidly dissected and manually homogenized. The homogenates were passed through a 70 µm cell strainer (BD Biosciences) and centrifuged supernatants were removed and discarded. The pellet was resuspended for Percoll gradient separation, myelin and top phase were discarded.

Site of surgery hematoma were incubated with Liberase and BSA solution for 20 minutes at 37°C and manually homogenized. The homogenates were passed through a 70 µm cell strainer (BD Biosciences) and centrifuged supernatants were removed and discarded.

White adipose tissue was incubated with collagenase A and BSA for 45 minutes at 37°C and filtered through 150 µm. Adipocytes were collected at the top phase and stromal vascular fraction at the bottom.

After washing with PBS, cells were exposed to dead cell stains. Then samples were blocked in anti-mouse CD16/CD32 (1/100, BD Biosciences, San Jose, CA, USA) and incubated with antibody mix diluted in PBS.

Fluorescent cells were immediately identified using a flow cytometer (BD LSR Fortessa) and analyzed using Kaluza software.

Antibody		**Isotype**	
Live Dead Yellow L34959	Thermofischer		
Live Dead Blue L34961	Thermofischer		
Viobility 450 130-130-403	Miltenyi		
Cd45 BV421 103134	Biolegend	400157	Biolegend
Cd11b PE 130-113-806	Miltenyi	130-113-462	Miltenyi
Cd86 PE 130-123-724	Miltenyi	130-113-462	Miltenyi
IL6 PE 504503	Biolegend	130-113-462	Miltenyi
GFAP PE 130-118-351	Miltenyi	130-113-462	Miltenyi
Cd3 PECy7 560591	Biolegend	130-113-452	Miltenyi
Cd206 PECy7 141719	Biolegend	130-113-452	Miltenyi
Cd45 PECy7 552848	BD	130-113-452	Miltenyi
ACSA2 PECy7 130-116-246	Miltenyi	130-113-452	Miltenyi
F4/80 APC 123116	Biolegend	130-122-931	Miltenyi
TNF APC 17732182	Invitrogen	130-122-931	Miltenyi
PSA NCAM APC 130-120-437	Miltenyi	130-122-931	Miltenyi
Cd4 FITC 553046	BD	130-113-449	Miltenyi
Neun FITC 130-119-492	Miltenyi	130-113-449	Miltenyi
Cd8 APCCy7 561967	BD	130-113-447	Miltenyi
Cd11b APCCy7 130-113-803	Miltenyi	130-113-447	Miltenyi
Cd19 AF700 557958	BD	560543	BD
NK PerCpCy5.5 551114	BD	130-113-453	Miltenyi
Cd45 PerCpCy5.5 130-110-663	Miltenyi	130-113-453	Miltenyi
GR1 BV510 127633	Biolegend	560789	Biolegend
F4/80 PETexasRed 130-123-913	Miltenyi	130-113-451	Miltenyi
CD3 BUV737 612803	BD	612762	BD
IL10BV605 505031	Biolegend	101237	Biolegend

Plasmatic cytokines levels

Plasma cytokines concentrations were determined by Simple Plex™ Assay (ProteinSimple, CA, USA) on the Ella™ instrument, according to the manufacturer's instructions. A panel of four cytokines was used, CXCL10, IL-1β, IL-6 and TNFα on a prekitted cartridge. Ella™ was calibrated using the in-cartridge factory standard curve. All samples were measured after a 1:2 dilution. The cartridge was inserted in the Ella™ device for a run of 70 minutes. The concentrations were expressed in pg/mL. All the samples were assayed in triplicate.

Statistical analysis

Data are presented as a mean ± SEM. For comparisons of the two independent variables (diet(ND/HFD) and surgery (no fracture/ fracture)), we performed two-way ANOVA followed by four pairwise student t tests with a Bonferroni correction (Bonferroni corrected alpha = 0.05/4 = 0.0125. For social interaction trials were compared using 1-way ANOVA. For object location groups were compared with T-test compared to 50%. For comparison of two groups T-test were used. *P* values less than 0.05 (* or #), 0.01 (** or ##) or 0.001 (*** or ###) or (**** or ####) were statistically significant. # is used for comparison to control diet. Analysis was performed on GraphPad software.

Bibliography

1. Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **444**, 840–846 (2006).
2. Després, J.-P. & Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **444**, 881–887 (2006).
3. Van Gaal, L. F., Mertens, I. L. & De Block, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* **444**, 875–880 (2006).
4. Whiteman, D. C. & Wilson, L. F. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol.* **44**, 203–221 (2016).
5. Hamer, M. & Batty, G. D. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology* **92**, e594–e600 (2019).
6. Jurdak, N., Lichtenstein, A. H. & Kanarek, R. B. Diet-induced obesity and spatial cognition in young male rats. *Nutr. Neurosci.* **11**, 48–54 (2008).
7. Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B. & Skoog, I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* **163**, 1524–1528 (2003).
8. Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C. P. & Yaffe, K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* **330**, 1360 (2005).
9. Wu, A., Molteni, R., Ying, Z. & Gomez-Pinilla, F. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* **119**, 365–375 (2003).
10. Cournot, M. *et al.* Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* **67**, 1208–1214 (2006).
11. Hirsch, J. & Batchelor, B. Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin. Endocrinol. Metab.* **5**, 299–311 (1976).
12. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91 (1993).
13. Tucsek, Z. *et al.* Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **69**, 1212–1226 (2014).
14. Kanoski, S. E., Zhang, Y., Zheng, W. & Davidson, T. L. The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat. *J. Alzheimers Dis. JAD* **21**, 207–219 (2010).
15. Cope, E. C. *et al.* Microglia Play an Active Role in Obesity-Associated Cognitive Decline. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **38**, 8889–8904 (2018).
16. Pistell, P. J. *et al.* Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* **219**, 25–32 (2010).
17. Erion, J. R. *et al.* Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **34**, 2618–2631 (2014).
18. Guo, D.-H. *et al.* Visceral adipose NLRP3 impairs cognition in obesity via IL-1R1 on CX3CR1+ cells. *J. Clin. Invest.* **130**, 1961–1976 (2020).
19. Evered, L. *et al.* Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology* **129**, 872–879 (2018).
20. Deiner, S. & Silverstein, J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *BJA Br. J. Anaesth.* **103**, i41–i46 (2009).
21. Moller, J. T. *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet Lond. Engl.* **351**, 857–861 (1998).
22. Abildstrom, H. *et al.* Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **44**, 1246–1251 (2000).
23. Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery. *Br. J. Anaesth.* **85**, 109–117

(2000).
24. Fong, T. G. *et al.* Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* **72**, 1570–1575 (2009).
25. Kline, R. P. *et al.* Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology* **116**, 603–612 (2012).
26. Humeidan, M. L. *et al.* Perioperative Cognitive Protection—Cognitive Exercise and Cognitive Reserve (The Neurobics Trial): A Single-blind Randomized Trial. *Clin. Ther.* **37**, 2641–2650 (2015).
27. Liu, X., Yu, Y. & Zhu, S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PloS One* **13**, e0195659 (2018).
28. Terrando, N. *et al.* Tumor necrosis factor-α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 20518–20522 (2010).
29. Fidalgo, A. R. *et al.* Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice. *Neurosci. Lett.* **498**, 63–66 (2011).
30. Feng, X. *et al.* Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI Insight* **2**,.
31. Zhang, X. *et al.* Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis. *J. Neuroinflammation* **13**, 127 (2016).
32. Terrando, N. *et al.* Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann. Neurol.* **70**, 986–995 (2011).
33. Cibelli, M. *et al.* Role of Interleukin-1β in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Ann. Neurol.* **68**, 360–368 (2010).
34. Feinkohl, I., Winterer, G. & Pischon, T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **32**, 643–651 (2016).
35. Farmer, S. R. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* **4**, 263–273 (2006).
36. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 85–97 (2011).
37. Minville, V., Laffosse, J.-M., Fourcade, O., Girolami, J.-P. & Tack, I. Mouse model of fracture pain. *Anesthesiology* **108**, 467–472 (2008).
38. Gusel'nikova, V. V. & Korzhevskiy, D. E. NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. *Acta Naturae* **7**, 42–47 (2015).
39. Ünal-Çevik, I., Kılınç, M., Gürsoy-Özdemir, Y., Gurer, G. & Dalkara, T. Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: a cautionary note. *Brain Res.* **1015**, 169–174 (2004).
40. De Vincenti, A. P., Ríos, A. S., Paratcha, G. & Ledda, F. Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* **13**, (2019).
41. Saini, V., Kaur, T., Kalotra, S. & Kaur, G. The neuroplasticity marker PSA-NCAM: Insights into new therapeutic avenues for promoting neuroregeneration. *Pharmacol. Res.* **160**, 105186 (2020).
42. Kawano, T. *et al.* Effects of ketoprofen for prevention of postoperative cognitive dysfunction in aged rats. *J. Anesth.* **28**, 932–936 (2014).
43. Saijo, K. & Glass, C. K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 775–787 (2011).
44. Pekny, M. & Nilsson, M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* **50**, 427–434 (2005).
45. Liddelow, S. A. *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* **541**, 481–487 (2017).
46. Kolar, P. *et al.* The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng. Part B Rev.* **16**, 427–434 (2010).
47. Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S. & Flöel, A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 1255–1260 (2009).
48. Dias, G. P. *et al.* Intermittent fasting enhances long-term memory consolidation, adult hippocampal neurogenesis, and expression of longevity gene Klotho. *Mol. Psychiatry* **26**, 6365–6379 (2021).
49. Abud, E. M. *et al.* iPSC-derived human microglia-like cells to study neurological diseases. *Neuron* **94**, 278-293.e9 (2017).

50. Zhao, Z., Yao, M., Wei, L. & Ge, S. Obesity caused by a high-fat diet regulates the Sirt1/PGC-1α/FNDC5/BDNF pathway to exacerbate isoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction in older mice. *Nutr. Neurosci.* **0**, 1–12 (2019).
51. Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Iqbal, Z., Gandhi, S. D. & Pagel, P. S. Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **25**, 282–287 (2011).
52. Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Amole, O., Riley, A. V. & Pagel, P. S. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *J. Anesth.* **25**, 337–344 (2011).
53. Feng, X. *et al.* Surgery results in exaggerated and persistent cognitive decline in a rat model of the Metabolic Syndrome. *Anesthesiology* **118**, 1098–1105 (2013).
54. Alosco, M. L. *et al.* Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity* **22**, 32–38 (2014).
55. Duprée, A. *et al.* Perioperative Short-Term Outcome in Super-Super-Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Obes. Surg.* **28**, 1895–1901 (2018).

Authors contribution

C.D. and V.M. conceived the study. C.T., M.S., A.D., O.P. and S.L.G. performed all animal experiments. C.D., V.M., F.L., and C.T. designed the human cohort. F.L., F.F, V.P., and R.B performed, and analyzed the human cognitive cohort. C.T., O.P., and M.S, performed human samples collection and experiments. C.T. and C.D. analyzed all the results. C.D. supervised the design and execution of the study, interpreted the results, and wrote the manuscript.

Acknowledgements

We thank all the personnel of the CHU Rangueil and Hôpital Pierre Paul Riquet (Toulouse, France) for our human cohort, Lionel Dahan and Cédrick Florian from Remember CBI (Centre de Biologie Intégrative), Toulouse for their advice on mice cognition. We thank Rémy Poupot and Séverine Fruchon for their expertise on neuroinflammation. We thank Restore Institute CERT team for flow cytometry and histology, Tri Genotoul Toulouse plateform for histological imaging, We-Met plateform for plasmatic measures (Toulouse, France).

Supplemental

A

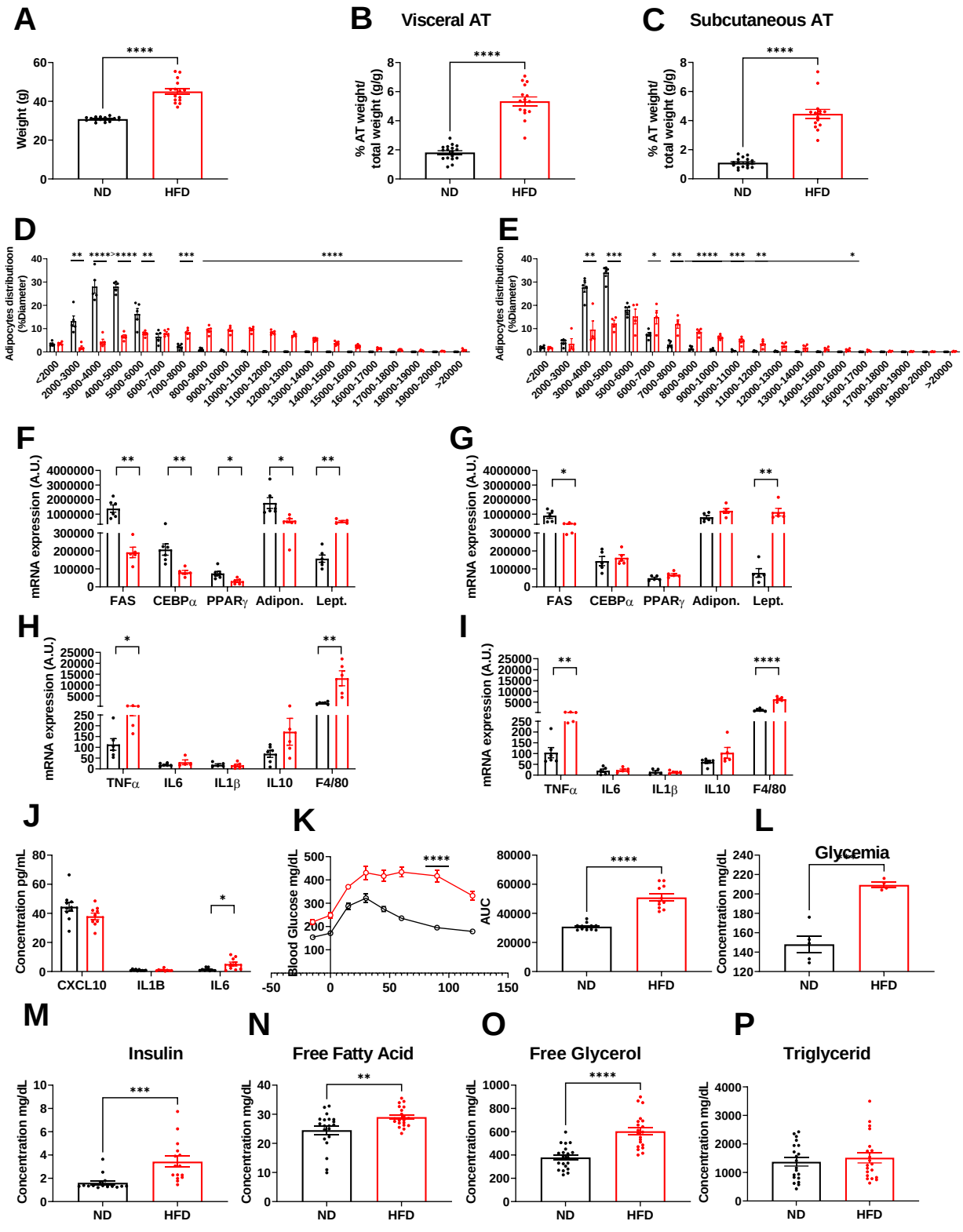
	Total n= 69	Lean n=35	Obese n=34	P value
Preoperative MMSE score (sd)	27 (3)	27 (3)	27 (3)	0,5
Postoperative MMSE score (sd)	26 (4)	26 (5)	26 (3)	0,11

B

	Total n= 34	Lean n=20	Obese n=14	P value
Preoperative TICS score (sd)	29 (5)	29 (5)	29 (5)	0,95
Postoperative TICS score (sd)	31 (6)	33 (6)	29 (6)	0,049

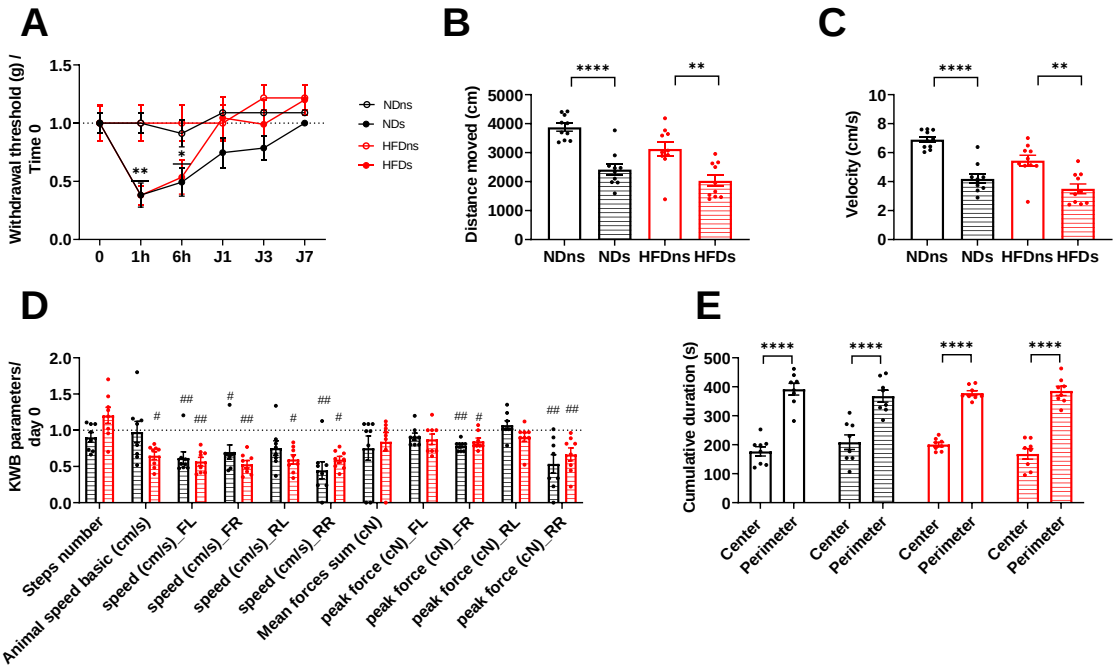
Supplemental 1. MMSE and TICS score before and after surgery.

(A) MMSE mean score in cardiovascular surgery before and after surgery
(B) TICS mean score in orthopaedic surgery before and after surgery
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using Mann-Whitney U test.



Supplemental 2. Obesity phenotypic and molecular characterization.
(A-P) Normal diet and High fat diet animals model validation. (A) animal and (B) visceral or (C) subcutaneous adipose tissue weight (n=15-17). Hematoxylin staining for adipocytes diameter measure in (D) visceral and (E) subcutaneous adipose tissue (n=5). mRNA adipogenesis and adipose tissue genes measure in (F) visceral and (G) subcutaneous adipose tissue (n=5-6). mRNA inflammatory genes measure in (H) visceral and (I) subcutaneous adipose tissue (n=5-6). (J) Plasma cytokine levels CXCL10, IL1β, IL6 (n=5). Metabolic parameters measure: oral glucose tolerance test (K) glycaemia level

response and (L) area under the curve (n=12), (L) basal glycaemia measure (n=5), (M) insulinemia measure (n=15), (N) free fatty acid level, (O) free glycerol level, (P) triglyceride level (n=20).
ND (Normal Diet) black border, HFD (High Fat Diet) red border.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A-P).

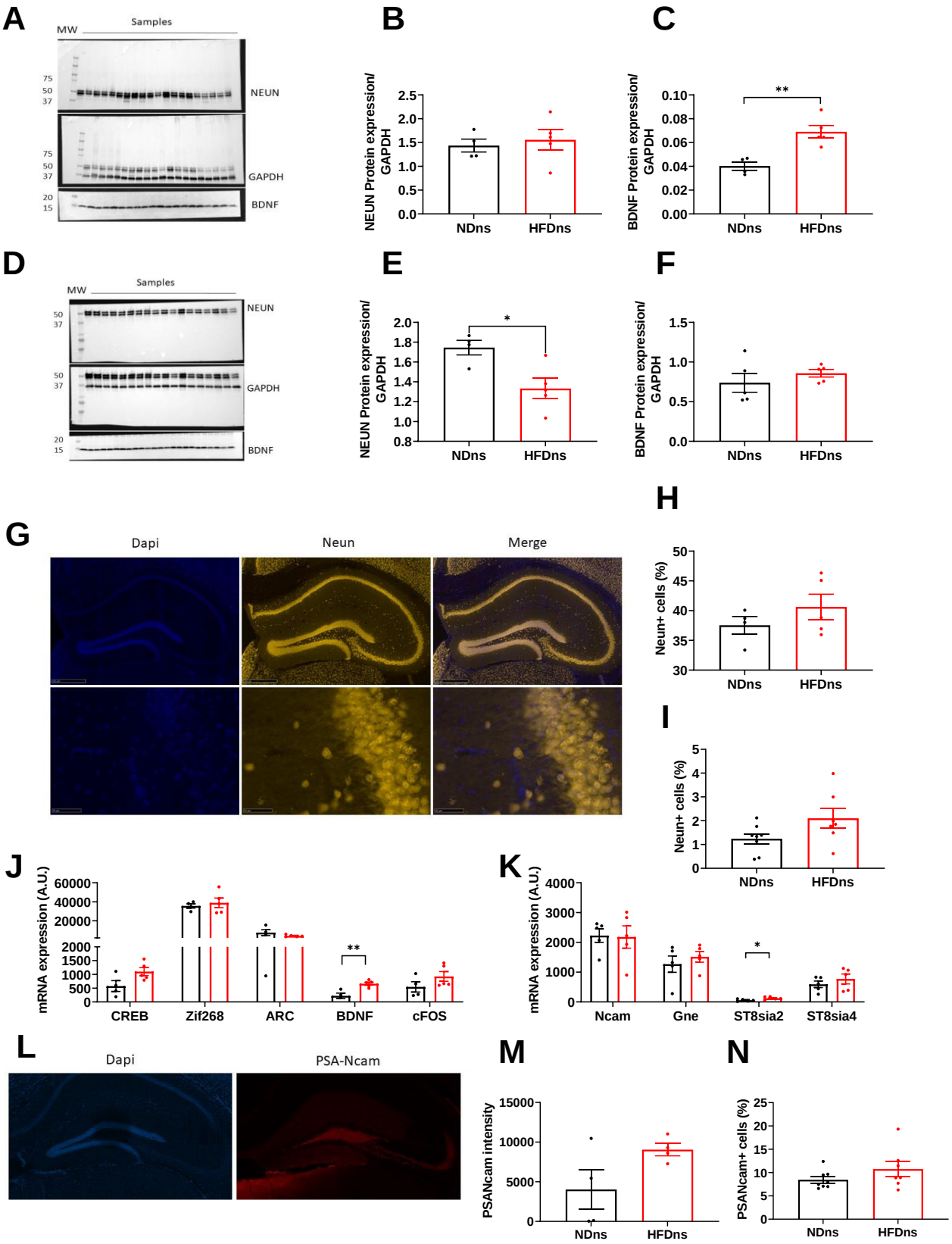


Supplemental 3. Obesity promotes surgery-induced specific cognitive dysfunction in an HFD-fed mouse model of POCD.

(A-E) Behavioural measure of (A) pain with the mechanical nociceptive Von Frey test (n=7-8), locomotion with (B) distanced moved, (C) velocity (n=10) and (D) KWB parameters measure (n=8) and (E) anxiety with the time spent in the center of the object location arena (n=8).

NDns (Normal Diet no surgery) black border, NDs (Normal Diet surgery) black border and pattern, HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern.

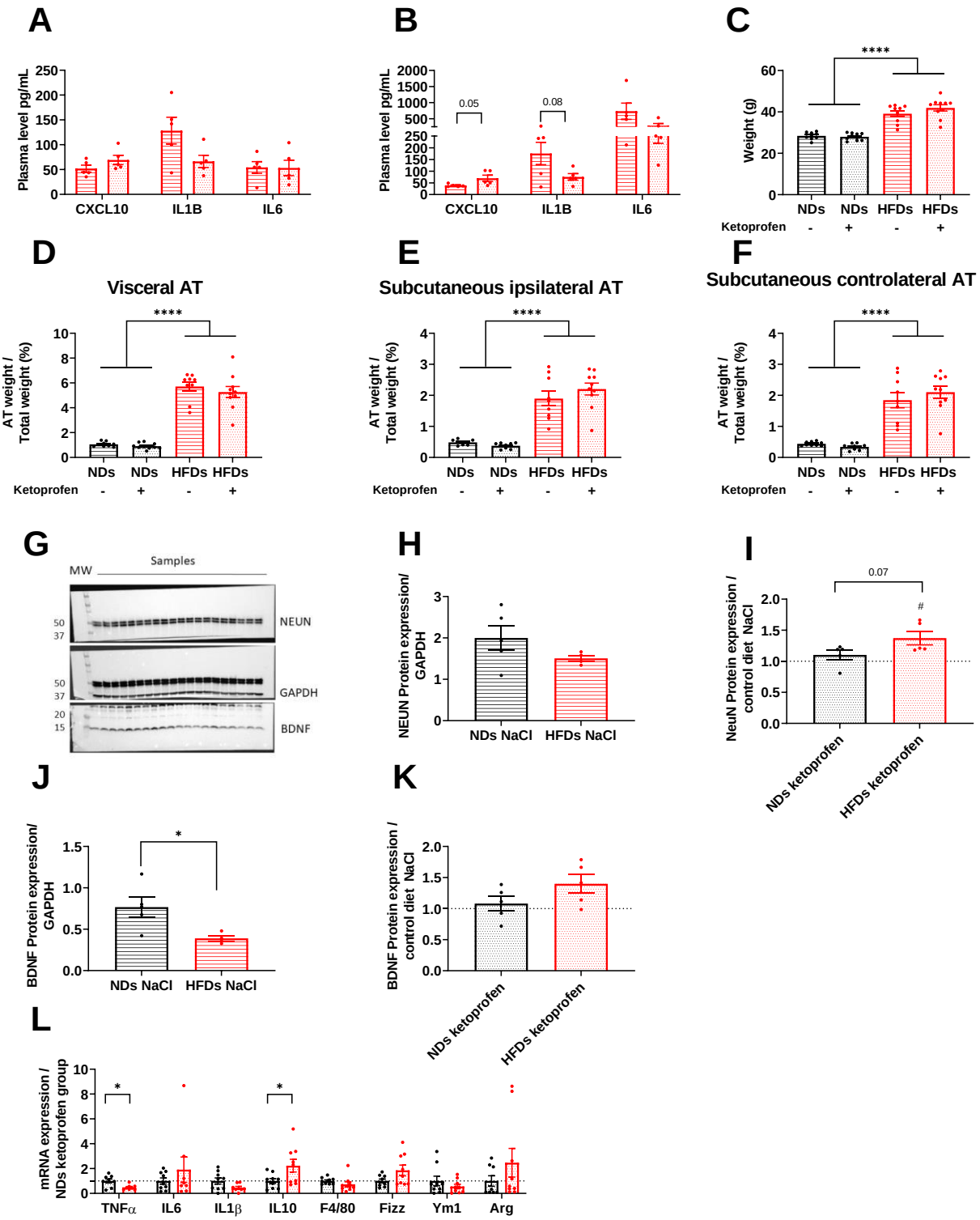
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A-E).



Supplemental 4. Obesity is associated with specific fracture-induced hippocampal plasticity alteration.

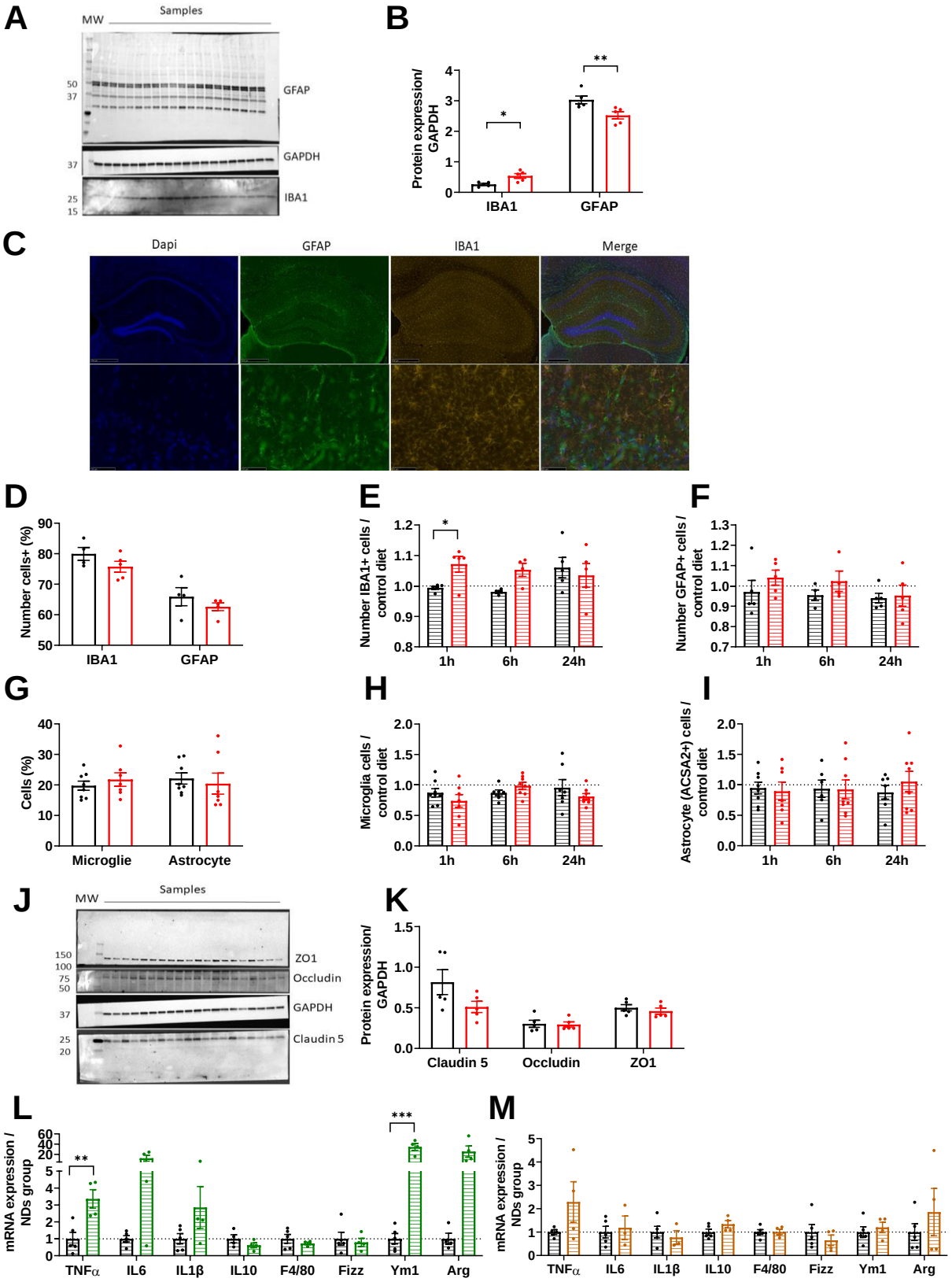
(A-L) Hippocampal measure of central markers in control diet groups. Protein level of NeuN and BDNF (A-C) 12h and (D-F) 24h post-surgery (n=5). NeuN positive cells in (G-H) histology nucleus blue (DAPI), NeuN red (mature neurons) and (I) flow cytometry (n=5). mRNA level of (J) long term potentiation and (K) PSA-Ncam remodeling gene (n=5). PSA-Ncam (L-M) histology intensity and (N) positive cells (n=5).

NDns (Normal Diet no surgery) black border, HFDns (High Fat Diet no surgery) red border.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A-L).



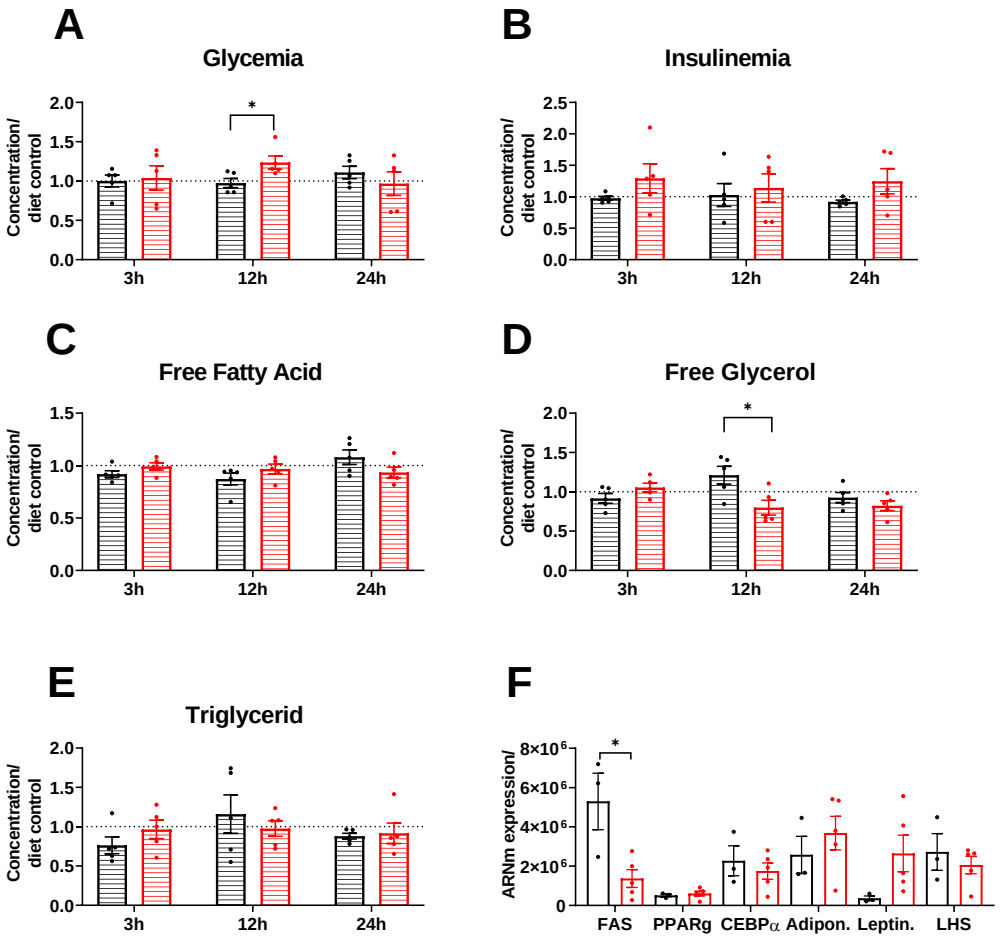
Supplemental 5. Ketoprofen treatment reverses POCD in obese animals.
(A-L) ND and HFD mice treated with NaCl or Ketoprofen 1h prior to the surgery and 24 h after the surgery. Plasma cytokine levels CXCL10, IL1β, IL6 (A) 1 hour and (B) 6 hours after surgery (n=5). (C) animals and (D) visceral or (E) subcutaneous ipsilateral and (F) contralateral adipose tissue weight (n=10). (G-K) Hippocampal expression of NeuN (H) in control diet and (I) surgery compared to control diet groups and BDNF (J) in control diet and (K) surgery compared to control diet groups 48 hours after surgery (n=5). (L) Hematoma collected at the site of surgery mRNA inflammatory genes (n=9).
NDs NaCl (Normal Diet surgery with NaCl) black border and hatched pattern, NDs Ketoprofen (Normal Diet surgery with Ketoprofen) black border and dots pattern, HFDs NaCl (High Fat Diet surgery with NaCl) red border and hatched pattern, HFDs Ketoprofen (High Fat Diet surgery with Ketoprofen) red

border and dots pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A-L).

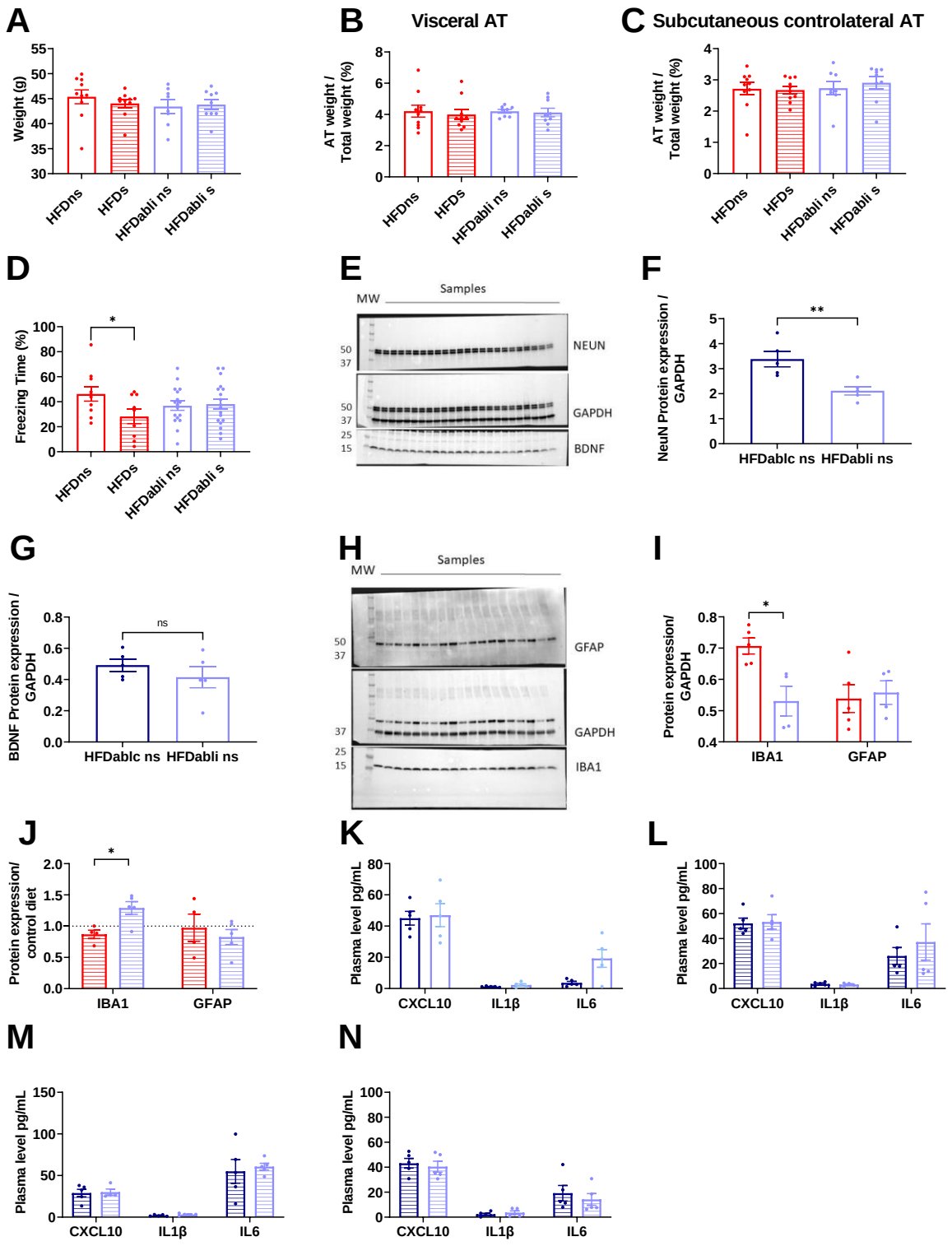


Supplemental 6. Obesity is associated with specific fracture-induced inflammatory responses. (A-I) Microglial cells and astrocytes measured by IBA1 and GFAP (A-B) basal protein level, (C-F) immunofluorescence positive cells quantification 1h, 6h, 24 hours post-surgery: nucleus blue (DAPI), IBA1 red (microglia), GFAP green (astrocytes) (n=5), (G-I) microglia (cd45low/cd11b) and astrocyte (acsa2) positive cells quantification 1h, 6h, 24 hours post-surgery (n=5).

(J-K) Western blot of tight junction protein level (n=5).
(L-M) Hematoma collected at the site of surgery mRNA inflammatory genes in (L) db/db model of obesity and (M) High fat diet 70% on a short-term period model of metabolic dysfunction without obesity 24 hours post-surgery (n=5).
NDns (Normal Diet no surgery) black border, NDs (Normal Diet surgery) black border and pattern, HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern, db/dbs (Db/Db surgery) green border and pattern, HFD70%s (High Fat Diet 70% surgery) brown border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A-M).



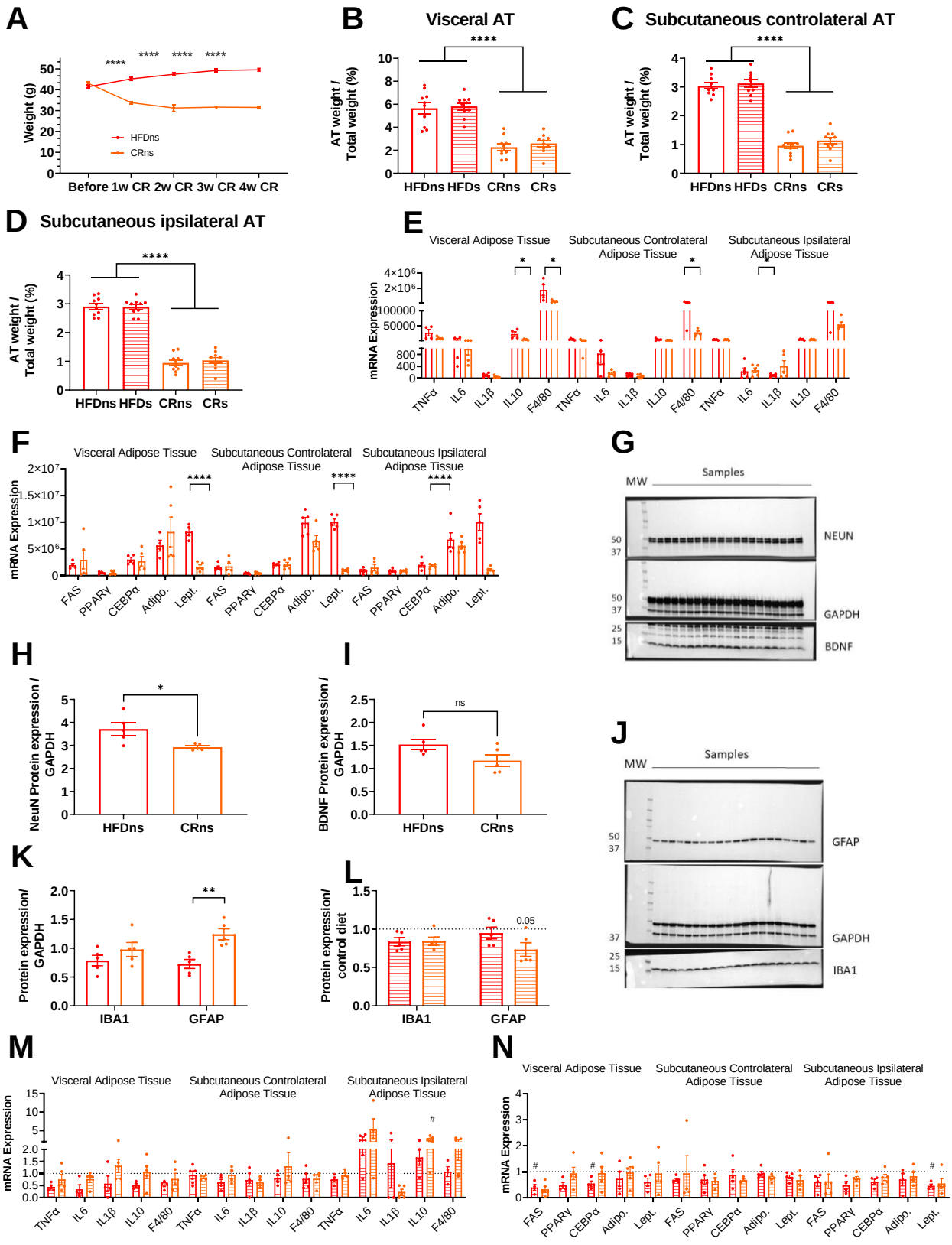
Supplemental 7. Obesity role is not due to metabolic or phenotypic changes.
(A-E) Plasma measure of metabolic parameters compared to control diet groups 3h, 12h and 24 hours post-surgery: (A) glycaemia, (B) insulinemia, (C) free fatty acid, (D) free glycerol, (E) triglyceride (n=5). (F) mRNA adipogenesis and adipose tissue genes are measured in subcutaneous ipsilateral adipose tissue (n=5).
NDs (Normal Diet surgery) black border and pattern, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, ****P<0.0001 analyzed using T tests (A-K).



Supplemental 8. Subcutaneous ipsilateral adipose tissue ablation reverses POCD in obese animals.

(A-N) Obese mice subjected to either ipsilateral or contralateral subcutaneous adipose tissue ablation.
(A) animals and (B) visceral or (C) subcutaneous contralateral adipose tissue weight (n=10).
(D) Cognitive dysfunction measured with the freezing time on fear conditioning test on recall phase (n=10-19).
(E-J) Hippocampal expression of (F) NeuN and BDNF (G) in control diet 24 hours post-surgery and (I) IBA1 and GFAP control diet and (J) compared to control diet groups 72 hours post-surgery.
(K-N) Plasma cytokine levels CXCL10, IL1β, IL6 (K) basal (L) 1 hour and (M) 6 hours and (N) 24 hours

after surgery (n=5).
HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern. HFDablc ns (High Fat Diet ablation contralateral no surgery) dark blue border, HFDablc s (High Fat Diet ablation contralateral surgery) dark blue border and pattern, HFDabli ns (High Fat Diet ablation ipsilateral no surgery) blue border, HFDabli s (High Fat Diet ablation ipsilateral surgery) blue border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A,C-E,N) and 2-way ANOVA multiple comparison test (D).



Supplemental 9. 4 weeks caloric restriction reverses POCD in obese animals.
(A-N) Obese mice subjected to 4 weeks of caloric restriction with normal diet after 8 weeks of high fat diet. (A) animals weight before and after caloric restriction and (B) visceral or (C) subcutaneous ipsilateral and (D) contralateral adipose tissue weight (n=10).
(E) mRNA inflammatory genes are measured in visceral, subcutaneous ipsilateral and contralateral adipose tissue (n=5). (F) mRNA adipogenesis and adipose tissue genes are measured in visceral,

subcutaneous ipsilateral and contralateral adipose tissue (n=5).
(G-I) Hippocampal expression of (G) NeuN and BDNF (H) in control diet 48 hours post-surgery and (I) IBA1 and GFAP control diet and (J) compared to control diet groups 48 hours post-surgery.
(K) mRNA inflammatory genes are measured in visceral, subcutaneous ipsilateral and contralateral adipose tissue in surgery compared to control diet groups (n=5).
(L) mRNA adipogenesis and adipose tissue genes are measured in visceral, subcutaneous ipsilateral and contralateral adipose tissue in surgery compared to control diet groups (n=5).
HFDns (High Fat Diet no surgery) red border, HFDs (High Fat Diet surgery) red border and pattern, CRns (Caloric Restriction no surgery) orange border, CRs (Caloric Restriction surgery) orange border and pattern.
Data are mean +- SEM. *P<0.05, **P<0.01, ***P<0.001, analyzed using T tests (A-N).

❖

DISCUSSION

❖

Conclusions et Perspectives

Les données récentes de la littérature soulignent que les troubles cognitifs post-opératoires (TCPO) représentent à l'heure actuelle un problème de santé publique impactant la vie des patients et l'économie de la santé avec une altération de la qualité de vie et une morbidité et une mortalité augmentées[225,226]. Des avancées récentes ont permis la mise en évidence d'hypothèses étiologiques du TCPO dont la plus probable semble être l'inflammation produite au niveau du site de chirurgie qui, par sa propagation au niveau central, conduit à une neuroinflammation incontrôlée et à un déclin cognitif. L'âge avancé et le type de chirurgie ayant déjà été caractérisés comme des facteurs de risques du TCPO, la recherche et l'identification de nouveaux facteurs aggravants potentiels contre lesquels lutter a été envisagée. C'est ainsi que l'obésité, dont l'incidence ne cesse d'augmenter, pourrait se positionner comme un facteur potentiel aggravant du TCPO. En effet, l'obésité présente une inflammation chronique de bas bruit pouvant agir selon deux axes sur la survenue des TCPO : un axe direct avec une communication entre le tissu adipeux et le cerveau qui conditionnerait le cerveau à une sensibilité plus accrue à un évènement pro-inflammatoire et un axe indirect qui ferait intervenir une potentialisation de l'inflammation présente au site de fracture conduisant à une aggravation du TCPO.

L'obésité, nouveau facteur de risque du TCPO :

Face à un manque de données cliniques homogènes[223], la réalisation d'une étude clinique ((NCT04907565) « ODCOTA Impact of Obesity on Post-operative Cognitive Dysfunction: Role of Adipose Tissue ») nous a permis de mettre en évidence le lien entre l'obésité et le TCPO. Cette étude observationnelle, prospective, mono centrique menée au CHU de Toulouse dans le service de chirurgie orthopédique de Purpan et le service de chirurgie cardiaque de Rangueil avait pour objectif le suivi des patients en obésité et normo pondérés en pré et post-chirurgie. Les patients ont été inclus sur la base de critères définis tels qu'un âge supérieur à 60 ans, afin

d'augmenter les risques de survenue de TCPO, une absence de dysfonction cognitive préopératoire avec un score MMSE > ou = à 20, un IMC < 25 pour les patients normo-pondérés ou > 30 pour les patients souffrant d'obésité. Les patients en surpoids n'ont donc pas été pris en compte. La mesure du pourcentage de perte aux scores cognitifs met en évidence un déclin cognitif plus important chez les patients en situation d'obésité suite à la chirurgie quelle qu'elle soit. De plus, au cours de cette étude des prélèvements de sang et de tissu adipeux ont été réalisés avec pour but d'étudier ultérieurement le rôle de l'inflammation systémique et du tissu adipeux dans la survenue du TCPO chez le patient souffrant d'obésité. Ainsi, notre hypothèse est que dans le sang des patients en situation d'obésité ayant présenté un TCPO, un profil pro-inflammatoire plus important sera retrouvé en préopératoire. L'objectif étant d'identifier un ou des marqueurs prédictifs qui pourraient être associés à l'inflammation centrale et au TCPO et seraient dosés en clinique avant une intervention afin de mettre en place une surveillance renforcée de ces patients. Nous pourrions par exemple envisager de doser directement dans le plasma des patients des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α, l'IL-6 ou l'IL-1β, des lipides pro-inflammatoires, ou encore des lipides associés à la résolution de l'inflammation tels que les résolvines. Pour aller plus loin, nous émettons l'hypothèse que les patients ayant présenté un TCPO auront une inflammation plasmatique plus élevée un jour après la chirurgie. Si les résultats confirment cette hypothèse, il sera intéressant de mener un suivi très étroit de ces patients à haut risque afin de diminuer leur stress inflammatoire et de préserver au mieux leurs facultés cognitives. Enfin, le prélèvement de tissu adipeux sous-cutané de la région chirurgicale réalisé au moment de l'opération permettra d'identifier un lien potentiel de cause à effet entre ce tissu et des dysfonctions cognitives. Notre hypothèse est que les sécrétions de ce tissu adipeux vont agir sur la neuroinflammation. Afin de démontrer ce lien, nous avons pour objectif de traiter des cellules du SNC avec ces sécrétions. Pour cela, nous envisageons l'utilisation d'IPSC de microglie traitée par les sécrétions issues de ces tissu adipeux. Cette étude permettrait selon le profil génique d'activation des cellules et leur expression génique en marqueurs inflammatoires, d'avoir une idée du rôle des sécrétions du tissu adipeux sur l'état neuroinflammatoire du patient en préopératoire pouvant imprégner le cerveau d'un individu avant une chirurgie. Ces résultats permettront de pouvoir corréler un profil pro-inflammatoire et l'apparition du TCPO. Ainsi l'objectif serait de détecter les patients à risque de développer un TCPO et proposer des stratégies préventives

pharmacologiques avec par exemples des inhibiteurs de cytokines (anticorps ou antagonistes) ainsi que le renforcement des stratégies préventives hygiéno-diététiques.

Chez la souris, le modèle de TCPO a été largement documenté au cours du viellissement[227]. Afin d'étudier les conséquences de l'obésité sur ce trouble, nous avons induit une obésité *via* une approche nutritionnelle associée à un modèle de TCPO par fracture fermée couplée à un enclouage centromédullaire du tibia droit[228]. Ce modèle de TCPO a été choisi pour se rapprocher le plus possible de la clinique humaine où la chirurgie orthopédique est largement pratiquée chez le sujet en situation d'obésité en raison des troubles articulaires associés à l'obésité[229]. Nous avons pu montrer que la fracture induisait une altération des fonctions cognitives dépendantes de l'hippocampe spécifiquement chez les souris obèses grâce à trois tests : le conditionnement par la peur, l'interaction sociale et la localisation d'objet. En effet, le test de conditionnement par la peur qui permet de mesurer le rappel d'un événement douloureux grâce à un contexte spécifique met en évidence une diminution de la réponse associée à la peur chez les souris obèses fracturées quelle que soit la cinétique à laquelle la chirurgie est réalisée. De même, dans le test d'interaction sociale qui met en jeu la mémoire sociale liée à la zone CA2 de l'hippocampe, les souris obèses fracturées sont les seules à maintenir un niveau d'interaction avec la souris présentatrice élevée. Enfin, le test de localisation d'objet qui met en jeu la mémoire dépendante du contexte met en évidence un défaut de mémoire des souris obèses après la chirurgie avec une absence de préférence pour l'objet déplacé. L'ensemble de ces tests souligne un défaut cognitif spécifiquement chez les souris obèses après une chirurgie. Ces altérations semblent spécifiques de la mémoire hippocampo-dépendante et sont indépendantes de la locomotion, la douleur ou l'anxiété. En effet ces paramètres auraient pu représenter des facteurs confondants biaisant la réponse chez la souris obèse. Cependant, ils semblent être altérés par la chirurgie quel que ce soit le régime mais ne pas avoir d'impact plus important chez la souris en régime gras. Ce résultat est à rapprocher d'une étude récente menée par Zhao *et al*[224] ayant démontré un lien entre les TCPO et l'obésité chez des souris présentant un âge avancé de 15 mois, qui est un facteur de risque supplémentaire et déjà identifié du TCPO. De plus, Feng *et al*[82] ont utilisé un modèle d'obésité induite par un régime gras dans leur étude et mettent eux aussi en évidence une altération

des fonctions cognitives après fracture du tibia augmentée grâce au test de conditionnement par la peur. Cependant, ces études utilisent l'obésité comme modèle pouvant exacerber le TCPO sans étudier les mécanismes mis en jeu qui pourraient être impliqués dans cette exacerbation tels que l'implication des dépôts adipeux.

Au niveau de l'hippocampe, nos résultats montrent une perte de l'activation des neurones associée à l'altération de la transmission synaptique chez les souris obèses après une chirurgie. Il est rapporté une diminution de NeuN, marqueur de neurone mature[230], chez les souris obèses fracturées. Cette diminution pourrait signifier une baisse transitoire de l'expression de NeuN liée à l'altération de l'environnement central sans perte cellulaire. En effet, une perte de capacité de l'antigène pour lier l'anticorps anti-NeuN sans mort des neurones a été retrouvée 6 heures après une expérience d'ischémie de l'artère cérébrale[231]. Il est aussi envisageable que la fracture et l'inflammation associée induisent une perte neuronale par apoptose, comme décrit par Davoli *et al*[232]*,* où la mesure de l'apoptose des neurones après une ischémie cérébrale a été mise en évidence par la mesure histologique de la caspase-3 et des expériences de TUNEL. Ainsi, des expériences de mesure de l'apoptose par la méthode TUNEL permettraient de répondre à cette question de perte de NeuN et de conclure quand sa diminution dans notre étude. En parallèle, une diminution du BDNF, neurotrophine largement impliquée dans les phénomènes de mémoire, neurogenèse et transmission synaptique[233] a été mise en évidence chez nos souris obèses fracturées. Ce résultat est renforcé par la diminution de l'expression de gènes impliqués dans la mémoire à long terme comme *creb, zif 268, arc, bdnf* et *cfos*. De même, l'étude de PSA-NCAM (forme polysialylée de la protein neural cell adhesion molecule), marqueur de neuroplasticité également impliqué dans la neurogenèse et le remodelage de la transmission synaptique[234] signe une diminution de cette voie chez les souris obèses fracturées. Afin de confirmer ces résultats et d'aller plus loin dans l'étude de la neurogénèse d'autres mesures pourraient être faites. Ainsi, plusieurs marqueurs pourraient être envisagés : le marqueur doublecortin (DCX), protéine associée aux microtubules exprimée par les précurseurs neuronaux immatures ou encore l'injection d'analogue de thymidine qui se lie à l'ADN des cellules en division, le bromodeoxyuridine (BrdU)[235] permettraient de quantifier les neurones en division avec des co-marquages NeuN et donc refléter la neurogénèse.

Nous montrons donc qu'un modèle murin d'obésité peut représenter un facteur de risque de développement de TCPO avec pour la première fois un objectif de compréhension du rôle spécifique de l'obésité et l'étude des mécanismes cellulaires et moléculaires mis en jeux.

Une réponse inflammatoire incontrôlée :

Le rôle majeur de l'inflammation dans l'installation et la persistance du TCPO est largement décrit dans la littérature et met en jeu 3 acteurs majoritaires : le système nerveux central, la circulation systémique et le site de chirurgie[236]. En ce qui concerne le modèle d'obésité, l'inflammation chronique de bas bruit associée aux modifications du tissu adipeux blanc[237] retrouvée au cours de l'obésité contribue à impacter la réponse inflammatoire au niveau central et périphérique en absence de chirurgie[238].

Ainsi, l'association d'une inflammation chronique de bas bruit liée à l'obésité et de l'inflammation aigue induite par la chirurgie pourrait potentialiser ces effets. De ce fait, la première étape a été de valider le rôle de l'inflammation dans l'apparition du TCPO chez la souris obèse. Pour cela, les souris ND et HFD ont été traitées avec un anti-inflammatoire non stéroïdien, le kétoprofène, qui inhibe la cyclooxygénase 2 et donc la synthèse des prostaglandines. Le kétoprofène a déjà montré son efficacité sur la douleur et la fonction cognitive chez le rat âgé ayant subi une laparotomie[239]. Dans notre étude, le traitement préventif au kétoprofène a permis d'empêcher l'apparition du TCPO chez les souris obèses, mesuré par le test de localisation d'objet. Cet effet comportemental est associé à une restauration de l'expression de NeuN et BDNF ainsi qu'une moindre inflammation au niveau plasmatique et au niveau du site de chirurgie. Ces résultats confirment le rôle majeur de l'inflammation dans notre modèle.

L'objectif a donc ensuite été d'étudier les 3 niveaux de réponse inflammatoire en partant du SNC pour aller vers la périphérie avec dans un premier temps la circulation sanguine pour finir avec le site de chirurgie.

La première étape a donc consisté en l'étude de la neuroinflammation au moyen de dosages cytokiniques dans l'hippocampe. Cependant, nous ne sommes pour le moment pas parvenus à mettre en évidence la présence d'une neuroinflammation plus importante chez les souris obèses par le biais de dosages ELISA. Ceci est probablement dû à des problèmes techniques. En effet, nous pensons qu'une dilution du signal due au volume de tampon utilisé pour la digestion d'hippocampe et que l'utilisation d'un tampon de digestion (type RIPA) non adaptés pourraient expliquer l'absence de résultat interprétable. Ainsi, lyser l'hippocampe dans du PBS froid ainsi que l'utilisation de kits spécifiques de l'hippocampe semblerait plus appropriée. Une fois ces biais techniques surmontés, ces études nous permettront de conclure quant à l'importance de l'inflammation centrale suivant le régime et la chirurgie. L'augmentation de l'inflammation centrale étant déjà connue chez la souris normo pondérale ayant subi une fracture entre 1h et 24h post-opératoire, le résultat attendu est une augmentation d'autant plus importante de la neuroinflammation chez la souris obèse fracturée. Les neurones n'étant pas les seules cellules impliquées dans la réponse centrale, des acteurs de la glie, microglie et astrocytes, impliqués dans la neuroinflammation ont été investigués. De manière étonnante, dans notre étude, l'activation des cellules de la microglie en post-chirurgie, bien que retrouvée chez la souris en régime normal est absente au cours de l'obésité. En effet, nous constatons une diminution de l'activation des cellules microgliales caractérisée par l'expression de IBA1 chez les souris obèses après la fracture. Cependant, aucune modification du nombre de cellules de la microglie n'a été mise en évidence par cytométrie en flux. Bien que contradictoire avec les attentes liées à la littérature, cette diminution d'activation des cellules de la microglie chez la souris obèse pourrait s'expliquer par un état actif de base déjà élevé qui ne permettrait pas une plus forte activation suite à la chirurgie. L'étude du profil d'activation de la microglie à l'aide d'un marqueur de surface caractéristique du profil anti-inflammatoire, le CD206, semble montrer chez des souris ND une augmentation de ce marqueur signant un profil plutôt anti-inflammatoire pro-résolutif alors qu'il est diminué chez la souris obèse fracturée. Ainsi, ce phénomène, qui serait absent chez les souris obèses, pourrait expliquer le maintien d'une inflammation délétère. Des investigations plus poussées sur cet état d'activation semblent nécessaires pour bien comprendre en le rôle, par exemple *via* l'utilisation d'autres marqueurs anti-inflammatoires tels que CD163 ou l'étude des cytokines anti-inflammatoires IL-10, IL-4 et IL-13 qui y sont associées[240]. De plus, nous pouvons

envisager le fait que ce marqueur IBA1 ne serait pas approprié dans notre contexte et que d'autres marqueurs d'activation des cellules de la microglie tels que ICAM-1, F4/80 et CD11b seraient à étudier[241]. Associés aux cellules de la microglie, les astrocytes jouent un rôle majeur dans l'homéostasie centrale. Depuis quelques années, ils sont décrits pour également pouvoir s'activer sous forme d'astrocytes réactifs au cours de l'astrogliose qui fait suite à l'activation des cellules de la microglie en cas d'inflammation centrale. Dans notre contexte, cette astrogliose semble avoir lieu chez les souris obèses fracturées mais pas chez les souris en régime normal. Ces résultats pourraient signifier une différence de réponse centrale selon le régime et l'état d'activation de base des cellules de la glie. Afin de mieux appréhender l'importance des cellules gliales, des approches d'inhibition de leur activation pourraient être envisagées *in vivo*, en utilisant par exemple les inhibiteurs du récepteur de CSF1 déjà validés dans la littérature[82]. Cependant ces approches semblent difficilement transposables à l'homme où l'action directe sur le SNC impliquerait de bloquer tous les phénomènes de réponse inflammatoire pourtant nécessaires au maintien de l'homéostasie. Associée à cette activation des cellules impliquées dans la neuroinflammation, une altération de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique a été retrouvée, 24h après la chirurgie. En effet, l'utilisation d'un colorant se liant à l'albumine plasmatique, le bleu Evans, nous a permis de mettre en évidence une augmentation de la perméabilité de la barrière spécifiquement chez les souris obèses fracturées. Ce résultat est à mettre en lien avec la diminution des protéines des jonctions serrées Occludine et Zonula Occludens 1 retrouvée spécifiquement chez les souris obèses au décours de la chirurgie. Cette permissivité de la BHE pourrait expliquer les effets retrouvés au niveau du système nerveux central avec l'augmentation de la réactivité des cellules de la microglie et des astrocytes en réponse à des médiateurs systémiques. De plus, la rupture de la BHE faisant partie des mécanismes impliqués dans la genèse du TCPO, le fait de la retrouver spécifiquement chez la souris obèse fracturée renforce les résultats fonctionnels.

Ces réponses au niveau central peuvent s'expliquer par une réponse inflammatoire différente entre souris ND et HFD au niveau périphérique. Ainsi, l'étude de la réponse inflammatoire au niveau systémique a été menée par la mesure de cytokines dans le plasma. Au niveau plasmatique la mesure de la réponse inflammatoire 1 heure, 6 heures et 24 heures après la chirurgie a été mesurée. Pour

cela, les cytokines pro-inflammatoires IL-6 et IL-1β et une cytokine anti-inflammatoire CXCL10 ont été dosées. Comme attendu, au cours de la chirurgie, les souris en régime ND et HFD voient leur réponse pro-inflammatoire augmenter. Cependant, l'augmentation de l'IL-6 et l'IL-1β reste plus importante chez les souris obèses fracturées, alors que la concentration en CXCL10 est augmentée chez les souris en régime normal. Enfin, l'étude de la réponse inflammatoire locale, au site chirurgical, s'est faite par le bais de l'analyse de l'hématome constitué immédiatement après la fracture. L'étude de la composition en cellules immunes recrutées au sein de l'hématome semble être identique. Cependant, au niveau du site de chirurgie des souris obèses, il semblerait que le profil inflammatoire soit plus élevé comme montré par la mesure des taux de cytokines intracellulaires dans les cellules CD45 et l'expression génique de cytokines. De ce fait, une étude transcriptomique par RNA-seq de ces hématomes a été mise en place et est en cours. Cette analyse permettra de mettre en évidence les voies exprimées suivant le régime pouvant expliquer l'altération de la réponse inflammatoire locale mais aussi les mécanismes potentiels mis en jeu expliquant la réponse au niveau du SNC.

Le tissu adipeux blanc, au cœur du TCPO chez l'individu en situation d'obésité ?

Compte tenu des conséquences de l'obésité sur la survenue plus importante des TCPO, l'objectif a été, par la suite, de comprendre la relation physiopathologique entre ces deux désordres. En effet, l'obésité peut jouer un rôle i) soit avant la chirurgie, avec l'imprégnation associée à l'inflammation chronique de bas bruit et les altérations métaboliques associées à l'obésité ii) soit après la chirurgie en réponse à l'inflammation aigue produite localement et en potentialisant cette réponse. Face à l'absence de rupture de l'homéostasie métabolique (mesure de glycémie, insulinémie, acides gras libres, triglycérides) des souris obèses après une chirurgie, l'hypothèse d'un rôle de l'inflammation chronique de bas bruit médiée par le tissu adipeux blanc, a été privilégiée.

Afin de mieux appréhender le rôle de chaque tissu adipeux blanc dans la survenue du TCPO, nous avons tout d'abord observé l'impact de la chirurgie sur la morphologie du tissu. L'intervention chirurgicale n'a pas entrainé de modification du poids des tissus adipeux quel que soit leur localisation. De même, aucun effet de la fracture n'a été observé sur la distribution de la taille des adipocytes. Ces résultats, bien que surprenant, montrent que le tissu adipeux n'est pas la cible des cytokines pro-inflammatoires produites par la fracture du tibia dans la cinétique courte que nous étudions. Nous aurions pu envisager qu'en cas d'exposition prolongée du tissu adipeux à des taux non maitrisés de cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-6 ou le TNF-α, un phénomène de lipolyse aurait pu être remarqué et ainsi contribuer à la diminution de la taille des adipocytes. Néanmoins, des analyses transcriptomiques, cytologiques et histologiques réalisées au niveau des cellules de la fraction stroma vasculaire et des adipocytes ont mis en évidence un effet de la chirurgie spécifiquement au niveau du tissu adipeux sous-cutané le plus proche du site de chirurgie. En effet, une augmentation du recrutement de cellules immunes telles que les neutrophiles et une diminution des lymphocytes et des macrophages associés à un profil inflammatoire augmenté ont été retrouvées spécifiquement au niveau du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral. Il semblerait que ce tissu soit impacté, par sa localisation proche de la fracture, quel que soit le régime et l'état d'obésité. Cependant, compte tenu de la masse importante que représente ce tissu chez l'individu souffrant d'obésité, les modifications cellulaires et endocrines observées vont certainement influencer le site de chirurgie et *in fine* le cerveau de manière différente.

Afin de valider le rôle déterminant de ce tissu adipeux, nous avons réalisé une ablation chirurgicale totale de ce tissu chez des souris obèses. Après 12 semaines de régime HFD, une ablation des différents tissus adipeux sous-cutanés a été réalisée, puis les animaux ont été laissés au repos durant 3 semaines afin de permettre la cicatrisation et de s'assurer que l'inflammation liée à l'ablation ne représente pas un biais confondant. Les performances cognitives suite à une fracture ont par la suite été investiguées et nous ont permis de mettre en évidence que l'absence du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral chez une souris obèse empêchait la survenue du TCPO. De façon intéressante, ce résultat est spécifique du tissu adipeux proche du site de fracture puisque l'ablation du tissu adipeux sous-cutané controlatéral ne permet pas de restaurer les fonctions cognitives après la chirurgie. De même, les paramètres

centraux associés au TCPO tels que l'expression de BDNF et NeuN sont améliorés par l'ablation du tissu adipeux ipsilatéral. Cependant, cet effet semble ne pas passer par une modification du profil inflammatoire systémique caractérisé par les cytokines IL6, IL-1β et CXCL10 puisque qu'aucune différence dans les niveaux de ces cytokines n'a été retrouvée entre des souris obèses, des souris obèses avec une ablation du tissu adipeux sous-cutané controlatéral et des souris obèses avec une ablation de l'ipsilatéral. Cependant, il faudrait investiguer d'autres médiateurs de l'inflammation qui pourraient être mis en jeux. Pour cela, l'étude par RNAseq de l'hématome nous permettra de comprendre les voies impliquées chez des souris en régime normal ou gras et l'effet de l'ablation du tissu adipeux sur le profil de l'hématome. En effet, des cytokines ou lipides libérées par le tissu adipeux pourraient être acteurs de ces phénomènes, comme par exemple la voie de l'inflammasome largement étudiée dans le tissu adipeux. Afin de confirmer le rôle local du tissu adipeux, un modèle de xénogreffe pourrait être envisagé en apportant du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral de souris obèse à une souris en régime normal. Si cette greffe suffit à induire un TCPO chez la souris normale après une fracture cela signifierait que seul ce tissu est délétère. De plus, pour comprendre le rôle du tissu adipeux post-chirurgie, il serait intéressant d'étudier l'effet d'une greffe de tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral provenant d'une souris fracturée sur le comportement. Ainsi, si la greffe du tissu adipeux d'une souris obèse fracturée dans une souris en régime normal receveuse suffit à induire un TCPO, cela mettra en évidence le rôle crucial de ce tissu après une chirurgie. Ce modèle original confirmerait le rôle indispensable et unique de ce tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral dans la réponse en s'affranchissant de la part jouée par l'hématome. Enfin, dans nos modèles, une composante à prendre en compte est l'exposition des différents organes et du cerveau en particulier, par les sécrétions pro-inflammatoires du tissu adipeux sans chirurgie, En effet, l'obésité est associée à : i) une inflammation systémique, que nous retrouvons par le dosage de cytokines au niveau plasmatique dans notre modèle murin, ii) une inflammation des tissus adipeux mesurée par l'expression génique de cytokines pro-inflammatoires, et iii) une activation des cellules de la microglie. Ainsi pour étudier les effets de l'exposition liée à l'obésité, la greffe de tissu adipeux chez une souris normale rapidement fracturée permettrait d'apporter la preuve de concept de son implication dans les phénomènes cognitifs observés. En effet, si cette greffe suffit à un induire un TCPO, cela signifierait que l'imprégnation joue elle aussi un rôle majeur et que le rôle du tissu adipeux passe

par une action systémique et une action locale en synergie avec la fracture. De même, nous n'avons pas étudié l'impact d'une ablation du tissu adipeux viscéral chez les souris obèses. Cette ablation en réduisant l'inflammation systémique pourrait conduire à une amélioration du déclin cognitif et renforcerait l'idée de la double action d'imprégnation et de réaction locale au cours de l'obésité.

L'étude du rôle du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral nous a amené à nous intéresser aux mécanismes de réponse et d'action mis en jeu. Ainsi, ce tissu adipeux blanc pourrait jouer un rôle *via* ses secrétions ou *via* ses cellules qui sont toutes deux modifiées au cours de l'obésité et pourraient l'être d'autant plus par la chirurgie.

L'hypothèse d'une migration cellulaire depuis le tissu adipeux vers l'hématome a dans un premier temps été posée et étudiée grâce au modèle de souris transgénique dont toutes les cellules portent une protéine fluorescente photo-convertible dans leur cytoplasme (KIKGR,kikume green-red)[242] (résultat non montré). Cette protéine, qui émet dans le vert peut être convertie en rouge après stimulation à la lumière UV. L'objectif de ce modèle était, grâce à la photoconversion spécifique du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral, de pouvoir suivre les cellules provenant de ce tissu adipeux. En effet, la quantification du nombre de cellules rouges au niveau du site de chirurgie et du cerveau serait un reflet des cellules provenant du tissu adipeux photoconverti. Cependant, des biais techniques ne nous ont pas permis de valider ces expériences. En effet, afin de limiter le biais inflammatoire engendré par une chirurgie permettant l'accès au tissu adipeux, nous avions choisi d'exposer le tissu adipeux aux UV par voie transcutanée, et, bien que nous ayons retrouvé des cellules converties au niveau de la fraction stroma vasculaire du tissu adipeux nous n'obtenons pas 100% de cellules photoconverties. Ainsi nous n'avons pas mis en évidence de différence en termes de pourcentage de cellules converties ayant migré, après fracture, au niveau du site de chirurgie ou du cerveau suivant le régime des animaux. Ces expériences pourraient être reproduites en greffant le tissu adipeux sous-cutané d'une souris KIKGR ou GFP dans une souris WT et en suivant l'apparition de cellules fluorescentes. La présence de cellules fluorescentes qui proviendraient donc de ce tissu greffé, au niveau du site de chirurgie et du cerveau permettrait d'une part de mesurer les quantités de cellules qui migrent selon le régime de la souris et également par tri cellulaire de ces cellules d'aller les étudier et les identifier. Cela permettrait de savoir si la fracture met en jeu

des mouvements de cellules et si ces cellules sont de type inflammatoire ou progéniteur. En effet, les travaux de Sastourné-Array *et al*[243] ont mis en évidence une migration des cellules stromales adipeuses du tissu adipeux sous-cutané vers le muscle après une lésion et leur participation dans la régénération tissulaire. Ainsi, des cellules du tissu adipeux pourraient migrer au site de chirurgie et perturber la réparation et/ou la réponse inflammatoire. Cependant la difficulté serait ici de parvenir à greffer un pan entier de tissu adipeux sous-cutané viable, capable de répondre à la chirurgie.

Au cours de mon doctorat, nous nous sommes donc davantage focalisés sur le rôle endocrine du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral qui est modifié au cours de l'obésité et pourrait également être impacté au cours de la chirurgie. En effet, le tissu adipeux sécrète un grand nombre d'adipokines parmi lesquelles des cytokines, des chimiokines et des hormones. Parmi les molécules secrétées, les cytokines et les lipides impliqués dans la réponse inflammatoire et résolutive pourraient participer à augmenter la réponse inflammatoire systémique. Afin de mesurer des différences potentielles, ces cytokines devront être dosées au sein du tissu adipeux, de son milieu conditionné et dans le plasma afin de mettre en évidence une corrélation possible entre ces compartiments de l'organisme. Une analyse protéomique complète des sécrétions de ce dépôt adipeux suite à la chirurgie permettrait de mettre en évidence les voies moléculaires clés pouvant agir au niveau systémique et central. L'étude de l'effet des sécrétions *in vitro* a d'abord été envisagée par le traitement d'explants d'hématome par les sécrétions de tissu adipeux. Cependant, face à la composition de l'hématome principalement formé de cellules sanguines et des difficultés à le préserver en culture, nous nous sommes tournés vers l'étude de l'effet des sécrétions de tissu adipeux sur le SNC. Afin d'étudier l'effet des sécrétions du tissu adipeux sur le SNC de manière directe nous avons mis en place *in vitro* des expériences de traitement de lignée murine de microglie, les BV2, par les sécrétions de tissu adipeux (résultats non montrés). Les résultats mettent en évidence que le traitement des BV2 par les milieux conditionnés de tissu adipeux de souris obèses augmente l'expression génique du TNF-α et de iNOS, tous deux caractéristiques d'un profil pro-inflammatoire. De plus, de manière similaire à l'effet retrouvé *in vivo* sur l'état d'activation de la microglie, les sécrétions issues du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral de souris normo pondérées augmentent la réponse pro-inflammatoire, alors que celles issues de souris obèses

fracturées la diminuent. Il serait intéressant de compléter ces études en mesurant l'état d'activation de lignées astrocytaires afin de voir si dans un contexte d'obésité et de chirurgie les astrocytes s'activent. En effet, comme déjà discuté dans la partie *in vivo*, lorsque les souris obèses sont fracturées, une augmentation du marqueur d'activation des astrocytes GFAP est retrouvée. Le traitement de lignées astrocytaires permettrait de vérifier ce résultat de manière directe.

Un rôle du tissu adipeux blanc généralisable à toute obésité et toute chirurgie ?

Afin de généraliser les résultats obtenus chez la souris, d'autres modèles de chirurgie et d'obésité pourraient être envisagés.

Comme décrit précédemment, plus la chirurgie est lourde et invasive et plus le TCPO développé sera important. Nous pouvons donc envisager de réaliser chez l'animal obèse des chirurgies plus invasives, qui nous permettraient de généraliser notre étude à plusieurs modèles de chirurgie, comme par exemple une laparotomie également utilisée comme modèle de TCPO[244]. Ce modèle nous permettrait de jouer sur l'intensité de la chirurgie étant donné que la laparotomie peut être une simple ouverture de la cavité abdominale, une ouverture associée à la palpation d'une partie du tube digestif, ou aller jusqu'à imbiber le tube digestif de LPS pour augmenter la réponse inflammatoire. Il est à noter que cette chirurgie pourrait se rapprocher de la chirurgie bariatrique réalisée chez l'homme, intervention lourde pratiquée en cas d'obésité sévère. En réduisant les capacités d'absorption de l'estomac, cette intervention permet une diminution du poids de l'individu, associée à un gain des fonctions cardiaques, métaboliques et inflammatoires. Une des conséquences de cette intervention est l'amélioration des fonctions cognitives dès 12 semaines après l'intervention[211,245]. De plus, la chirurgie bariatrique est associée à une amélioration des structures cérébrales mesurée par imagerie par résonance magnétique nucléaire 6 mois après la chirurgie[246]. Cette amélioration cognitive associée à une diminution de l'adiposité pose la question des mécanismes mis en jeu. Est-ce uniquement due à la diminution de l'inflammation systémique ou est-ce due à la modification des sécrétions

du tissu adipeux une fois redevenu semblable à celui d'un patient normo-pondéré. Pour répondre à ces questions, des protocoles de prélèvement de tissu adipeux avant et après ces chirurgies et l'étude de leurs sécrétions à corréler avec le statut cognitif seraient intéressantes mais difficilement réalisables. De ce fait, l'étude de l'effet de laparotomies chez des souris obèses permettrait d'investiguer ces dysfonctions et d'étudier le rôle des tissus adipeux blancs. On peut supposer que dans ce contexte de laparotomie, le tissu adipeux le plus impacté serait le tissu adipeux viscéral, compte tenu de sa localisation, et que comme dans notre modèle de fracture son ablation pourrait permettre la réversion du TCPO.

En parallèle du modèle d'obésité induit par régime riche en lipides, mimant la majorité des troubles retrouvés chez l'homme, d'autres modèles d'obésité sont à envisager. En effet, bien que les troubles alimentaires représentent la majorité des cas d'obésité, une partie de la population obèse présente une altération génétique. De plus, la part jouée par les lipides alimentaires pouvant être décisive dans les phénomènes observés dans notre modèle, le modèle de souris mutées pour le récepteur de la leptine (db/db) nous permettrait de savoir si les phénomènes observés sont généralisables à tous les types d'obésité et indépendants de la qualité du régime puisque la mutation du récepteur de la leptine, l'hormone de la satiété, est un modèle de diabète de type 2[247]. Une des conséquences de la mutation est l'absence de leptine au niveau du système nerveux central et ainsi à une hyperphagie des animaux qui mangent de manière excessive et développent une obésité spontanée ainsi qu'une hyperglycémie et une résistance à l'insuline alors qu'ils sont en régime normal. Nous avons réalisé des études préliminaires en utilisant ce modèle de souris db/db qui ont mis en évidence une inflammation plus importante au niveau du site de chirurgie (supplemental 4). Nous avons également pu observer des modifications des populations de cellules immunes mises en jeu spécifiquement au niveau du tissu adipeux sous-cutané ipsilatéral après une chirurgie (non montré). En effet, de manière assez semblable aux résultats retrouvés dans le modèle de fracture, la chirurgie induit une augmentation du pourcentage de neutrophiles dans ce dépôt adipeux, associée à un moindre recrutement lymphocytaire. Cependant, au niveau comportemental, l'évaluation de la mémoire réalisée au moyen du test de conditionnement par la peur n'a pas permis de mettre en évidence un déclin cognitif. Ceci est probablement dû au modèle lui-même car les souris db/db présentent une immobilité de base rendant les

tests comportementaux, et notamment la mesure du temps d'immobilité, difficiles. Ainsi, nous avons observé chez ces animaux des niveaux de *freezing* sans chirurgie déjà très bas rendant difficile toute interprétation (non montré). D'autres tests comme la localisation d'objet ou le test d'interaction sociale permettraient de mieux appréhender et étudier les dysfonctions cognitives post-opératoires chez ces individus présentant une obésité non liée au régime alimentaire.

Dans notre étude, nous ne pouvons pas nous affranchir de la composante métabolique associée à l'obésité et au régime HFD. Ainsi, l'utilisation de régime riche en lipide sur une courte période permet d'induire une modification métabolique sans obésité dans le modèle murin. De ce fait, l'utilisation d'un modèle de souris métaboliquement altérées par un régime riche en lipides (HFD 72%) durant 4 semaines nous a permis d'étudier les effets du syndrome métabolique indépendamment des effets de l'obésité. En effet, même si nos résultats semblent exclure un rôle significatif du métabolisme sur le TCPO, le rôle du diabète et du syndrome métabolique dans le développement du TCPO ont déjà été mis en évidence dans la littérature chez le rongeur[220] et chez l'homme[248]. L'étude du comportement semble mettre en évidence une augmentation du TCPO dans ce modèle bien que le régime en lui-même altère déjà les performances cognitives (non montré). En effet, les souris en régime HFD 72% présentent une diminution des performances cognitives après la fracture au test de conditionnement par la peur. L'étude des réponses au niveau périphérique et notamment au niveau du site de chirurgie, par la mesure de l'expression génique de marqueurs de l'inflammation, ne met pas en évidence d'augmentation du profil inflammatoire contrairement à ce qui est retrouvé chez les souris HFD 60% au long cours et les souris db/db (supplemental 4). Ce résultat pourrait suggérer que dans ce contexte de perturbation métabolique, d'autres paramètres que le tissu adipeux sont mis en jeu pour expliquer le déclin cognitif et que l'effet ne passe pas par une action locale en lien avec le tissu adipeux. Ainsi, étudier plus finement, à l'aide d'autres tests cognitifs, la part de l'obésité et des complications métaboliques associées dans le TCPO nous permettrait de confirmer le rôle clé du tissu adipeux en fonction de sa localisation par rapport au site de chirurgie.

Perspectives thérapeutiques

En ce qui concerne les perspectives thérapeutiques, cette étude permettra de renforcer les mesures de prévention hygiéno-diététique à plus long terme pour la lutte contre l'obésité en faisant de ce trouble un facteur de risque supplémentaire et confirmé de l'acte chirurgical. En effet, nous avons mis en évidence une réversion du TCPO chez des animaux obèses suite à une approche nutritionnelle de restriction calorique. Les animaux ayant été rendus obèses puis mis en régime normal pendant 1 mois ne présentent ni TCPO, ni altération des marqueurs centraux tels que NeuN et BDNF après une chirurgie. De même, au niveau du site de chirurgie, il semblerait que l'inflammation soit de nouveau contrôlée. Les bienfaits des approches nutritionnelles telles que la restriction calorique, le jeûne intermittent et le time restricting feeding (TRF) (durée limitée à 8h d'apport alimentaire/jour) sont largement mis en évidence. En effet, ces régimes ont des effets positifs sur la composition corporelle et la perte de poids avec une diminution de la masse grasse[249,250]. De plus, une amélioration des fonctions cognitives et notamment de la mémoire a été retrouvée dans des cohortes humaines corrélé avec une diminution de la CRP[251]. Chez la souris, la mise en régime intermittent permet d'améliorer les fonctions cognitives et la neurogenèse hippocampique[252]. D'autre part, la mise en place d'une activité physique, qui a déjà montré ses bienfaits dans des modèles de syndrome métabolique, permettrait également, en diminuant l'impact du tissu adipeux, de réduire le TCPO. Cependant, la difficulté de ces approches demeure dans la compliance des patients. Il est donc nécessaire de développer des stratégies médicamenteuses préventives ou curatives.

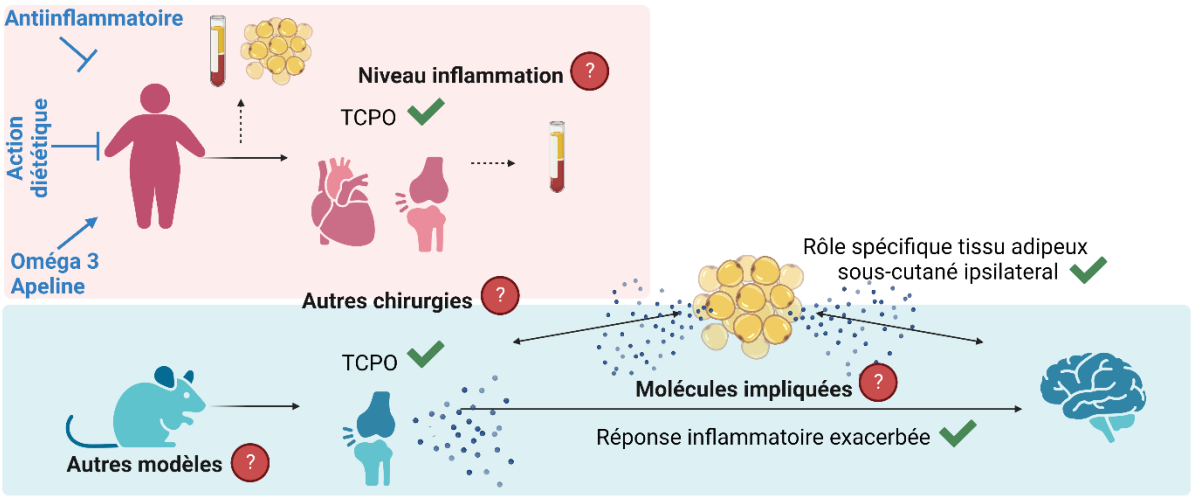
Ainsi, plusieurs pistes sont développées pour agir en périphérie. Nos résultats tendent à mettre en évidence un rôle majeur de l'inflammation et du tissu adipeux. Une analyse protéomique et lipidomique (cytokines et lipides) des sécrétions de tissu adipeux permettra d'envisager de nouvelles cibles afin de lutter contre les altérations cognitives en préventif d'une chirurgie du sujet obèse et si une implication des cytokines était vérifiée, l'utilisation d'anticorps anti-cytokiniques ou d'antagonistes spécifiques de leurs récepteurs serait envisageable au décours de chirurgie d'urgence. L'utilisation de telles molécules a déjà montré ses bienfaits dans les études murines visant à lutter contre le TCPO indépendamment de l'obésité. En effet, l'utilisation

d'antagoniste du récepteur de l'IL-1β[75] ou encore d'anticorps anti-TNF-α[38] ou IL-6[131] ont montré leur efficacité. De plus, l'étude des lipides pourrait conduire à l'utilisation de traitements visant à rééquilibrer la balance inflammatoire. En effet, les lipides et notamment les SPM (*specialized pro-resolving mediators*) dérivés des acides gras oméga-3 polyinsaturés jouent un rôle majeur dans la phase de résolution de l'inflammation[253]. La résolution de l'inflammation est une phase primordiale qui permet l'arrêt de tout phénomène inflammatoire et le retour à l'homéostasie. De plus, la modification du régime alimentaire de nos sociétés actuelles conduit à une diminution de la consommation d'acides gras oméga-3 au profit des oméga-6, or un taux élevé de ces derniers est corrélé avec le risque d'obésité[254].Les médiateurs de la résolution sont retrouvés en moindre quantité au cours de l'obésité que ce soit dans des explants de tissu adipeux humains ou murins induit par régime gras ou par modèle génétique[255,256]. De plus, de manière intéressante dans ces études, un apport exogène de résolvines RvD1 et RvD2 améliore l'état du tissu adipeux d'obèse en diminuant ses sécrétions de cytokines pro-inflammatoires et en augmentant la sécrétion d'adiponectine. De ce fait, mesurer la résolution chez les patients souffrant d'obésité fracturés permettrait de conclure quant à la nécessité d'un apport exogène en oméga-3 afin de potentialiser la résolution et donc réduire l'apparition du TCPO. Les oméga-3 ou acides gras polyinsaturés n-3 ont des effets bénéfiques sur la santé mentale et leur apport exogène permet d'augmenter la matière grise et le volume de l'hippocampe[257] ainsi que d'améliorer la fonction cognitive[258]. De plus, dans un contexte d'obésité, l'apport en oméga 3 permet de réduire la prise de poids et l'adiposité chez la souris[259] ainsi que l'inflammation au niveau du tissu adipeux et au niveau plasmatique chez l'homme[260]. Enfin, chez des modèles murins, les oméga-3 permettent de réduire la polarisation pro-inflammatoire des macrophages[261] et de la microglie[262].

Parmi les molécules sécrétées par le tissu adipeux, une adipokine, l'apeline a été étudiée dans l'équipe dans un contexte de chirurgie et de vieillissement. Il s'agit d'un peptide qui a longtemps été étudié pour son rôle dans le contrôle glycémique. Le couple apeline et son récepteur APJ est exprimé de manière ubiquitaire, et on le retrouve notamment au niveau de zones cérébrales telles que l'hippocampe[263,264]. L'apeline possède des effets neuroprotecteurs. Son injection intracérébroventriculaire améliore les fonctions cognitives et les lésions tissulaires dans des modèles de lésion

cérébrale traumatique[265]. Les travaux réalisés dans l'équipe auxquels j'ai pu participer (Labaste *et al,* en préparation) mettent en évidence un lien entre diminution des taux plasmatiques d'apeline et apparition d'un TCPO chez l'homme et la souris âgés. De plus, l'apport exogène d'apeline en peropératoire chez la souris permet de prévenir contre le développement d'un TCPO. Ces effets semblent transiter par une amélioration de la production de résolvines qui sont augmentées chez les animaux traités par l'apeline. Dans un contexte d'obésité, la production et la sécrétion adipocytaire d'apeline est augmentée chez le rongeur et le patient en situation d'obésité[266]. Ces taux d'apeline semblent bien corrélés avec l'expansion du tissu adipeux associé à l'obésité car une perte de poids permet de diminuer l'apelinémie[267,268]. Chez les souris normo pondérées, l'injection d'apeline permet de diminuer la glycémie. Cependant, il semblerait que chez l'individu souffrant d'obésité l'apeline endogène pourtant surproduite soit inefficace. Cette hypothèse est renforcée par l'amélioration du métabolisme après un traitement à l'apeline chez la souris obèse[269]. Face à ce constat, un apport exogène d'apeline pourrait être envisagé dans le modèle d'obésité et pourrait permettre d'empêcher ou de limiter les TCPO.

Enfin, en proposant des cibles innovantes et originales, nos travaux permettraient de participer à la lutte contre les altérations cognitives post-opératoires qui pourraient, dans les années à venir, devenir un problème majeur de Santé Publique chez l'individu présentant une obésité. En effet, l'obésité s'étend de plus en plus dans nos sociétés et aboutira prochainement à des individus possédant plusieurs facteurs de risques de développement de TCPO comme un âge avancé et une altération du métabolisme. De plus, comme décrit dans la revue associée en annexe, le tissu adipeux étant modifié au cours de l'âge[270]. L'identification de médiateurs cellulaires ou sécrétés par le tissu adipeux variant avec l'âge et impliqués dans le TCPO, comme montré dans notre étude, permettrait de réduire l'occurrence du TCPO. Il sera donc nécessaire de proposer des axes stratégiques permettant de lutter contre ces altérations cognitives pour améliorer la qualité de vie des patients et l'économie de la santé.


Antiinflammatoire
Action diététique
Oméga 3
Apeline
Niveau inflammation
TCPO
Autres chirurgies
TCPO
Autres modèles
Rôle spécifique tissu adipeux sous-cutané ipsilateral
Molécules impliquées
Réponse inflammatoire exacerbée

❖

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

❖

1. Fidalgo, A. R. *et al.* Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice. *Neurosci. Lett.* **498**, 63–66 (2011).
2. Liu, X., Yu, Y. & Zhu, S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PloS One* **13**, e0195659 (2018).
3. Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S. & Spiegelman, B. M. Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87–91 (1993).
4. Blüher, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat. Rev. Endocrinol.* **15**, 288–298 (2019).
5. Gustafson, D., Rothenberg, E., Blennow, K., Steen, B. & Skoog, I. An 18-year follow-up of overweight and risk of Alzheimer disease. *Arch. Intern. Med.* **163**, 1524–1528 (2003).
6. Whitmer, R. A., Gunderson, E. P., Barrett-Connor, E., Quesenberry, C. P. & Yaffe, K. Obesity in middle age and future risk of dementia: a 27 year longitudinal population based study. *BMJ* **330**, 1360 (2005).
7. Forrest, M. P., Parnell, E. & Penzes, P. Dendritic structural plasticity and neuropsychiatric disease. *Nat. Rev. Neurosci.* **19**, 215–234 (2018).
8. Bliss, T. V. & Collingridge, G. L. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* **361**, 31–39 (1993).
9. Lechner, H. A., Squire, L. R. & Byrne, J. H. 100 years of consolidation--remembering Müller and Pilzecker. *Learn. Mem. Cold Spring Harb. N* **6**, 77–87 (1999).
10. Tyng, C. M., Amin, H. U., Saad, M. N. M. & Malik, A. S. The Influences of Emotion on Learning and Memory. *Front. Psychol.* **8**, 1454 (2017).
11. Skvarc, D. R. *et al.* The Post-Anaesthesia N-acetylcysteine Cognitive Evaluation (PANACEA) trial: study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* **17**, (2016).
12. Skvarc, D. R. *et al.* Post-Operative Cognitive Dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **84**, 116–133 (2018).
13. De Vincenti, A. P., Ríos, A. S., Paratcha, G. & Ledda, F. Mechanisms That Modulate and Diversify BDNF Functions: Implications for Hippocampal Synaptic Plasticity. *Front. Cell. Neurosci.* **13**, (2019).
14. Shimizu, E., Tang, Y. P., Rampon, C. & Tsien, J. Z. NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science* **290**, 1170–1174 (2000).
15. Altman, J. & Das, G. D. Postnatal Neurogenesis in the Guinea-pig. *Nature* **214**, 1098–1101 (1967).
16. Dayer, A. G., Ford, A. A., Cleaver, K. M., Yassaee, M. & Cameron, H. A. Short-term and long-term survival of new neurons in the rat dentate gyrus. *J. Comp. Neurol.* **460**, 563–572 (2003).
17. Snyder, J. S., Kee, N. & Wojtowicz, J. M. Effects of adult neurogenesis on synaptic plasticity in the rat dentate gyrus. *J. Neurophysiol.* **85**, 2423–2431 (2001).
18. Kempermann, G., Kuhn, H. G. & Gage, F. H. More hippocampal neurons in adult mice living in an enriched environment. *Nature* **386**, 493–495 (1997).
19. Kempermann, G., Brandon, E. P. & Gage, F. H. Environmental stimulation of 129/SvJ mice causes increased cell proliferation and neurogenesis in the adult dentate gyrus. *Curr. Biol.* **8**, 939–944 (1998).
20. Clelland, C. *et al.* A Functional Role for Adult Hippocampal Neurogenesis in Spatial Pattern Separation. *Science* **325**, 210–213 (2009).
21. Goodman, T. *et al.* Young hippocampal neurons are critical for recent and remote spatial memory in adult mice. *Neuroscience* **171**, 769–778 (2010).
22. McClelland, J. L., McNaughton, B. L. & O'Reilly, R. C. Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* **102**, 419–457 (1995).
23. Bedford, P. D. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet Lond. Engl.* **269**, 259–263 (1955).
24. Evered, L. *et al.* Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology* **129**, 872–879 (2018).
25. Moller, J. T. *et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*

Lond. Engl. **351**, 857–861 (1998).
26. Steinmetz, J., Siersma, V., Kessing, L. V. & Rasmussen, L. S. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br. J. Anaesth.* **110**, i92–i97 (2013).
27. MacLullich, A. M. J., Beaglehole, A., Hall, R. J. & Meagher, D. J. Delirium and long-term cognitive impairment. *Int. Rev. Psychiatry* **21**, 30–42 (2009).
28. Deiner, S. & Silverstein, J. H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *BJA Br. J. Anaesth.* **103**, i41–i46 (2009).
29. Abildstrom, H. *et al.* Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **44**, 1246–1251 (2000).
30. Etzioni, D. A., Liu, J. H., Maggard, M. A. & Ko, C. Y. The Aging Population and Its Impact on the Surgery Workforce. *Ann. Surg.* **238**, 170–177 (2003).
31. Humeidan, M. L. *et al.* Perioperative Cognitive Protection—Cognitive Exercise and Cognitive Reserve (The Neurobics Trial): A Single-blind Randomized Trial. *Clin. Ther.* **37**, 2641–2650 (2015).
32. Fong, T. G. *et al.* Delirium accelerates cognitive decline in Alzheimer disease. *Neurology* **72**, 1570–1575 (2009).
33. Kline, R. P. *et al.* Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology* **116**, 603–612 (2012).
34. O' Brien, H., Mohan, H., Hare, C. O., Reynolds, J. V. & Kenny, R. A. Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the Older Surgical Patient. *Ann. Surg.* **265**, 677–691 (2017).
35. Mason, S. E., Noel-Storr, A. & Ritchie, C. W. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J. Alzheimers Dis. JAD* **22 Suppl 3**, 67–79 (2010).
36. Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B. & Maruff, P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth. Analg.* **112**, 1179–1185 (2011).
37. Cao, X.-Z. *et al.* Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **34**, 1426–1432 (2010).
38. Terrando, N. *et al.* Tumor necrosis factor-α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **107**, 20518–20522 (2010).
39. Hirsch, J. *et al.* Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *J. Neuroinflammation* **13**, 211 (2016).
40. Blake, D. R. & Allen, R. Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates. *Ann. Rheum. Dis.* **47**, 792 (1988).
41. Janeway, C. A. Approaching the asymptote? Evolution and revolution in immunology. *Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol.* **54 Pt 1**, 1–13 (1989).
42. Medzhitov, R. Decoding the Patterns of Self and Nonself by the Innate Immune System. *Science* **296**, 298–300 (2002).
43. Medzhitov, R. Recognition of microorganisms and activation of the immune response. *Nature* **449**, 819–826 (2007).
44. Medzhitov, R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* **1**, 135–145 (2001).
45. Cassatella, M. A. The production of cytokines by polymorphonuclear neutrophils. *Immunol. Today* **16**, 21–26 (1995).
46. Bendelac, A., Bonneville, M. & Kearney, J. F. Autoreactivity by design: innate B and T lymphocytes. *Nat. Rev. Immunol.* **1**, 177–186 (2001).
47. Cray, C. Acute Phase Proteins in Animals. in *Progress in Molecular Biology and Translational Science* vol. 105 113–150 (Elsevier, 2012).
48. Cavaillon, J. M. & Haeffner-Cavaillon, N. [Cytokines and inflammation]. *Rev. Prat.* **43**, 547–552 (1993).
49. Larsen, G. L. & Henson, P. M. Mediators of inflammation. *Annu. Rev. Immunol.* **1**, 335–359 (1983).
50. Probert, L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects. *Neuroscience* **302**, 2–22 (2015).

51. Farrar, W. L., Kilian, P. L., Ruff, M. R., Hill, J. M. & Pert, C. B. Visualization and characterization of interleukin 1 receptors in brain. *J. Immunol.* **139**, 459–463 (1987).
52. Aniszewska, A. *et al.* The expression of interleukin-6 and its receptor in various brain regions and their roles in exploratory behavior and stress responses. *J. Neuroimmunol.* **284**, 1–9 (2015).
53. Moore, K. W., de Waal Malefyt, R., Coffman, R. L. & O'Garra, A. Interleukin-10 and the Interleukin-10 Receptor. *Annu. Rev. Immunol.* **19**, 683–765 (2001).
54. Remedios, A. Bone and bone healing. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.* **29**, 1029–1044, v (1999).
55. Opal, S. M. Phylogenetic and functional relationships between coagulation and the innate immune response. *Crit. Care Med.* **28**, S77-80 (2000).
56. Park, S.-H., Silva, M., Bahk, W.-J., McKellop, H. & Lieberman, J. R. Effect of repeated irrigation and debridement on fracture healing in an animal model. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* **20**, 1197–1204 (2002).
57. Kolar, P. *et al.* The early fracture hematoma and its potential role in fracture healing. *Tissue Eng. Part B Rev.* **16**, 427–434 (2010).
58. Carlson, N. E. & Roach, R. B. Platelet-rich plasma: clinical applications in dentistry. *J. Am. Dent. Assoc. 1939* **133**, 1383–1386 (2002).
59. Zhang, Q. *et al.* Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* **464**, 104–107 (2010).
60. Vacas, S., Degos, V., Tracey, K. J. & Maze, M. High-mobility Group Box 1 Protein Initiates Postoperative Cognitive Decline by Engaging Bone Marrow-derived Macrophages. *Anesthesiology* **120**, 1160–1167 (2014).
61. Terrando, N. *et al.* Systemic HMGB1 Neutralization Prevents Postoperative Neurocognitive Dysfunction in Aged Rats. *Front. Immunol.* **7**, 441 (2016).
62. Chung, R., Cool, J. C., Scherer, M. A., Foster, B. K. & Xian, C. J. Roles of neutrophil-mediated inflammatory response in the bony repair of injured growth plate cartilage in young rats. *J. Leukoc. Biol.* **80**, 1272–1280 (2006).
63. Schmidt-Bleek, K. *et al.* Cellular composition of the initial fracture hematoma compared to a muscle hematoma: a study in sheep. *J. Orthop. Res. Off. Publ. Orthop. Res. Soc.* **27**, 1147–1151 (2009).
64. Park, J. E. & Barbul, A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am. J. Surg.* **187**, 11S-16S (2004).
65. Cheon, S. Y. *et al.* Cell-penetrating interactomic inhibition of nuclear factor-kappa B in a mouse model of postoperative cognitive dysfunction. *Sci. Rep.* **7**, 13482 (2017).
66. Mirza, R., DiPietro, L. A. & Koh, T. J. Selective and specific macrophage ablation is detrimental to wound healing in mice. *Am. J. Pathol.* **175**, 2454–2462 (2009).
67. Andrew, J. G., Andrew, S. M., Freemont, A. J. & Marsh, D. R. Inflammatory cells in normal human fracture healing. *Acta Orthop. Scand.* **65**, 462–466 (1994).
68. Yong, H. Y. F., Rawji, K. S., Ghorbani, S., Xue, M. & Yong, V. W. The benefits of neuroinflammation for the repair of the injured central nervous system. *Cell. Mol. Immunol.* **16**, 540–546 (2019).
69. Kamma, E., Lasisi, W., Libner, C., Ng, H. S. & Plemel, J. R. Central nervous system macrophages in progressive multiple sclerosis: relationship to neurodegeneration and therapeutics. *J. Neuroinflammation* **19**, 45 (2022).
70. Leng, F. & Edison, P. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: where do we go from here? *Nat. Rev. Neurol.* **17**, 157–172 (2021).
71. Abbott, N. J., Rönnbäck, L. & Hansson, E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* **7**, 41–53 (2006).
72. Dinarello, C. A. Cytokines as endogenous pyrogens. *J. Infect. Dis.* **179 Suppl 2**, S294-304 (1999).
73. Rosenberg, G. A. Matrix metalloproteinases and their multiple roles in neurodegenerative diseases. *Lancet Neurol.* **8**, 205–216 (2009).
74. Terrando, N. *et al.* Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann. Neurol.* **70**, 986–995 (2011).
75. Cibelli, M. *et al.* Role of Interleukin-1β in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Ann. Neurol.*

68, 360–368 (2010).
76. Watkins, L. R., Maier, S. F. & Goehler, L. E. Cytokine-to-brain communication: A review & analysis of alternative mechanisms. *Life Sci.* **57**, 1011–1026 (1995).
77. Cope, E. C. & Gould, E. Adult Neurogenesis, Glia, and the Extracellular Matrix. *Cell Stem Cell* **24**, 690–705 (2019).
78. Pocock, J. M. & Kettenmann, H. Neurotransmitter receptors on microglia. *Trends Neurosci.* **30**, 527–535 (2007).
79. Saijo, K. & Glass, C. K. Microglial cell origin and phenotypes in health and disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 775–787 (2011).
80. Wohleb, E. S., McKim, D. B., Sheridan, J. F. & Godbout, J. P. Monocyte trafficking to the brain with stress and inflammation: a novel axis of immune-to-brain communication that influences mood and behavior. *Front. Neurosci.* **8**, 447 (2014).
81. Hovens, I. B. *et al.* Postoperative cognitive dysfunction: Involvement of neuroinflammation and neuronal functioning. *Brain. Behav. Immun.* **38**, 202–210 (2014).
82. Feng, X. *et al.* Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. *JCI Insight* **2**,.
83. Pekny, M. & Nilsson, M. Astrocyte activation and reactive gliosis. *Glia* **50**, 427–434 (2005).
84. Verkhratsky, A., Zorec, R. & Parpura, V. Stratification of astrocytes in healthy and diseased brain. *Brain Pathol.* **27**, 629–644 (2017).
85. Ferrer, I. Diversity of astroglial responses across human neurodegenerative disorders and brain aging. *Brain Pathol.* **27**, 645–674 (2017).
86. Verkhratsky, A., Zorec, R., Rodríguez, J. J. & Parpura, V. Astroglia dynamics in ageing and Alzheimer's disease. *Curr. Opin. Pharmacol.* **26**, 74–79 (2016).
87. Zamanian, J. L. *et al.* Genomic Analysis of Reactive Astrogliosis. *J. Neurosci.* **32**, 6391–6410 (2012).
88. Liddelow, S. A. *et al.* Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature* **541**, 481–487 (2017).
89. Argaw, A. T., Gurfein, B. T., Zhang, Y., Zameer, A. & John, G. R. VEGF-mediated disruption of endothelial CLN-5 promotes blood-brain barrier breakdown. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **106**, 1977–1982 (2009).
90. Kim, H. *et al.* Reactive astrocytes transduce inflammation in a blood-brain barrier model through a TNF-STAT3 signaling axis and secretion of alpha 1-antichymotrypsin. *Nat. Commun.* **13**, 6581 (2022).
91. Wiese, S., Karus, M. & Faissner, A. Astrocytes as a Source for Extracellular Matrix Molecules and Cytokines. *Front. Pharmacol.* **3**, (2012).
92. Chen, L. *et al.* Cholecystokinin octapeptide improves hippocampal glutamatergic synaptogenesis and postoperative cognition by inhibiting induction of A1 reactive astrocytes in aged mice. *CNS Neurosci. Ther.* **27**, 1374–1384 (2021).
93. D'Mello, C., Le, T. & Swain, M. G. Cerebral Microglia Recruit Monocytes into the Brain in Response to Tumor Necrosis Factorα Signaling during Peripheral Organ Inflammation. *J. Neurosci.* **29**, 2089–2102 (2009).
94. Degos, V. *et al.* Depletion of Bone Marrow-derived Macrophages Perturbs the Innate Immune Response to Surgery and Reduces Postoperative Memory Dysfunction. *Anesthesiology* **118**, 527–536 (2013).
95. Lv, B. *et al.* Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature* **405**, (2000).
96. Caravaca, A. S. *et al.* Vagus nerve stimulation promotes resolution of inflammation by a mechanism that involves Alox15 and requires the α7nAChR subunit. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **119**, e2023285119 (2022).
97. Saxena, S. & Maze, M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *Presse Medicale Paris Fr. 1983* **47**, e73–e81 (2018).
98. Serhan, C. N. Novel Pro-Resolving Lipid Mediators in Inflammation Are Leads for Resolution Physiology. *Nature* **510**, 92 (2014).
99. Terrando, N. *et al.* Aspirin-triggered resolvin D1 prevents surgery-induced cognitive decline. *FASEB J.* **27**, 3564–3571 (2013).

100. Peng, M., Wang, Y.-L., Wang, F.-F., Chen, C. & Wang, C.-Y. The cyclooxygenase-2 inhibitor parecoxib inhibits surgery-induced proinflammatory cytokine expression in the hippocampus in aged rats. *J. Surg. Res.* **178**, e1–e8 (2012).
101. Zhu, Y. *et al.* Protective Effect of Celecoxib on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Geriatric Patients. *Front. Neurol.* **9**, (2018).
102. Zhu, Y.-Z., Yao, R., Zhang, Z., Xu, H. & Wang, L.-W. Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty. *Medicine (Baltimore)* **95**, (2016).
103. Kong, F. *et al.* Minocycline Attenuates Cognitive Impairment Induced by Isoflurane Anesthesia in Aged Rats. *PLoS ONE* **8**, (2013).
104. Wang, H., Liu, H., Xue, Z., Liao, Q. & Fang, H. Minocycline attenuates post-operative cognitive impairment in aged mice by inhibiting microglia activation. *J. Cell. Mol. Med.* **20**, 1632–1639 (2016).
105. Karaman, T. *et al.* Short-Term and Long-Term Effects of Dexamethasone on Cognitive Dysfunction Induced by Sevoflurane in Adult Rats. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* **45**, 158–163 (2017).
106. Ottens, T. H., Peelen, L. M., Nathoe, H. M. & van Dijk, D. Effects of Dexamethasone on Cognitive Decline after Cardiac Surgery. *Perioper. Med.* 9.
107. Valentin, L. S. S. *et al.* Effects of Single Low Dose of Dexamethasone before Noncardiac and Nonneurologic Surgery and General Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction—A Phase III Double Blind, Randomized Clinical Trial. *PLoS ONE* **11**, (2016).
108. Han, Z. *et al.* Alpha-7 nicotinic acetylcholine receptor agonist treatment reduces neuroinflammation, oxidative stress and brain injury in mice with ischemic stroke and bone fracture. *J. Neurochem.* **131**, 498–508 (2014).
109. Doraiswamy, P. M. *et al.* Donepezil for cognitive decline following coronary artery bypass surgery: a pilot randomized controlled trial. *Psychopharmacol. Bull.* **40**, 54–62 (2007).
110. Mospan, C. M. Are statins protective or harmful to cognitive function? *JAAPA* **29**, 11 (2016).
111. Mathew, J. P. *et al.* Preoperative Statin Therapy Does Not Reduce Cognitive Dysfunction After Cardiopulmonary Bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **19**, 294–299 (2005).
112. Das, S., Nanda, S. K., Bisoi, A. K. & Wadhawan, A. N. Effect of preoperative statin therapy on early postoperative memory impairment after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann. Card. Anaesth.* **19**, 38–44 (2016).
113. Karalija, A., Novikova, L. N., Kingham, P. J., Wiberg, M. & Novikov, L. N. The effects of N-acetyl-cysteine and acetyl-l-carnitine on neural survival, neuroinflammation and regeneration following spinal cord injury. *Neuroscience* **269**, 143–151 (2014).
114. Eakin, K. *et al.* Efficacy of N-Acetyl Cysteine in Traumatic Brain Injury. *PLoS ONE* **9**, (2014).
115. Kawano, T. *et al.* Pregabalin can prevent, but not treat, cognitive dysfunction following abdominal surgery in aged rats. *Life Sci.* **148**, 211–219 (2016).
116. Zaccara, G., Gangemi, P., Perucca, P. & Specchio, L. The adverse event profile of pregabalin: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Epilepsia* **52**, 826–836 (2011).
117. Ben-Menachem, E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia* **45 Suppl 6**, 13–18 (2004).
118. Nakagawasai, O. *et al.* Behavioral and neurochemical characterization of mice deficient in the N-type Ca2+ channel alpha1B subunit. *Behav. Brain Res.* **208**, 224–230 (2010).
119. Man, Y., Guo, Z., Cao, J. & Mi, W. Efficacy of perioperative dexmedetomidine in postoperative neurocognitive function: a meta-analysis. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **42**, 837–842 (2015).
120. LI, Y., HE, R., CHEN, S. & QU, Y. Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Exp. Ther. Med.* **10**, 1635–1642 (2015).
121. Chen, W. *et al.* The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.* **8**, 4601–4605 (2015).
122. Mei, B. *et al.* The Benefit of Dexmedetomidine on Postoperative Cognitive Function Is Unrelated to the Modulation on Peripheral Inflammation: A Single-center, Prospective, Randomized

Study. *Clin. J. Pain* **36**, 88–95 (2020).
123. Ran, J., Bai, X., Wang, R. & Li, X. Role of Dexmedetomidine in Early POCD in Patients Undergoing Thoracic Surgery. *BioMed Res. Int.* **2021**, 8652028 (2021).
124. Zhang, J., Tan, H., Jiang, W. & Zuo, Z. Amantadine alleviates postoperative cognitive dysfunction possibly by increasing glial cell line-derived neurotrophic factor in rats. *Anesthesiology* **121**, 773–785 (2014).
125. Kawano, T. & Tamura, T. Impact of Preoperative Environmental Enrichment on Prevention of Development of Cognitive Impairment following Abdominal Surgery in a Rat Model. *Perioper. Med.* 11.
126. Tan, H., Cao, J., Zhang, J. & Zuo, Z. Critical role of inflammatory cytokines in impairing biochemical processes for learning and memory after surgery in rats. *J. Neuroinflammation* **11**, 93 (2014).
127. Chen, K., Wei, P., Zheng, Q., Zhou, J. & Li, J. Neuroprotective Effects of Intravenous Lidocaine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Following Spine Surgery. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **21**, 1402–1407 (2015).
128. Zhu, X. *et al.* Ketamine-mediated alleviation of electroconvulsive shock-induced memory impairment is associated with the regulation of neuroinflammation and soluble amyloid-beta peptide in depressive-like rats. *Neurosci. Lett.* **599**, 32–37 (2015).
129. Nagels, W. *et al.* Evaluation of the Neuroprotective Effects of S(+)-Ketamine During Open-Heart Surgery. *Anesth. Analg.* **98**, 1595 (2004).
130. Hudetz, J. A. *et al.* Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* **53**, 864–872 (2009).
131. Hu, J. *et al.* Interleukin-6 is both necessary and sufficient to produce perioperative neurocognitive disorder in mice. *BJA Br. J. Anaesth.* **120**, 537–545 (2018).
132. Krashia, P. *et al.* Blunting neuroinflammation with resolvin D1 prevents early pathology in a rat model of Parkinson's disease. *Nat. Commun.* **10**, 3945 (2019).
133. Kantarci, A. *et al.* Combined administration of resolvin E1 and lipoxin A4 resolves inflammation in a murine model of Alzheimer's disease. *Exp. Neurol.* **300**, 111–120 (2018).
134. Harrison, J. L. *et al.* Resolvins AT-D1 and E1 differentially impact functional outcome, post-traumatic sleep, and microglial activation following diffuse brain injury in the mouse. *Brain. Behav. Immun.* **47**, 131–140 (2015).
135. Sun, Q. *et al.* Restoration of Proresolution Pathway with Exogenous Resolvin D1 Prevents Sevoflurane-Induced Cognitive Decline by Attenuating Neuroinflammation in the Hippocampus in Rats with Type 2 Diabetes Mellitus. *Front. Pharmacol.* **12**, 720249 (2021).
136. Zhu, M. *et al.* Pro-Resolving Lipid Mediators Improve Neuronal Survival and Increase Aβ42 Phagocytosis. *Mol. Neurobiol.* **53**, 2733–2749 (2016).
137. Xian, W. *et al.* The pro-resolving lipid mediator Maresin 1 protects against cerebral ischemia/reperfusion injury by attenuating the pro-inflammatory response. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **472**, 175–181 (2016).
138. Calandria, J. M., Sharp, M. W. & Bazan, N. G. The Docosanoid Neuroprotectin D1 Induces TH-Positive Neuronal Survival in a Cellular Model of Parkinson's Disease. *Cell. Mol. Neurobiol.* **35**, 1127–1136 (2015).
139. Bazan, N. G. *et al.* Novel aspirin-triggered neuroprotectin D1 attenuates cerebral ischemic injury after experimental stroke. *Exp. Neurol.* **236**, 122–130 (2012).
140. Ren, H. *et al.* Enriched Endogenous Omega-3 Fatty Acids in Mice Ameliorate Parenchymal Cell Death After Traumatic Brain Injury. *Mol. Neurobiol.* **54**, 3317–3326 (2017).
141. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet Lond. Engl.* **390**, 2627–2642 (2017).
142. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *The Lancet* **387**, 1377–1396 (2016).
143. Obesity and overweight. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight.
144. Lumeng, C. N., DelProposto, J. B., Westcott, D. J. & Saltiel, A. R. Phenotypic Switching of

Adipose Tissue Macrophages With Obesity Is Generated by Spatiotemporal Differences in Macrophage Subtypes. *Diabetes* **57**, 3239–3246 (2008).
145. Farmer, S. R. Transcriptional control of adipocyte formation. *Cell Metab.* **4**, 263–273 (2006).
146. Spalding, K. L. *et al.* Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature* **453**, 783–787 (2008).
147. Hirsch, J. & Batchelor, B. Adipose tissue cellularity in human obesity. *Clin. Endocrinol. Metab.* **5**, 299–311 (1976).
148. Keys, A., Fidanza, F., Karvonen, M. J., Kimura, N. & Taylor, H. L. Indices of relative weight and obesity. *J. Chronic Dis.* **25**, 329–343 (1972).
149. Flegal, K. M. *et al.* Comparisons of percentage body fat, body mass index, waist circumference, and waist-stature ratio in adults. *Am. J. Clin. Nutr.* **89**, 500–508 (2009).
150. Kopelman, P. G. Obesity as a medical problem. *Nature* **404**, 635–643 (2000).
151. Jaworowska, A., Blackham, T., Davies, I. G. & Stevenson, L. Nutritional challenges and health implications of takeaway and fast food. *Nutr. Rev.* **71**, 310–318 (2013).
152. Lichtman, S. W. *et al.* Discrepancy between self-reported and actual caloric intake and exercise in obese subjects. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1893–1898 (1992).
153. Li, S. *et al.* Cumulative effects and predictive value of common obesity-susceptibility variants identified by genome-wide association studies. *Am. J. Clin. Nutr.* **91**, 184–190 (2010).
154. Nelson, T. L., Vogler, G. P., Pedersen, N. L., Hong, Y. & Miles, T. P. Genetic and environmental influences on body fat distribution, fasting insulin levels and CVD: are the influences shared? *Twin Res.* **3**, 43–50 (2000).
155. Qin, J. *et al.* A human gut microbial gene catalog established by metagenomic sequencing. *Nature* **464**, 59–65 (2010).
156. Bajzer, M. & Seeley, R. J. Obesity and gut flora. *Nature* **444**, 1009–1010 (2006).
157. Cani, P. D. *et al.* Metabolic Endotoxemia Initiates Obesity and Insulin Resistance. *Diabetes* **56**, 1761–1772 (2007).
158. Ley, R. E. *et al.* Obesity alters gut microbial ecology. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **102**, 11070–11075 (2005).
159. Le Chatelier, E. *et al.* Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature* **500**, 541–546 (2013).
160. de Divitiis, O. *et al.* Obesity and cardiac function. *Circulation* **64**, 477–482 (1981).
161. Van Gaal, L. F., Mertens, I. L. & De Block, C. E. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature* **444**, 875–880 (2006).
162. Després, J.-P. & Lemieux, I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature* **444**, 881–887 (2006).
163. Hotamisligil, G. S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**, 860–867 (2006).
164. Kolterman, O. G., Insel, J., Saekow, M. & Olefsky, J. M. Mechanisms of insulin resistance in human obesity: evidence for receptor and postreceptor defects. *J. Clin. Invest.* **65**, 1272–1284 (1980).
165. Kahn, S. E., Hull, R. L. & Utzschneider, K. M. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* **444**, 840–846 (2006).
166. Colditz, G. A., Willett, W. C., Rotnitzky, A. & Manson, J. E. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann. Intern. Med.* **122**, 481–486 (1995).
167. Chan, J. M., Rimm, E. B., Colditz, G. A., Stampfer, M. J. & Willett, W. C. Obesity, fat distribution, and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* **17**, 961–969 (1994).
168. Whiteman, D. C. & Wilson, L. F. The fractions of cancer attributable to modifiable factors: A global review. *Cancer Epidemiol.* **44**, 203–221 (2016).
169. Anderson, S. E., Cohen, P., Naumova, E. N., Jacques, P. F. & Must, A. Adolescent obesity and risk for subsequent major depressive disorder and anxiety disorder: prospective evidence. *Psychosom. Med.* **69**, 740–747 (2007).
170. Bruun, J. M., Lihn, A. S., Pedersen, S. B. & Richelsen, B. Monocyte chemoattractant protein-1 release is higher in visceral than subcutaneous human adipose tissue (AT): implication of macrophages resident in the AT. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 2282–2289 (2005).
171. Park, H. S., Park, J. Y. & Yu, R. Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **69**, 29–35 (2005).
172. Yamauchi, T. *et al.* Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by

activating AMP-activated protein kinase. *Nat. Med.* **8**, 1288–1295 (2002).
173. Maffei, M. *et al.* Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat. Med.* **1**, 1155–1161 (1995).
174. Ouimet, M. *et al.* Autophagy regulates cholesterol efflux from macrophage foam cells via lysosomal acid lipase. *Cell Metab.* **13**, 655–667 (2011).
175. Hill, D. A. *et al.* Distinct macrophage populations direct inflammatory versus physiological changes in adipose tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115**, E5096–E5105 (2018).
176. Lee, Y. S. *et al.* Increased Adipocyte O2 Consumption Triggers HIF-1α Causing Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Cell* **157**, 1339–1352 (2014).
177. Weisberg, S. P. *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J. Clin. Invest.* **112**, 1796–1808 (2003).
178. Weisberg, S. P. *et al.* CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding. *J. Clin. Invest.* **116**, 115–124 (2006).
179. Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J. & Walsh, K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.* **11**, 85–97 (2011).
180. Cinti, S. *et al.* Adipocyte death defines macrophage localization and function in adipose tissue of obese mice and humans. *J. Lipid Res.* **46**, 2347–2355 (2005).
181. Cancello, R. *et al.* Reduction of macrophage infiltration and chemoattractant gene expression changes in white adipose tissue of morbidly obese subjects after surgery-induced weight loss. *Diabetes* **54**, 2277–2286 (2005).
182. Wu, H. *et al.* T-cell accumulation and regulated on activation, normal T cell expressed and secreted upregulation in adipose tissue in obesity. *Circulation* **115**, 1029–1038 (2007).
183. Nishimura, S. *et al.* CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nat. Med.* **15**, 914–920 (2009).
184. Winer, S. *et al.* Normalization of Obesity-Associated Insulin Resistance through Immunotherapy: CD4+ T Cells Control Glucose Homeostasis. *Nat. Med.* **15**, 921–929 (2009).
185. Winer, D. A. *et al.* B Lymphocytes Promote Insulin Resistance through Modulation of T Lymphocytes and Production of Pathogenic IgG Antibody. *Nat. Med.* **17**, 610–617 (2011).
186. Forsythe, L. K., Wallace, J. M. W. & Livingstone, M. B. E. Obesity and inflammation: the effects of weight loss. *Nutr. Res. Rev.* **21**, 117–133 (2008).
187. Koyama, A. *et al.* The role of peripheral inflammatory markers in dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **68**, 433–440 (2013).
188. Ward, M. A., Carlsson, C. M., Trivedi, M. A., Sager, M. A. & Johnson, S. C. The effect of body mass index on global brain volume in middle-aged adults: a cross sectional study. *BMC Neurol.* **5**, 23 (2005).
189. Hamer, M. & Batty, G. D. Association of body mass index and waist-to-hip ratio with brain structure: UK Biobank study. *Neurology* **92**, e594–e600 (2019).
190. Yau, P. L., Castro, BS, M. G., Tagani, A., Tsui, W. H. & Convit, A. Obesity and Metabolic Syndrome and Functional and Structural Brain Impairments in Adolescence. *Pediatrics* **130**, e856–e864 (2012).
191. Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S. & Schwartz, M. W. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* **443**, 289–295 (2006).
192. Ramalho, A. F. *et al.* Dietary fats promote functional and structural changes in the median eminence blood/spinal fluid interface-the protective role for BDNF. *J. Neuroinflammation* **15**, 10 (2018).
193. Milanski, M. *et al.* Saturated Fatty Acids Produce an Inflammatory Response Predominantly through the Activation of TLR4 Signaling in Hypothalamus: Implications for the Pathogenesis of Obesity. *J. Neurosci.* **29**, 359–370 (2009).
194. Thaler, J. P. *et al.* Obesity is associated with hypothalamic injury in rodents and humans. *J. Clin. Invest.* **122**, 153–162 (2012).
195. Erion, J. R. *et al.* Obesity elicits interleukin 1-mediated deficits in hippocampal synaptic plasticity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **34**, 2618–2631 (2014).
196. Kanoski, S. E., Zhang, Y., Zheng, W. & Davidson, T. L. The effects of a high-energy diet on hippocampal function and blood-brain barrier integrity in the rat. *J. Alzheimers Dis. JAD* **21**, 207–219 (2010).

197. Dinel, A.-L. *et al.* Cognitive and emotional alterations are related to hippocampal inflammation in a mouse model of metabolic syndrome. *PloS One* **6**, e24325 (2011).
198. Pistell, P. J. *et al.* Cognitive impairment following high fat diet consumption is associated with brain inflammation. *J. Neuroimmunol.* **219**, 25–32 (2010).
199. Baufeld, C., Osterloh, A., Prokop, S., Miller, K. R. & Heppner, F. L. High-fat diet-induced brain region-specific phenotypic spectrum of CNS resident microglia. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **132**, 361–375 (2016).
200. Wang, Z. *et al.* Saturated fatty acids activate microglia via Toll-like receptor 4/NF-κB signalling. *Br. J. Nutr.* **107**, 229–241 (2012).
201. Valdearcos, M. *et al.* Microglial Inflammatory Signaling Orchestrates the Hypothalamic Immune Response to Dietary Excess and Mediates Obesity Susceptibility. *Cell Metab.* **26**, 185-197.e3 (2017).
202. Morari, J. *et al.* Fractalkine (CX3CL1) is involved in the early activation of hypothalamic inflammation in experimental obesity. *Diabetes* **63**, 3770–3784 (2014).
203. Tucsek, Z. *et al.* Obesity in aging exacerbates blood-brain barrier disruption, neuroinflammation, and oxidative stress in the mouse hippocampus: effects on expression of genes involved in beta-amyloid generation and Alzheimer's disease. *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* **69**, 1212–1226 (2014).
204. Jurdak, N., Lichtenstein, A. H. & Kanarek, R. B. Diet-induced obesity and spatial cognition in young male rats. *Nutr. Neurosci.* **11**, 48–54 (2008).
205. Wu, A., Molteni, R., Ying, Z. & Gomez-Pinilla, F. A saturated-fat diet aggravates the outcome of traumatic brain injury on hippocampal plasticity and cognitive function by reducing brain-derived neurotrophic factor. *Neuroscience* **119**, 365–375 (2003).
206. Heyward, F. D. *et al.* Adult mice maintained on a high-fat diet exhibit object location memory deficits and reduced hippocampal SIRT1 gene expression. *Neurobiol. Learn. Mem.* **98**, 25–32 (2012).
207. Cope, E. C. *et al.* Microglia Play an Active Role in Obesity-Associated Cognitive Decline. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **38**, 8889–8904 (2018).
208. Park, H.-S., Park, S.-S., Kim, C.-J., Shin, M.-S. & Kim, T.-W. Exercise Alleviates Cognitive Functions by Enhancing Hippocampal Insulin Signaling and Neuroplasticity in High-Fat Diet-Induced Obesity. *Nutrients* **11**, 1603 (2019).
209. Guo, D.-H. *et al.* Visceral adipose NLRP3 impairs cognition in obesity via IL-1R1 on CX3CR1+ cells. *J. Clin. Invest.* **130**, 1961–1976 (2020).
210. Cournot, M. *et al.* Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. *Neurology* **67**, 1208–1214 (2006).
211. Alosco, M. L. *et al.* Cognitive Function Following Bariatric Surgery: Evidence for Improvement 3 Years Post-Surgery. *Am. J. Surg.* **207**, 870–876 (2014).
212. Miller, L. A. *et al.* Bariatric surgery patients exhibit improved memory function 12 months postoperatively. *Obes. Surg.* **23**, 1527–1535 (2013).
213. Reinius, H. *et al.* Prevention of Atelectasis in Morbidly Obese Patients during General Anesthesia and Paralysis: A Computerized Tomography Study. *Anesthesiology* **111**, 979–987 (2009).
214. Hernandez, A. F. *et al.* Outcomes in heart failure patients after major noncardiac surgery. *J. Am. Coll. Cardiol.* **44**, 1446–1453 (2004).
215. Parkin, L. *et al.* Body Mass Index, Surgery, and Risk of Venous Thromboembolism in Middle-Aged Women. *Circulation* **125**, 1897–1904 (2012).
216. Glance, L. G. *et al.* Perioperative Outcomes among Patients with the Modified Metabolic Syndrome Who Are Undergoing Noncardiac Surgery: *Anesthesiology* **113**, 859–872 (2010).
217. Frisch, A. *et al.* Prevalence and Clinical Outcome of Hyperglycemia in the Perioperative Period in Noncardiac Surgery. *Diabetes Care* **33**, 1783–1788 (2010).
218. Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Iqbal, Z., Gandhi, S. D. & Pagel, P. S. Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **25**, 282–287 (2011).
219. Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Amole, O., Riley, A. V. & Pagel, P. S. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *J. Anesth.* **25**, 337–344 (2011).
220. Feng, X. *et al.* Surgery results in exaggerated and persistent cognitive decline in a rat model of the Metabolic Syndrome. *Anesthesiology* **118**, 1098–1105 (2013).

221. Su, X. *et al.* Dysfunction of Inflammation-Resolving Pathways Is Associated with Exaggerated Postoperative Cognitive Decline in a Rat Model of the Metabolic Syndrome. *Mol. Med.* **18**, 1481–1490 (2013).
222. Feng, X. *et al.* Exercise Prevents Enhanced Postoperative Neuroinflammation and Cognitive Decline and Rectifies the Gut Microbiome in a Rat Model of Metabolic Syndrome. *Front. Immunol.* **8**, 1768 (2017).
223. Feinkohl, I., Winterer, G. & Pischon, T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **32**, 643–651 (2016).
224. Zhao, Z., Yao, M., Wei, L. & Ge, S. Obesity caused by a high-fat diet regulates the Sirt1/PGC-1α/FNDC5/BDNF pathway to exacerbate isoflurane-induced postoperative cognitive dysfunction in older mice. *Nutr. Neurosci.* **0**, 1–12 (2019).
225. Steinmetz, J. *et al.* Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* **110**, 548–555 (2009).
226. Monk, T. G. *et al.* Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* **108**, 18–30 (2008).
227. Qian, X.-L. *et al.* Dexmedetomidine improves early postoperative cognitive dysfunction in aged mice. *Eur. J. Pharmacol.* **746**, 206–212 (2015).
228. Minville, V., Laffosse, J.-M., Fourcade, O., Girolami, J.-P. & Tack, I. Mouse model of fracture pain. *Anesthesiology* **108**, 467–472 (2008).
229. Flugsrud, G. B. *et al.* The impact of body mass index on later total hip arthroplasty for primary osteoarthritis: a cohort study in 1.2 million persons. *Arthritis Rheum.* **54**, 802–807 (2006).
230. Gusel'nikova, V. V. & Korzhevskiy, D. E. NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker. *Acta Naturae* **7**, 42–47 (2015).
231. Ünal-Çevik, I., Kılınç, M., Gürsoy-Özdemir, Y., Gurer, G. & Dalkara, T. Loss of NeuN immunoreactivity after cerebral ischemia does not indicate neuronal cell loss: a cautionary note. *Brain Res.* **1015**, 169–174 (2004).
232. Davoli, M. A. *et al.* Immunohistochemical and biochemical assessment of caspase-3 activation and DNA fragmentation following transient focal ischemia in the rat. *Neuroscience* **115**, 125–136 (2002).
233. Lu, B., Nagappan, G., Guan, X., Nathan, P. J. & Wren, P. BDNF-based synaptic repair as a disease-modifying strategy for neurodegenerative diseases. *Nat. Rev. Neurosci.* **14**, 401–416 (2013).
234. Saini, V., Kaur, T., Kalotra, S. & Kaur, G. The neuroplasticity marker PSA-NCAM: Insights into new therapeutic avenues for promoting neuroregeneration. *Pharmacol. Res.* **160**, 105186 (2020).
235. Couillard-Despres, S. *et al.* Doublecortin expression levels in adult brain reflect neurogenesis. *Eur. J. Neurosci.* **21**, 1–14 (2005).
236. Alam, A., Hana, Z., Jin, Z., Suen, K. C. & Ma, D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine* **37**, 547–556 (2018).
237. Hildebrandt, X., Ibrahim, M. & Peltzer, N. Cell death and inflammation during obesity: "Know my methods, WAT(son)". *Cell Death Differ.* **30**, 279–292 (2023).
238. Miller, A. A. & Spencer, S. J. Obesity and neuroinflammation: a pathway to cognitive impairment. *Brain. Behav. Immun.* **42**, 10–21 (2014).
239. Kawano, T. *et al.* Effects of ketoprofen for prevention of postoperative cognitive dysfunction in aged rats. *J. Anesth.* **28**, 932–936 (2014).
240. Jurga, A. M., Paleczna, M. & Kuter, K. Z. Overview of General and Discriminating Markers of Differential Microglia Phenotypes. *Front. Cell. Neurosci.* **14**, (2020).
241. Department of Ophthalmology, the Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China; Department of Ophthalmology, Changzhou Laser Hospital, Changzhou 213000, Jiangsu Province, China *et al.* Is Iba-1 protein expression a sensitive marker for microglia activation in experimental diabetic retinopathy? *Int. J. Ophthalmol.* **14**, 200–208 (2021).
242. Tsutsui, H., Karasawa, S., Shimizu, H., Nukina, N. & Miyawaki, A. Semi-rational engineering of a coral fluorescent protein into an efficient highlighter. *EMBO Rep.* **6**, 233–238 (2005).
243. Sastourné-Arrey, Q. *et al.* Adipose tissue is a source of regenerative cells that augment the repair of skeletal muscle after injury. *Nat. Commun.* **14**, 80 (2023).
244. Huang, C., Irwin, M. G., Wong, G. T. C. & Chang, R. C. C. Evidence of the impact of systemic inflammation on neuroinflammation from a non-bacterial endotoxin animal model. *J.*

Neuroinflammation **15**, 147 (2018).
245. Alosco, M. L. *et al.* Improved memory function two years after bariatric surgery. *Obesity* **22**, 32–38 (2014).
246. Saindane, A. M., Drane, D. L., Singh, A., Wu, J. & Qiu, D. Neuroimaging correlates of cognitive changes after bariatric surgery. *Surg. Obes. Relat. Dis. Off. J. Am. Soc. Bariatr. Surg.* **16**, 119–127 (2020).
247. Chua, S. C. *et al.* Phenotypes of Mouse diabetes and Rat fatty Due to Mutations in the OB (Leptin) Receptor. *Science* **271**, 994–996 (1996).
248. Feinkohl, I., Winterer, G. & Pischon, T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes Metab. Res. Rev.* **33**, e2884 (2017).
249. Mattson, M. P., Longo, V. D. & Harvie, M. Impact of intermittent fasting on health and disease processes. *Ageing Res. Rev.* **39**, 46–58 (2017).
250. Rynders, C. A. *et al.* Effectiveness of Intermittent Fasting and Time-Restricted Feeding Compared to Continuous Energy Restriction for Weight Loss. *Nutrients* **11**, 2442 (2019).
251. Witte, A. V., Fobker, M., Gellner, R., Knecht, S. & Flöel, A. Caloric restriction improves memory in elderly humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **106**, 1255–1260 (2009).
252. Dias, G. P. *et al.* Intermittent fasting enhances long-term memory consolidation, adult hippocampal neurogenesis, and expression of longevity gene Klotho. *Mol. Psychiatry* **26**, 6365–6379 (2021).
253. Serhan, C. N., Yacoubian, S. & Yang, R. Anti-inflammatory and proresolving lipid mediators. *Annu. Rev. Pathol.* **3**, 279–312 (2008).
254. Simopoulos, A. P. An Increase in the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio Increases the Risk for Obesity. *Nutrients* **8**, 128 (2016).
255. Clària, J., Dalli, J., Yacoubian, S., Gao, F. & Serhan, C. N. Resolvin D1 and Resolvin D2 Govern Local Inflammatory Tone in Obese Fat. *J. Immunol.* **189**, 2597–2605 (2012).
256. Neuhofer, A. *et al.* Impaired Local Production of Proresolving Lipid Mediators in Obesity and 17-HDHA as a Potential Treatment for Obesity-Associated Inflammation. *Diabetes* **62**, 1945–1956 (2013).
257. Macaron, T. *et al.* Associations of Omega-3 fatty acids with brain morphology and volume in cognitively healthy older adults: A narrative review. *Ageing Res. Rev.* **67**, 101300 (2021).
258. Alex, A., Abbott, K. A., McEvoy, M., Schofield, P. W. & Garg, M. L. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids and cognitive decline in non-demented adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr. Rev.* **78**, 563–578 (2020).
259. Buckley, J. D. & Howe, P. R. C. Long-chain omega-3 polyunsaturated fatty acids may be beneficial for reducing obesity-a review. *Nutrients* **2**, 1212–1230 (2010).
260. Itariu, B. K. *et al.* Long-chain n-3 PUFAs reduce adipose tissue and systemic inflammation in severely obese nondiabetic patients: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* **96**, 1137–1149 (2012).
261. Bashir, S., Sharma, Y., Elahi, A. & Khan, F. Amelioration of obesity-associated inflammation and insulin resistance in c57bl/6 mice via macrophage polarization by fish oil supplementation. *J. Nutr. Biochem.* **33**, 82–90 (2016).
262. Inoue, T. *et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids suppress the inflammatory responses of lipopolysaccharide-stimulated mouse microglia by activating SIRT1 pathways. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Biol. Lipids* **1862**, 552–560 (2017).
263. Lee, D. K. *et al.* Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J. Neurochem.* **74**, 34–41 (2000).
264. Kawamata, Y. *et al.* Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Res.* **1538**, 162–171 (2001).
265. Bao, H.-J., Zhang, L., Han, W.-C. & Dai, D.-K. Apelin-13 Attenuates Traumatic Brain Injury-Induced Damage by Suppressing Autophagy. *Neurochem. Res.* **40**, 89–97 (2015).
266. Boucher, J. *et al.* Apelin, a Newly Identified Adipokine Up-Regulated by Insulin and Obesity. *Endocrinology* **146**, 1764–1771 (2005).
267. Castan-Laurell, I. *et al.* Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Eur. J. Endocrinol.* **158**, 905–910 (2008).

268. Heinonen, M. V. *et al.* Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. NMCD* **19**, 626–633 (2009).
269. Dray, C. *et al.* Apelin stimulates glucose utilization in normal and obese insulin-resistant mice. *Cell Metab.* **8**, 437–445 (2008).
270. Tropis, C., Catenacci, M., Valet, P. & Dray, C. Modifications du tissu adipeux au cours du vieillissement. *Médecine Mal. Métaboliques* **15**, 142–148 (2021).

❖

ANNEXES

❖

Publications et Communications

Publications

Clémence Tropis, Marie Catenacci, Philippe Valet, Cédric Dray. Modifications du tissu adipeux au cours du vieillissement Med Mal Metab 2021; 15: 142–148 https://doi.org/10.1016/j.mmm.2021.01.010.
(en annexe).

François Labaste, Claire Vinel, **Clémence Tropis,** Ophélie Peireira, Mathilde Vernet, Philippe Valet, Vincent Minville and Cédric Dray. Apelin protects against post operative cognitive dysfunctions thought enhancement of resolutive processes.
(En préparation).

Clémence Tropis, Marie Sallese, Alizée Dortignac, Fabrice Férré, Vincent Pey, Raphaëlle Billerach, Ophélie Peireira, Sophie Le-Gonnidec, François Labaste, Vincent Minville and Cédric Dray. Obesity drives post-operative cognitive disorder development through adipose tissue-dependent uncontrolled inflammation.
(En préparation).

Communications orales

2021 : FHU (Fondation Hospitalo-Universitaire) Impact, Toulouse.
« Impact de l'obésité sur les pertes cognitives liées à la chirurgie ».
2022 : 3ème Rencontre Interlab Neurobio Techno et Santé, Toulouse.

Communications écrites

2020 : AFERO (Association Française d"Etude et de Recherche sur l'Obésité), Paris. « Impact de l'obésité sur les pertes cognitives liées à la chirurgie ».

2022 : AFERO (Association Française d"Etude et de Recherche sur l'Obésité), Visioconférence.

« Impact de l'obésité sur les pertes cognitives liées à la chirurgie ». -**Prix Poster** -

2022 : Journées Scientifiques Institut Restore, Toulouse.

« Rôle du tissu adipeux de l'individu obèse sur les pertes cognitives liées à la chirurgie ».

Mai 2023 : Keystone-Neuroimmune interaction : from basic mechanisms to novel therapeutic directions, Whistler (Canada).

"Obesity triggers post-operative cognitive disorder development through adipose-tissue induced brain inflammation".

Med Mal Metab 2021; 15: 142–148

en ligne sur / *on line on*
www.em-consulte.com/revue/mmm
www.sciencedirect.com

Modifications du tissu adipeux au cours du vieillissement

Clémence Tropis, Marie Catenacci, Philippe Valet, Cédric Dray

Disponible sur internet le :
17 février 2021

Institut RESTORE, Université de Toulouse, CNRS U-5070, EFS, ENVT, Inserm U1301, Université Paul Sabatier, 4, bis avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse, France

Correspondance :
Cédric Dray, Institut RESTORE, Université de Toulouse, CNRS U-5070, EFS, ENVT, Inserm U1301, Université Paul Sabatier, 4, bis avenue Hubert Curien, 31100 Toulouse, France.
cedric.dray@inserm.fr

Mots clés
Vieillissement
Tissu adipeux
Adipokines
Inflammation
Sénescence

Résumé

Le tissu adipeux est un organe central jouant de multiples rôles, comme la protection thermique, le stockage énergétique, la sécrétion d'hormones participant à l'homéostasie générale. Au cours du vieillissement, le tissu adipeux blanc (TABl) subit un remodelage quantitatif et qualitatif. En effet, il est à la fois le siège d'une redistribution géographique, de remodelages cellulaires et d'une modification de ses capacités fonctionnelles. La relocalisation du TABl sous-cutané au profit du TABl viscéral et l'augmentation du stockage ectopique de lipides (foie, pancréas, muscle) s'accompagnent de la modification de son profil sécrétoire et de sa cellularité. À cela, s'ajoutent l'apparition de cellules sénescentes au sein du tissu adipeux et la perte des capacités de renouvellement des cellules progénitrices. Ainsi, ces modifications du TABl entraînent une altération de l'homéostasie générale et contribuent à l'insulino-résistance, à une dysfonction cardiovasculaire, à la perte de mobilité, mais également aux dysfonctions cognitives en participant au phénomène d'inflammation systémique générale retrouvée au cours du vieillissement. Une meilleure compréhension des effets de l'âge sur le TABl devrait permettre d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques pour lutter contre la fragilité associée à l'âge et améliorer la qualité de vie en ciblant cet organe central.

Keywords
Aging
Adipose tissue
Adipokines
Inflammation
Senescence

Summary

Adipose tissue alterations during aging

White adipose tissue (WAT) plays a central role in human homeostasis by acting on energy storage, adipokines secretion and inflammation. During aging, WAT is quantitatively and qualitatively altered and may participate to the onset of age-related pathologies. Indeed, progressive loss of subcutaneous adipose tissue mass and its targeted localization in visceral adipose depot associated with adipose tissue secretory and cellular profile alterations as well as ectopic lipids

10.1016/j.mmm.2021.01.010
© 2021 Publié par Elsevier Masson SAS.

accumulation are often linked to age related diseases such as neurodegenerative alterations, loss of mobility, diabetes, cardiovascular dysfunctions and so on. Moreover, adipose tissue is involved in the phenomenon of inflammaging *leading to a systemic chronic low-grade inflammation that is common hallmark of all the pathologies of aging. Thus, understanding WAT modifications during aging displays promising options in order to improve quality of life and promote healthy aging.*

Introduction

Au cours des prochaines années, en France, la part de la population âgée de plus de 60 ans atteindra plus de 20 % de la population. Cette augmentation de la longévité s'accompagne d'une survenue plus importante de pathologies chroniques liées à l'âge, comme les troubles cardiovasculaires, le diabète, les maladies rénales ou neurodégénératives, ou encore une survenue plus importante des cas de cancers [1]. Afin d'expliquer cette occurrence plus importante, différents mécanismes cellulaires impliquant les régulations épigénétiques, biochimiques ou métaboliques ont été avancés. Plus récemment, de nombreuses études s'accordent sur le fait que le vieillissement des tissus est associé à une accumulation de cellules sénescentes correspondant à un arrêt définitif du cycle cellulaire [2]. Cette accumulation semble être causée par le fait que les cellules sénescentes deviennent progressivement résistantes à l'apoptose avec l'âge [3]. En conséquence de cet état cellulaire, le développement d'une inflammation chronique dite de bas bruit s'installe avec l'âge et participe à l'entretien de l'état de sénescence des cellules.

Au niveau métabolique, le vieillissement se caractérise par une altération des réponses oxydatives, une sensibilité à l'insuline perturbée, et une mauvaise gestion des flux énergétiques. Parmi les organes associés au maintien de l'homéostasie et des dépenses énergétiques, on retrouve le tissu adipeux blanc qui assume la grande majorité des capacités de stockage/restitution énergétiques de l'organisme. Au cours de l'avancée en âge, les tissus adipeux blancs (TABl) subissent des modifications quantitatives et qualitatives dues à une modification du mode de vie (alimentation plus riche/baisse de l'activité physique) associée à des perturbations hormonales. Ainsi, plusieurs études ont pu observer qu'à partir de 65 ans s'opère une augmentation du pourcentage de la masse grasse au dépend de la masse maigre [4]. Cette accumulation de masse grasse s'accompagne d'une relocalisation du TABl d'un compartiment sous-cutané vers une localisation plus profonde et viscérale et, dans certains cas, d'un stockage ectopique des lipides dans différents tissus. Comme nous allons le décrire dans cette revue, le vieillissement altère également les capacités fonctionnelles des cellules qui composent le TABl. En effet, le TABl de la personne âgée présente :

- une diminution de ses fonctions régénératrices due à une altération des capacités de différenciation de ses cellules souches ;
- une diminution de ses capacités de stockage lipidique ;
- une modification des sécrétions endocrines de l'adipocyte et de la fraction stromale pouvant contribuer à une accélération des processus de vieillissement de l'organisme via, entre autres, une inflammation chronique de bas bruit.

Ainsi, le TABl pourrait jouer un rôle central dans l'initiation, le maintien ou l'amplification de certaines pathologies associées au vieillissement, et ainsi devenir une cible thérapeutique prometteuse dans la lutte contre les pathologies liées au vieillissement.

Les points essentiels

- Augmentation du vieillissement de la population et des troubles associés à l'âge.
- Vieillissement associé à des altérations quantitatives et qualitatives du tissu adipeux.
- Relocalisation du tissu adipeux blanc (TABl) lié à une modification du profil hormonal et des capacités de stockage.
- Modifications intrinsèques des fonctions de stockage et sécrétoires du TABl.
- Apparition de cellules sénescentes dans l'environnement du TABl associé à une inflammation chronique de bas grade.

Modifications anatomiques des tissus adipeux blancs

Nouvelles répartitions des tissus adipeux

Une étude menée dans les années 1990 a montré qu'une relocalisation du TABl s'opère avec l'âge [5]. En effet, à l'instar de ce qui a pu être observé au cours de l'obésité, le vieillissement s'accompagne d'une augmentation de la taille adipocytaire et du volume du tissu adipeux profond au détriment d'une légère diminution du tissu adipeux localisé en position sous-cutanée [5]. Cette redistribution des TABl semble trouver son origine dans deux mécanismes différents. Premièrement, il a pu être démontré que le TABl sous-cutané perd progressivement ses capacités de stockage avec l'avancée en âge. Ceci aura pour conséquence directe de rediriger les excès de substrats énergétiques vers le TABl profond responsable de nombreux désordres métaboliques. Parallèlement à cela, une large part de la redistribution des tissus adipeux est attribuée aux effets des

hormones d'origine sexuelles. L'influence des hormones sexuelles sur la distribution du TABl est bien documentée et a permis d'expliquer la différence de localisation chez les adultes jeunes [6]. En effet, chez l'homme, le TABl est localisé au niveau viscéral, on parle alors de répartition androïde, alors que chez la femme non ménopausée, il est majoritairement localisé au niveau sous-cutané glutéo-fémoral (répartition gynoïde). Cependant, au cours du vieillissement, la baisse des taux des estrogènes signant la ménopause va entraîner une relocalisation du TABl au niveau viscéral chez la femme [7]. Parallèlement, les récepteurs α aux œstrogènes, présents principalement dans les adipocytes du tissu adipeux sous-cutané et associés à une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase et à l'accumulation de triacylglycérol [8] voient leur expression décroître avec le vieillissement. Ces études démontrent également le rôle du rapport testostérone/œstradiol dans la localisation du tissu adipeux avec l'âge [9]. Chez l'homme, on peut observer une diminution des taux de testostérone plasmatique qui va jouer un rôle important dans la localisation du TABl. Ainsi, une supplémentation en testostérone chez des sujets masculins permet d'éviter la relocalisation du tissu adipeux au niveau viscéral et est associée à un meilleur stockage des lipides [10] grâce à une augmentation des récepteurs α2-adrénergiques [11]. De ce fait, hommes et femmes voient une redistribution de leur tissu adipeux au niveau central au cours de l'âge dépendant des variations des hormones sexuelles [6].

Le tissu adipeux viscéral étant directement associé à la présence de dysfonctions cardiovasculaires participant au syndrome métabolique, cette relocalisation liée à l'âge constitue un facteur de risque majeur chez la personne âgée [12]. Ainsi, cette redistribution pourrait participer au phénomène de fragilité décrite chez la personne âgée.

Localisation ectopique des lipides

Comme nous l'avons vu précédemment, la redistribution du TABl s'accompagne de la relocalisation des lipides du tissu adipeux sous-cutané au niveau du TABl viscéral. Cependant, l'excès de substrat énergétique peut aussi se localiser de façon ectopique dans d'autres tissus, comme le foie, le muscle squelettique ou le pancréas [13,14]. Comme cela a déjà pu être décrit au cours de pathologies métaboliques associées à l'obésité, cette présence anormale de lipides ectopiques conduit à une augmentation des mécanismes inflammatoires induits par les phénomènes de lipotoxicité. Au niveau mécanistique, cette lipotoxicité va induire une augmentation des espèces réactives de l'oxygène et, à terme, l'activation des voies nuclear factor-kappa B (NFκB) ou de la protéine kinase C (PKC) induisant la plupart des désordres métaboliques [15]. La présence de ces lipides au niveau hépatique est associée à une altération spécifique du métabolisme du glucose participant à l'insulino-résistance régulièrement observée chez la personne âgée. Au niveau musculaire, les dépôts ectopiques lipidiques se retrouvent localisés au niveau inter- et intramusculaire. De façon intéressante, la présence de ces lipides dans les cellules musculaires est associée à l'altération des capacités musculaires, avec une diminution de la force et de la mobilité, mais aussi de la consommation du glucose participant ainsi à l'insulinorésistance [16]. Enfin, une accumulation de lipides au sein du pancréas a été observée et participe à l'altération fonctionnelle de ce tissu au cours du vieillissement [14]. Les altérations du TABl jouent donc un rôle central au cours du vieillissement en impactant le métabolisme global, mais également, et plus spécifiquement, en altérant le fonctionnement d'autres organes (*figure 1*). Tous ces phénomènes concourent à l'augmentation de l'occurrence des troubles cardiovasculaires, tels que l'athérosclérose chez la personne âgée, mais également à des troubles musculo-squelettiques, comme la sarcopénie.

Conséquences du vieillissement sur les capacités intrinsèques du tissu adipeux

Modification des fonctions de stockage adipocytaire au cours du vieillissement

Les adipocytes sont les cellules majoritaires du tissu adipeux. Elles ont pour rôle principal le stockage de l'énergie au sein de leur vacuole lipidique et sa restitution en cas de besoin. Ces adipocytes sont issus du processus d'adipogenèse au cours duquel des progéniteurs, les pré-adipocytes, se différencient en adipocytes matures. L'une des premières fonctions du TABl altérée au cours du vieillissement est la capacité de ces progéniteurs à se différencier. En effet, la diminution de l'expression du récepteur de prolifération des peroxysomes (PPAR□) et du facteur de transcription adipogénique « CCAAT/enhancer binding α » (C/EBPα), essentiel à l'adipogenèse, est observée au cours du vieillissement dans des cultures primaires d'adipocytes de rats [17]. Ainsi, les progéniteurs adipocytaires de rats âgés présentent, *in vitro*, une moins bonne capacité de différenciation comparée à ceux d'animaux jeunes [18]. De plus, l'augmentation d'inhibiteurs de la voie de C/EBPα, l'isoforme C/EBPβ-LIP et C/EBP HomolOgous Protein (CHOP), dans les pré-adipocytes a été constatée au cours du vieillissement, et donc une inhibition de la cascade de signalisation de la différenciation adipocytaire [19]. La conséquence directe de ces mécanismes intracellulaires est une diminution de la taille des adipocytes (hypotrophie) qui va s'ajouter à une diminution de la capacité des cellules souches pré-adipocytaires à renouveler le stock d'adipocytes (hypoplasie) [20]. À l'opposé de ce qui se passe au cours des premiers stades de l'obésité, cette perte de fonction contribue à une moindre extension du tissu adipeux, induisant une altération des capacités à accumuler ou à mobiliser des lipides.

Parallèlement à l'altération des processus adipogéniques, l'adipocyte âgé est aussi le siège d'une perturbation de ses capacités intrinsèques de stockage et mobilisation de lipides. En effet, il a été observé qu'avec l'âge, les adipocytes des TABl sous-cutanés

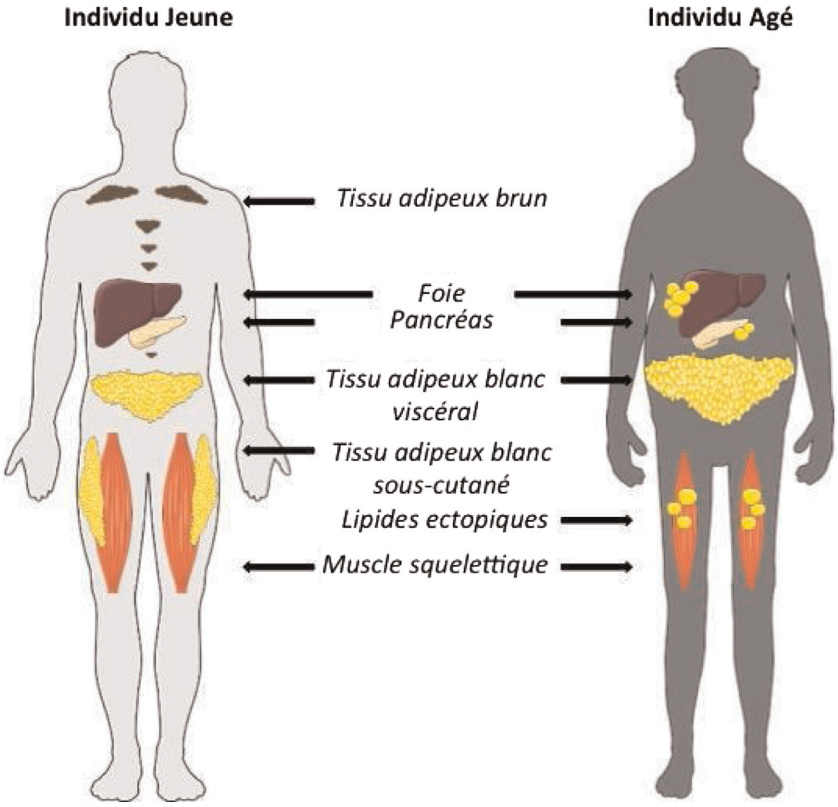


FIGURE 1

Schéma des modifications anatomiques des tissus adipeux blancs et bruns au cours de l'âge

et viscéraux perdent cette capacité de stockage [21]. La mobilisation lipidique - ou lipolyse - est l'une des fonctions majeures du tissu adipeux qui consiste en la libération des acides gras stockés dans le tissu adipeux suite à une demande énergétique. La lipolyse adipocytaire est, elle aussi, impactée avec l'âge, elle est diminuée chez l'homme et le rongeur âgé. Ceci s'explique par une diminution de stimulation de la voie β-adrénergique (activatrice de la lipolyse) au profit de la voie α2-adrénergique (inhibitrice de la lipolyse). L'AMP cyclique (AMPc), nécessaire à l'activation de cette voie, se trouve diminué, impactant l'activation de la lipolyse [22]. De plus, Hoffman et al. démontrent qu'une libération d'adénosine endogène chez des souris âgées participe également à cette altération [23].

Modification des fonctions sécrétrices au cours du vieillissement

Le tissu adipeux possède une fonction endocrine cruciale via la sécrétion de molécules bioactives (cytokines, chimiokines, hormones...) décrites sous le nom d'adipokines. Au cours du vieillissement, ces sécrétions sont modifiées et participent à l'inflammation de bas bruit associée au vieillissement (*figure 2*). En effet, Wu et al. montrent que l'expression génique des cytokines pro-inflammatoires, telles que l'interleukine (IL)-1β, l'IL-6 et le tumor necrosis factor α (TNF-α), est augmentée dans le tissu adipeux viscéral chez des souris âgées [24]. Parallèlement à cette inflammation de bas bruit, l'adiponectine, hormone reflétant l'activité adipogénique et sécrétée par les adipocytes matures, est diminuée [25]. Compte tenu de son rôle dans la différenciation adipogénique, la sensibilité à l'insuline et le stockage des acides gras, on peut supposer que cette diminution participe également aux dérégulations observées au cours du vieillissement [25]. La leptine, autre adipokine impliquée dans le phénomène de satiété, est augmentée chez les souris âgées. Ces concentrations, semblables à celle retrouvée dans des conditions d'obésité, témoignent d'une moindre sensibilité à la leptine avec l'âge [26]. De plus, au sein du TABl, les cellules de la fraction stroma-vasculaire, et notamment les cellules immunes, subissent un important remodelage au cours du vieillissement. Une modification au niveau du phénotype des lymphocytes T et des macrophages a ainsi été observée chez les souris âgées [27]. En effet, une diminution des macrophages anti-inflammatoires de type M2 au profit de macrophages de type M1 - dits pro-inflammatoires - et une augmentation des lymphocytes T a été observée. Ce remodelage immun participe

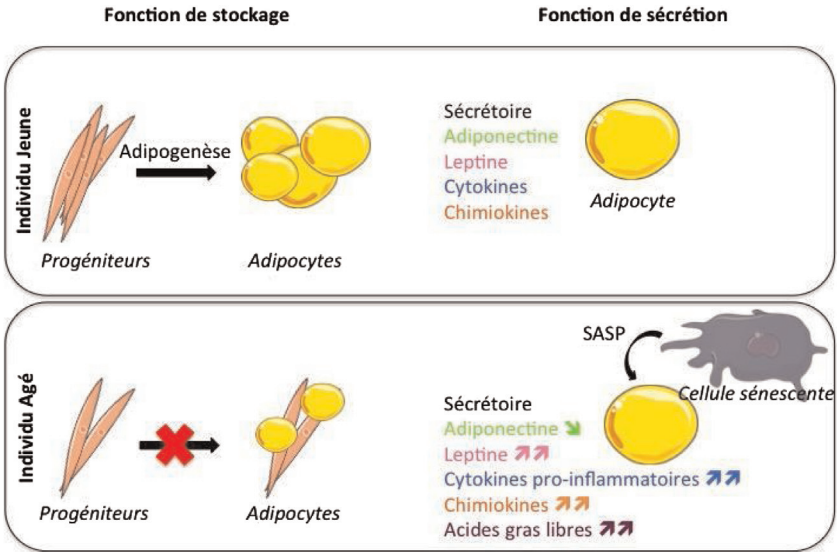


FIGURE 2

Fonctions du tissu adipeux altérées au cours du vieillissement

à l'inflammation et à la résistance à l'insuline retrouvées au sein du TABl au cours de l'âge. Ces changements cellulaires et sécrétoires peuvent être impliqués dans l'installation de certaines maladies, comme les maladies neurodégénératives (maladie d'Alzheimer). Il a été montré, par exemple, qu'une surproduction de leptine, similaire aux concentrations retrouvées en condition d'obésité, induisait une résistance au niveau du système nerveux central et, à terme, une atrophie cérébrale associée à des troubles neurodégénératifs [28]. De plus, ces taux anormaux de leptine induisent une phosphorylation des protéines Tau et β-amyloïde, impliquées dans la maladie d'Alzheimer, entraînant une altération des performances cognitives [28]. Compte tenu de la surproduction de cytokines pro-inflammatoires induite par le tissu adipeux chez les personnes âgées, ces mécanismes semblent corrélés à la mise en place des troubles cognitifs, ainsi que des maladies neurologiques retrouvées au cours du vieillissement [29].

Impact de la sénescence sur les altérations des tissus adipeux blancs

La sénescence est définie comme un arrêt définitif du cycle cellulaire. Ce phénomène est observé en réponse à plusieurs facteurs, tels qu'un raccourcissement des télomères, des dommages à l'ADN, l'activation d'oncogènes, ou en réponse à un stress. Au cours du vieillissement, les stress environnementaux ne cessent d'augmenter, conduisant à l'accumulation de cellules sénescentes [2]. Ces cellules subissent des modifications, tant au niveau phénotypique qu'au niveau sécrétoire. En effet, les cellules sénescentes possèdent un sécrétome qui leur est propre, le SASP (pour *Senescent Associated Secretory Phenotype*). On y retrouve des cytokines pro-inflammatoires, des chimiokines, des métalloprotéases, ou encore des facteurs de croissance. Via le SASP, les cellules sénescentes participent à la dérégulation des fonctions essentielles pour l'homéostasie tissulaire.

La sénescence du TABl est de plus en plus étudiée afin de comprendre l'impact de cet état cellulaire sur les fonctions de ce tissu [30]. De façon intéressante, on comprend mieux le rôle délétère de ces cellules grâce à des expériences de coculture de ces adipocytes sénescents et de progénitures adipocytaires. En effet, l'équipe de James Kirkland a pu montrer le rôle des sécrétions d'adipocytes sénescents en observant qu'au cours de ces expériences de cocultures entre des adipocytes sénescents et des pré-adipocytes issus d'individus jeunes, les progéniteurs adipogéniques perdaient leurs capacités de différenciation [18]. De plus, la sénescence des adipocytes est associée directement à la perte des fonctions adipogéniques intrinsèques et, via l'induction d'un SASP responsable d'une inflammation dite stérile, du recrutement de cellules immunes pro-inflammatoires, telles que des macrophages au sein du TABl [31]. Ces régulations ont pu être observées chez la souris, mais également chez l'homme âgé [32]. Afin de démontrer l'importance des sécrétions du TABl au cours du vieillissement, des expériences d'inhibition du SASP ont permis de montrer le rôle du TABl et de ses sécrétions sur les capacités physiques et la fragilité observées chez des souris âgées. De plus, des travaux ont montré, grâce à une stratégie de blocage dans les adipocytes, qu'un facteur clé de la sénescence (tumor protein 53 [P53]), induit une perte de la sensibilité à l'insuline, ainsi qu'une augmentation des cytokines pro-inflammatoires, tel que le TNFα [33]. Ces résultats soulignent le rôle de la sénescence des cellules du TABl dans les dysfonctions métaboliques et

l'inflammation retrouvées au cours du vieillissement. Tous ces phénomènes concourent à la perte de fonction adipocytaire, aussi bien au niveau du stockage que des sécrétions.

Conclusion

L'augmentation de la proportion de la population âgée au niveau mondial observée ces dernières années s'accompagne d'une diminution de la qualité de vie et d'un coût socio-économique majeur. Dans ce contexte, le tissu adipeux est de plus en plus considéré comme une des cibles potentielles dans la lutte contre la fragilité liée au vieillissement. En effet, si le rôle de ce tissu a longtemps été peu considéré dans la lutte contre les pathologies liées au vieillissement, il apparaît aujourd'hui primordial de mieux comprendre ses dysfonctions au cours de l'avancée en âge afin de pouvoir appréhender au mieux ces changements. Ainsi, la redistribution des capacités de stockage énergétique, qu'elle soit viscérale ou ectopique, est délétère pour l'organisme et doit faire l'objet d'une adaptation des comportements, tant au niveau nutritionnel qu'au niveau des dépenses énergétiques (exercice physique). De même, agir sur les nouvelles caractéristiques fonctionnelles et sécrétoires du TABl qui ont lieu avec l'avancée en âge permettrait de ralentir l'apparition de pathologies liées au vieillissement en maintenant les capacités fonctionnelles de l'individu. Pour cela, différentes approches sont envisageables, qu'elles soient centrées sur un certain contrôle du métabolisme ou par une approche pharmacologique. En effet, la maîtrise du métabolisme chez l'organisme âgé par des adaptations quantitatives ou qualitatives de l'apport calorique (restriction calorique ou alimentation adaptée à la chronobiologie) permettent de réguler la masse grasse et de normaliser les capacités fonctionnelles du TABl. De même, cibler directement les cellules sénescentes par les sénolytiques semble très prometteur quant au maintien de l'intégrité de ce tissu malgré le vieillissement. Quelle que soit l'intervention pratiquée, une mise en place précoce au cours de la vie de l'individu, ou une application tardive adaptée selon l'âge, permettraient de contrer ou de limiter les effets délétères des modifications du TABl. Tout ceci permettrait d'atténuer les altérations fonctionnelles associées au vieillissement et, ainsi, de diminuer la morbidité liée à l'âge en favorisant un vieillissement en bonne santé.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

[1] World Health Organization (WHO).. Ageing and health; 5 February 2018. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2018 [https//www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health].
[2] Tchkonia T, Zhu Y, van Deursen J, et al. Cellular senescence and the senescent secretory phenotype: therapeutic opportunities. J Clin Invest 2013;123:966–72.
[3] Narita M, Lowe SW. Senescence comes of age. Nat Med 2005;11:920–2.
[4] Guo SS, Zeller C, Chumlea WC, Siervogel RM. Aging, body composition, and lifestyle: the Fels Longitudinal Study. Am J Clin Nutr 1999;70:405–11.
[5] Schwartz RS, Shuman WP, Bradbury VL, et al. Body fat distribution in healthy young and older men. J Gerontol 1990;45:M181–5.
[6] Fantin F, Di Francesco V, Fontana G, et al. Longitudinal body composition changes in old men and women: interrelationships with worsening disability. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2007;62:1375–81.
[7] Ley CJ, Lees B, Stevenson JC. Sex- and menopause-associated changes in body-fat distribution. Am J Clin Nutr 1992;55:950–4.
[8] Frank AP, de Souza Santos R, Palmer BF, Clegg DJ. Determinants of body fat distribution in humans may provide insight about obesity-related health risks. J Lipid Res 2019;60:1710–9.
[9] Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2019;221:393–409 [.e50].
[10] Allan CA, Strauss BJ, Burger HG, et al. Testosterone therapy prevents gain in visceral adipose tissue and loss of skeletal muscle in nonobese aging men. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:139–46.
[11] Saulnier-Blache JS, Bouloumie A, Valet P, et al. Androgenic regulation of adipocyte alpha 2-adrenoceptor expression in male and female Syrian hamster: proposed transcriptional mechanism. Endocrinology 1992;130:316–27.
[12] Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. Nature 2006;444:881–7.
[13] Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, et al. Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3864–71.
[14] Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age on hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. Clin Anat 2007;20:933–42.
[15] Yu C, Chen Y, Cline GW, et al. Mechanism by which fatty acids inhibit insulin activation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1)-associated phosphatidylinositol 3-kinase activity in muscle. J Biol Chem 2002;277:50230–36.
[16] Katsiaras A, Newman AB, Kriska A, et al. Skeletal muscle fatigue, strength, and quality in the elderly: the Health ABC Study. J Appl Physiol (1985) 2005;99:210–6.
[17] Karagiannides I, Tchkonia T, Dobson DE, et al. Altered expression of C/EBP family members results in decreased adipogenesis with aging. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2001;280:R1772–80.
[18] Kirkland JL, Hollenberg CH, Gillon WS. Age, anatomic site, and the replication and differentiation of adipocyte precursors. Am J Physiol 1990;258:C206–10.
[19] Karagiannides I, Thomou T, Tchkonia T, et al. Increased CUG triplet repeat-binding protein-1 predisposes to impaired adipogenesis with aging. J Biol Chem 2006;281:23025–33.
[20] Caso G, McNurlan MA, Mileva I, et al. Peripheral fat loss and decline in adipogenesis in older humans. Metabolism 2013;62:337–40.
[21] Koutsari C, Ali AH, Nair KS, et al. Fatty acid metabolism in the elderly: effects of dehydroepiandrosterone and testosterone replacement in hormonally deficient men and women. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3414–3423.

[22] Hoffman BB, Chang H, Farahbakhsh ZT, Reaven GM. Age-related decrement in hormone-stimulated lipolysis. Am J Physiol 1984;247:E772–7.
[23] Hoffman BB, Chang H, Farahbakhsh Z, Reaven G. Inhibition of lipolysis by adenosine is potentiated with age. J Clin Invest 1984;74:1750–5.
[24] Wu D, Ren Z, Pae M, et al. Aging up-regulates expression of inflammatory mediators in mouse adipose tissue. J Immunol 2007;179:4829–39.
[25] Fu Y, Luo N, Klein RL, Garvey WT. Adiponectin promotes adipocyte differentiation, insulin sensitivity, and lipid accumulation. J Lipid Res 2005;46:1369–79.
[26] Li H, Matheny M, Nicolson M, et al. Leptin gene expression increases with age independent of increasing adiposity in rats. Diabetes 1997;46:2035–9.
[27] Lumeng CN, Liu J, Geletka L, et al. Aging is associated with an increase in T cells and inflammatory macrophages in visceral adipose tissue. J Immunol 2011;187:6208–16.
[28] Rajagopalan P, Toga AW, Jack CR, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Fat-mass-related hormone, plasma leptin, predicts brain volumes in the elderly. Neuroreport 2013;24:58–62.
[29] Michaud M, Balardy L, Moulis G, et al. Proinflammatory cytokines, aging, and age-related diseases. J Am Med Dir Assoc 2013;14:877–82.
[30] Tchkonia T, Morbeck DE, Von Zglinicki T, et al. Fat tissue, aging, and cellular senescence. Aging Cell 2010;9:667–84.
[31] Xu M, Tchkonia T, Ding H, et al. JAK inhibition alleviates the cellular senescence-associated secretory phenotype and frailty in old age. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:E6301–10.
[32] Xu M, Palmer AK, Ding H, et al. Targeting senescent cells enhances adipogenesis and metabolic function in old age. Elife 2015;4:e12997.
[33] Minamino T, Orimo M, Shimizu I, et al. A crucial role for adipose tissue p53 in the regulation of insulin resistance. Nat Med 2009;15:1082–7.