



THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

le rôle du PEA dans l'inflammation, une prise en charge thérapeutique prometteuse

CLÉMENT, Elodie

Award date:
2023

Awarding institution:
Universite de Namur

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

Le rôle du PEA dans l'inflammation, une prise en charge thérapeutique prometteuse ?

Auteur : Elodie CLEMENT

Promoteur : Mireille Al Houayek

Année académique 2022-2023

Master en Sciences pharmaceutiques à finalité spécialisée

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

.....*Élodie Clément*.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire intitulé :

Le rôle du PEA dans l'inflammation, une prise en charge thérapeutique prometteuse ?

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à*Sambreville*....., le ..*29*..1..01.../20*23*....

Signature de l'Étudiant,



Remerciements

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à ma promotrice, Mireille Alhouayek, pour m'avoir encadré tout au long de la rédaction de ce mémoire. Je la remercie également pour sa disponibilité, ses nombreux conseils et pour avoir partagé avec moi ses connaissances sur le sujet.

Je tiens également à remercier l'ensemble des professeurs et des assistants de l'Université qui durant 5 années m'ont permis d'acquérir des connaissances de qualités dans le domaine des Sciences Pharmaceutiques.

Table des matières

1	Liste des abréviations	2
2	Préface	5
3	L'inflammation.....	7
3.1	L'inflammation aiguë	8
3.1.1	Reconnaissance du stimulus inflammatoire et initiation de la réponse immunitaire	8
3.1.2	Modifications vasculaires.....	9
3.1.3	Le recrutement des leucocytes au site de l'inflammation	10
3.1.4	La phagocytose.....	11
3.1.5	La régénération des tissus endommagés	11
3.1.6	La terminaison de l'inflammation	13
3.2	Inflammation chronique	13
3.3	Positionnement des traitements actuels contre l'inflammation.....	15
4	Les lipides	16
4.1	Généralités.....	16
4.2	Les lipides bioactifs.....	17
5	Le PEA	20
5.1	Structure	20
5.2	Métabolisme des NAE	20
5.3	Le PEA et ses actions au sein de l'organisme.....	22
5.3.1	Historique	22
5.3.2	Actuellement qu'en est-il du PEA ?.....	23
5.3.3	Les différents effets du PEA basés sur des études cliniques et précliniques ...	24
5.4	Mécanismes d'actions du PEA.....	30
5.4.1	Mécanisme « ALIA ».....	31
5.4.2	Action directe sur le PPAR- α	32
5.4.3	Action indirecte du PEA sur CB1/CB2 et TRPV1 : Effets d'entourage.....	35
5.5	Biodisponibilité	38
5.6	Tolérance	41
5.7	Bénéfices du PEA par rapports aux traitements actuels.....	41
5.7.1	Conclusion.....	42
6	Approche méthodologique	44
7	Annexes	45
8	Bibliographie	48

1 Liste des abréviations

Abréviations

ADN

AEA

2-AG

AINS

ALIA

AP-1

AQP

ARN

ARNm

BPCO

Ca-NAT

CB

C_{max}

CMH

COX-2

C1P

CRP

DAMPs

DHA

DMARDs

EC₅₀

EPA

FAAH

Noms complets

Acide désoxyribonucléique

arachidonoyléthanolamine ou anandamide

2-arachidonoyl glycerol

Anti-inflammatoire non stéroïdien

Autacoïde local injury antagonism

Activating protein-1

Aquaporine

Acide ribonucléique

Acide ribonucléique messager

Bronchopneumopathie obstructive chronique

Ca²⁺ dependent N-acyltransferase

Récepteur cannabinoïde

Concentration maximale

Complexe majeur d'histocompatibilité

Cyclooxygénase de type 2

Céramide-1-phosphate

Protéine C-réactive

Damage- associated molecular pattern

Acide docosahexaénoïque

Disease- modifying antirheumatic drugs

Concentration efficace médiane

Acide eicosapentaénoïque

Fatty acid amide hydrolase

GP-NAE	Glycerophospho <i>N</i> -acyléthanolamine
ICAM-1	<i>Inter cellular adhesion molecule-1</i>
IFN- γ	Interféron gamma
i κ B- α	Inhibiteur kappa B alpha
IL-...	Interleukine
IL-1ra	Antagoniste du récepteur de l'interleukine 1
iNOS	Oxyde nitrique synthase inductible
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
LPA	Acide lysophosphatidique
LPC	Lysophosphatidylcholine
LTB4	Leucotriène B4
LX	Lipoxine
Lyso-NAPE	<i>N</i> -acyl-lyso phosphatidyléthanolamine
MCP-1	<i>Monocyte chemoattractant protein 1</i>
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
NAAA	<i>N</i> -acyléthanolamine-hydrolyzing acid amidase
NAEs	<i>N</i> -acyléthanolamines
NAPE-PLD	<i>N</i> -acyl-phosphatidyl-ethanolamine-selective phospholipase D
NF κ B	<i>Nuclear factor kappa B</i>
NPPE	<i>N</i> -palmitoyl-phosphatidyléthanolamine
6-OHDA	6-hydroxydopamine
OMS	Organisation mondiale de la santé

PAMPs	<i>Pathogen associated molecular patterns</i>
PEA	Palmitoylethanolamide
PGE ₂	Prostaglandine E2
PGI ₂	Prostacycline
PPAR- α	<i>Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha</i>
PPRE	<i>Peroxisome proliferator response element</i>
RCPG	Récepteur couplé à la protéine G
RXR	Récepteur de l'acide rétinoïque
SNC	Système nerveux central
S1P	Sphingosine-1-phosphate
STAT	<i>Signal transducer and activator of transcription</i>
TGF- β	Facteur de croissance transformant beta
TLRs	<i>Toll like receptors</i>
TNF- α	Facteur de nécrose tumorale alpha
TRPV1	<i>Transient receptor potential vanilloid type 1</i>
TXA ₂	Thromboxane A2
VCAM-1	<i>Vascular cell adhesion molecule-1</i>
VEGF	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

2 Préface

L'inflammation aiguë est perçue comme étant la première réaction de défense de l'organisme face à divers stimuli nocifs. Il s'agit donc d'un processus naturel et bénéfique. Néanmoins, l'inflammation doit être finement régulée et désactivée une fois la cause éliminée. Dans certains cas, la résolution de l'inflammation fait défaut, laissant alors celle-ci progresser vers une inflammation chronique. A ce stade, l'inflammation devient plutôt préjudiciable et est impliquée dans le développement de multiples pathologies. Parmi ces maladies présentant une composante inflammatoire, les plus importantes sont les cancers, le diabète de type 2, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), comme la maladie de Crohn ou la colite ulcéreuse, l'asthme, la bronchopneumopathie obstructive chronique (BPCO) ou encore la sclérose en plaque. Les maladies neurodégénératives comme les maladies de Parkinson ou d'Alzheimer possèderaient également une base inflammatoire. (Furman et al., 2019)(Pahwa et al., 2022)(Peritore et al., 2019)(Gugliandolo et al., 2020)(Colette Barbier, Madeleine Cense, Luc Chefneux, et al., 2021)

Selon des données récentes de l'organisation mondiale de la santé (OMS), ces maladies inflammatoires chroniques sont en constante augmentation dans le monde. On peut prendre en exemple les 6 % de décès dans le monde qui sont attribuable à la BPCO, ce qui la classe en troisième position des principales cause de mortalité à l'échelle mondiale. La maladie d'Alzheimer et les autres formes de démences prennent, quant à elles, la sixième place. Les décès dus au diabète ayant augmenté de 70% depuis 2000, cette pathologie se retrouve elle aussi dans le top 10 des principales causes de mortalité dans le monde. ("OMS:Les 10 principales causes de mortalité," 2020)

Les traitements anti-inflammatoires actuels peuvent réduire l'amplitude de la réaction inflammatoire jusqu'à son extinction, mais ne permettent pas une réelle résolution de celle-ci. Les traitements ont alors montré leur efficacité pour traiter la phase aiguë de l'inflammation mais ils présentent toutefois quelques limitations dans la prise en charge des inflammations chroniques. (Colette Barbier, Madeleine Cense, Luc Chefneux, et al., 2021)

En outre, les anti-inflammatoires conventionnels présentent de nombreux effets indésirables qui peuvent à la longue aggraver l'état général du patient. (Peritore et al., 2019)(Colette Barbier, Madeleine Cense, Luc Chefneux, et al., 2021) Parmi ceux-ci, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les corticoïdes sont les plus utilisés et donnent majoritairement des lésions

gastro-intestinales, et des risques d'insuffisance rénale. Plus spécifiquement, les corticoïdes peuvent également induire des insuffisances surrénaliennes ou un syndrome de Cushing. D'autres part, les anticorps monoclonaux et les « *Disease- modifying antirheumatic drugs* » (DMARD) peuvent, eux, donner des effets indésirables beaucoup plus graves comme des toxicités hématologiques et un risque accru d'infections et de cancers. ("CBIP, hydrocortisone," 2022)("CBIP, ibuprofen," 2022)("CBIP, azathioprine," 2022)("CBIP, méthotrexate," 2022)("CBIP, rituximab," 2022)

Compte tenu du caractère chronique de ces pathologies, il n'est pas non plus étonnant de voir l'efficacité de ces traitements diminuer au fil du temps d'où la nécessité de développer de nouvelles approches afin d'améliorer la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. (Colette Barbier, Madeleine Cense, Luc Chefneux, et al., 2021)

La situation est alarmante car d'une part, ces pathologies sont extrêmement invalidantes et entraînent une altération de la qualité de vie des patients et d'autre part, elles restent difficiles à traiter. (Colette Barbier, Madeleine Cense, Luc Chefneux, et al., 2021)

Des recherches se sont alors focalisées sur l'étude de lipides bioactifs spécialisés dans la résolution de l'inflammation. Parmi ceux-ci, le palmitoylethanolamide (PEA) a particulièrement attiré l'attention des chercheurs. Cette substance, naturellement présente chez l'homme, permettrait de maintenir la réaction inflammatoire sous contrôle. Cette action se baserait sur sa capacité à potentialiser les mécanismes anti-inflammatoires naturels du corps pour rétablir l'homéostasie tissulaire. (Re et al., 2007)(Gugliandolo et al., 2020).

Les mécanismes d'actions exacts du PEA ne sont pas encore totalement élucidés. Cependant ses bénéfices résulteraient d'actions synergiques et complémentaires sur de multiples cibles. D'après les données disponibles, le PEA agirait de manière directe sur les « *Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha* » (PPAR- α) et le récepteur couplé aux protéines G (RCPG) GPR55, et de manière indirecte sur les récepteurs cannabinoïdes (CB) et le « *Transient receptor potential vanilloid type 1* » (TRPV1). Cette action indirecte prend le nom « d'effet d'entourage ». La réduction de la dégranulation des mastocytes via le mécanisme appelé « *Autacoïde local injury antagonism* » (ALIA) » s'ajoute également au mécanisme d'action du PEA.

Ces différentes interventions du PEA lui confèreraient également d'autres bénéfices notamment dans la douleur. (Re et al., 2007)(Gugliandolo et al., 2020)

Des études cliniques et pré-cliniques réalisées jusqu'à présent, démontrent que le PEA, en plus de présenter une bonne tolérance, présenterait également des effets bénéfiques dans de nombreux modèles d'inflammation et de douleur. (Clayton et al., 2021a)

Une administration exogène de PEA pourrait alors être une stratégie prometteuse dans la prise en charge des maladies inflammatoires chroniques. (Clayton et al., 2021a)

L'objectif de ce travail sera de présenter les connaissances actuelles concernant le PEA afin de mieux comprendre comment celui-ci est impliqué dans la résolution de l'inflammation. Pour ce faire, la pathophysiologie de l'inflammation aiguë et chronique sera d'abord rappelée. Ensuite, les principaux effets de cette substance, ainsi que les mécanismes d'actions associés seront développés. Pour finir, sa tolérance et les problèmes liés à sa biodisponibilité seront également abordés.

3 L'inflammation

L'inflammation peut souvent être perçue comme une réaction nocive de l'organisme qu'il faut à tout prix interrompre. En effet, une réaction inflammatoire se caractérise d'une part, par des symptômes locaux de rougeur, de chaleur, de douleur et également d'œdème et d'autre part, par des effets systémiques comme de la fièvre qui peuvent également être présents. Ces différentes manifestations de l'inflammation peuvent donc rapidement inquiéter le patient.

Cependant, cette réaction inflammatoire s'avère en fait tout à fait normale et utile car il s'agit de la réaction de défense de l'organisme à une infection ou à la présence de tissus endommagés. C'est donc un processus naturel et essentiel à la survie.

Ceci est vrai, pour autant qu'il s'agisse d'une réaction inflammatoire aiguë de courte durée et correctement contrôlée. En effet, dans certaines situations qui seront expliquées plus loin, la réaction inflammatoire peut persister et devenir chronique. Dans ce cas, elle n'est plus bénéfique pour l'organisme car elle risque de générer des effets délétères comme des dommages tissulaires importants ou être à l'origine du développement de certaines maladies comme l'asthme, le diabète de type 2, l'arthrite, les cancers, l'athérosclérose mais aussi les maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer. (Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C., 2015)

3.1 L'inflammation aigue

La réaction inflammatoire aigue est une réaction de défense de l'hôte qui se met en place rapidement et qui ne dure que quelques heures ou quelques jours.

Il s'agit d'un processus complexe dont le rôle principal est joué par le système immunitaire et qui fait intervenir un grand nombre de médiateurs, de cellules et de récepteurs.

Le but premier de l'inflammation est de se débarrasser de l'agent causal et ensuite de régénérer les tissus endommagés.

Les causes possibles du déclenchement de cette réaction sont très diverses. Les stimuli infectieux de type bactériens, viraux, fongiques ou parasitaires sont les causes d'inflammations les plus courantes. Mais les cellules nécrotiques peuvent aussi émettre certaines molécules capables d'activer les mécanismes inflammatoires. Les substances étrangères et les maladies auto-immunes sont également impliquées dans ces phénomènes.

L'inflammation se développe en différentes étapes qui sont expliquées ci-dessous.

3.1.1 Reconnaissance du stimulus inflammatoire et initiation de la réponse immunitaire

La reconnaissance d'un envahisseur, d'une substance étrangère ou de lésions tissulaires est la première étape de l'activation du processus inflammatoire. Ces stimuli sont directement perçus par les cellules sentinelles. Les sentinelles sont des cellules du système immunitaire qui résident en permanence dans les tissus et comprennent les macrophages, les cellules dendritiques, et les mastocytes. Ces cellules expriment à leur surface des récepteurs de l'immunité innée. Ce sont des récepteurs non spécifiques qui sont stimulés par des structures partagées par différentes classes de microbes. Ces structures particulières, appelées des motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMPs) sont en fait des molécules spécifiques de pathogènes qui ne sont pas présentes sur les cellules des mammifères. Il peut s'agir d'acide ribonucléique (ARN) double brin, de lipopolysaccharides de gram-, d'acide téichoïque de gram+ ou encore d'oligosaccharides riches en mannose. Les « damage-associated molecular pattern » (DAMPs), des protéines intracellulaires libérées lors de lésions tissulaires, peuvent également activer ces récepteurs. Les récepteurs les plus impliqués dans cette reconnaissance sont les toll-like receptors (TLRs). Ceux-ci sont aussi présents sur les cellules endothéliales, les cellules épithéliales et les neutrophiles.

Des récepteurs cytosoliques sont également présents et peuvent réagir à différentes molécules libérées lors d'une lésion cellulaire. L'acide urique, produit de dégradation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), peut être un activateur de ces récepteurs.

De nombreux autres récepteurs sont également impliqués dans la reconnaissance d'envahisseurs mais leur activation converge toujours vers une même action. La stimulation de ces récepteurs va activer des voies de signalisation en aval qui vont augmenter l'expression de gènes codant pour la synthèse de cytokines pro-inflammatoires dont les principales sont le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), l'interleukine-1 (IL-1) et l'interleukine-12 (IL-12).

La libération de médiateurs pro-inflammatoires par ces cellules va permettre d'initier la réaction inflammatoire et d'activer les autres cellules impliquées dans ce processus. Un type de cellules qui sont particulièrement importantes sont les cellules endothéliales. En effet, elles sont impliquées dans la migration des leucocytes sanguins vers les tissus. Cette étape est essentielle pour la destruction des agents incriminés.

3.1.2 Modifications vasculaires

Afin de permettre cette migration des leucocytes vers le site inflammatoire, des modifications de la microcirculation sont nécessaires. Ces modifications consistent essentiellement en un changement du flux sanguin et de la perméabilité des vaisseaux. Ces deux phénomènes sont médiés par différentes molécules inflammatoires, libérées par les cellules immunitaires activées.

Premièrement, une vasodilatation est générée par l'action de différents médiateurs sur le muscle lisse vasculaire. L'histamine est un des médiateurs pouvant jouer ce rôle. Cette vasodilatation se crée au niveau des veinules post-capillaires car c'est à cet endroit que le débit sanguin est le plus faible. Cela va entraîner une diminution du flux sanguin local et la création d'une stase. Celle-ci va permettre aux leucocytes circulants de s'accumuler et d'interagir avec les molécules d'adhésion exprimées par l'endothélium à cet endroit.

Ensuite, l'augmentation de la perméabilité vasculaire est la seconde condition nécessaire pour l'extravasation des cellules sanguines dans les tissus. Cette augmentation de la perméabilité serait due principalement à la contraction des cellules endothéliales sous l'effet de l'histamine, la bradykinine et les leucotriènes. Des espaces interendothéliaux sont alors formés et facilitent la fuite de liquide et de cellules sanguines. Le détachement des cellules endothéliales nécrotiques suite à des lésions peut accentuer ce phénomène.

La vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire se traduisent par la présence d'une rougeur au site de l'inflammation.

Cette rougeur est souvent accompagnée d'un œdème par un excès de liquide dans les tissus. L'augmentation de la perméabilité vasculaire permet également à un fluide de s'échapper de la circulation. Ce fluide, appelé exsudat, est riche en protéines, en débris cellulaires, en leucocytes et même parfois en microbes.

3.1.3 Le recrutement des leucocytes au site de l'inflammation

Ces différentes modifications vasculaires ont pour but de recruter les leucocytes au site enflammé afin de détruire le stimulus initial. Parallèlement à la vasodilatation et à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'activation de l'endothélium par différentes cytokines pro-inflammatoires va permettre l'expression de molécules d'adhésion. Celles-ci vont pouvoir lier les leucocytes qui se sont accumulés le long de la paroi endothéliale suite à la diminution du flux sanguin. Les molécules d'adhésion impliquées sont les sélectines et les intégrines.

Bien ancrés à la paroi vasculaire, les leucocytes vont ensuite devoir traverser l'endothélium. Cette traversée est appelée la diapédèse, et sera guidée par un gradient chimiotactique. Cela signifie qu'afin d'orienter les leucocytes dans la bonne direction, un gradient chimique de chimiokines est créé. Celles-ci sont des cytokines un peu particulières qui sont également produites par les cellules activées et qui vont avoir pour but d'attirer les leucocytes sur le site de l'inflammation. Les bactéries constituent des chimioattractants exogènes mais la plupart des chimiokines sont produites de manière endogène. Les principales molécules chimioattractantes endogènes sont l'IL-8, la fraction C5a du complément et les leucotriènes.

Les leucocytes les plus impliqués dans cette migration sont les monocytes et les neutrophiles car ils possèdent une capacité de phagocytose et donc de destruction de la source inflammatoire.

La nature de l'infiltrat inflammatoire est d'abord majoritairement occupée par les neutrophiles mais la tendance s'inverse rapidement car leur survie dans les tissus est faible. Après 24h, ce sont les monocytes qui deviennent les plus abondants car ils peuvent se différencier en macrophages et y survivre plus longtemps.

3.1.4 La phagocytose

Les macrophages et les neutrophiles, étant arrivés à destination, vont s'activer par la présence de médiateurs inflammatoires déjà présents sur le site mais également via de multiples récepteurs qui vont reconnaître l'agent à détruire.

Les phagocytes émettent alors simplement des pseudopodes afin d'engloutir la substance étrangère. Celle-ci se retrouvera dans un phagolysosome et sera détruite par des espèces réactives de l'oxygène et de l'azote et par des enzymes lysosomales. Ces substances ont, certes, une bonne action antimicrobienne mais induisent également des dommages tissulaires lorsque le contenu du phagolysosome est libéré dans le milieu extracellulaire. Dans certains cas où les particules rencontrées sont trop grosses à phagocyter, les leucocytes vont déverser directement les enzymes lysosomales et les espèces réactives dans le milieu extracellulaire. Cela a pour conséquence d'empirer les dommages causés aux tissus sains environnants.

Ce sont souvent ces dommages qui vont activer les fibres nociceptives et induire la douleur.

Le système immunitaire adaptatif peut aussi jouer un rôle dans l'élimination du pathogène. Une fois activées par la stimulation de leur récepteur TLR et par la libération de médiateurs inflammatoires, les cellules présentatrices d'antigènes peuvent migrer jusque dans les organes lymphoïdes secondaires afin d'y rencontrer les lymphocytes naïfs. En effet, l'activation des cellules dendritiques et des macrophages vont favoriser l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de type 2 à leur surface afin de présenter le peptide étranger aux lymphocytes T naïfs. Ceux-ci vont alors s'activer et vont rejoindre les tissus afin d'aider à se débarrasser de la cause.

Les cellules présentatrices d'antigènes peuvent aussi présenter l'antigène en entier aux lymphocytes B afin que ceux-ci s'activent également. Grâce à l'aide des lymphocytes T, ils pourront se différencier en plasmocytes sécréteur d'anticorps spécifiques de l'agent infectieux.

3.1.5 La régénération des tissus endommagés

Après l'élimination du stimulus inflammatoire, la seconde fonction essentielle de l'inflammation est la réparation des tissus endommagés. Ces dommages peuvent provenir à la fois de la cause toxique mais également de la réaction inflammatoire en elle-même. Ce processus a pour but de restaurer les fonctions et l'architecture tissulaire.

Suivant la gravité de la lésion et le tissu atteint, deux voies de réparation sont possibles.

En effet, la réparation des tissus faiblement lésés et ayant une capacité proliférative intrinsèque se fera préférentiellement via un processus de « régénération ». Tandis que des lésions plus profondes ou des dommages touchant des tissus non prolifératifs devront subir un processus de cicatrisation afin de maintenir la fonctionnalité du tissu.

La régénération est donc un processus qui requière dans un premier temps la prolifération des cellules présentes sur le site inflammatoire à savoir les cellules souches ainsi que les cellules présentes dans les tissus ayant résisté à l'inflammation. Dans un second temps, la prolifération des cellules endothéliales sera également capitale pour permettre la formation de nouveaux vaisseaux. L'ensemble de ces cellules seront stimulées par des facteurs de croissance qui seront majoritairement produits par les macrophages mais également par les cellules épithéliales.

Les macrophages seraient tout aussi importants dans la réaction inflammatoire que dans la réparation des tissus. Cependant, chacune de ces deux fonctions seraient jouées par des macrophages différents. Les macrophages peuvent être activés selon la voie « classique » qui permettra de potentialiser ses capacités de phagocytose et de libération de cytokines pro-inflammatoires. A contrario, le macrophage activé par la voie « alternative » est utile dans la réparation des tissus par sa capacité à sécréter des facteurs de croissance. Celui-ci permet également de stimuler les fibroblastes à produire du collagène.

Comme dit précédemment, la régénération ne peut s'appliquer qu'à certains types de tissus. En effet, les tissus concernés sont dit « labiles » et « stables ». Les tissus labiles sont en division continue et sont donc remplacés en permanence. Les tissus stables sont des tissus qui ne prolifèrent qu'en cas de lésion et dont les capacités régénératrices sont limitées. Cela signifie que les tissus labiles peuvent se régénérer complètement alors que les tissus stables nécessiteront dans certains cas un complément de tissus fibreux afin de combler les défauts qui ne peuvent pas être corrigés par la régénération.

Ce dépôt de tissus fibreux est impliqué dans la cicatrisation. Celui-ci est souvent présent dans les tissus « permanents », et dans les lésions plus profondes ou chroniques. Les tissus permanents sont formés de cellules complètement différenciées qui ne prolifèrent jamais. Dans ces conditions, la régénération est impossible et les lésions seront comblées par du tissu conjonctif.

Le processus de cicatrisation commence par la formation de nouveaux vaisseaux sanguins sous l'influence du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF). Ensuite, un tissu de

granulation fera son apparition. Celui-ci est composé de nombreux fibroblastes, de tissus conjonctifs lâche, de vaisseaux sanguins et de leucocytes. Enfin, un remodelage a lieu afin de réorganiser le tissu conjonctif présent et d'en générer une cicatrice plus stable. Ces différents évènements sont médiés par la libération du facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) par les macrophages. Cette cytokine va stimuler la prolifération des fibroblastes, et donc le dépôt de collagène.

3.1.6 La terminaison de l'inflammation

Une fois que le stimulus inflammatoire a été éliminé par le système immunitaire, la réaction inflammatoire peut prendre fin.

Cette étape se caractérise par la dégradation des médiateurs inflammatoires, et la mort des leucocytes activés dans les tissus. L'inflammation s'atténue alors progressivement, laissant les processus anti-inflammatoires prendre le dessus. En effet, il y a un switch dans la nature des médiateurs libérés. D'une part, les médiateurs dérivés de l'acide arachidonique ne sont plus majoritairement représentés par les prostaglandines et leucotriènes mais par les lipoxines. Celles-ci présentent des propriétés anti-inflammatoires car elles inhibent le recrutement des leucocytes. D'autres part, les cytokines impliquées dans le développement de l'inflammation sont remplacées par des cytokines anti-inflammatoires tels que le TGF- β et l'IL-10. Cette dernière inhibe la production d'IL-12 et de TNF- α par les macrophages et les cellules dendritiques.

Les mécanismes de défenses de l'hôte étant assez puissants, il est essentiel que l'inflammation soit contrôlée et contrebalancée par des mécanismes anti-inflammatoires afin d'éviter tout dommages excessifs aux tissus.

Malheureusement, comme dit précédemment, dans certains cas la réaction inflammatoire est mal contrôlée et peut persister plus longtemps. L'inflammation aigüe évolue alors vers un processus chronique.

3.2 Inflammation chronique

L'inflammation chronique est définie comme étant une réaction inflammatoire persistante d'une durée de quelques semaines, voire de quelques mois. Les étiologies des réactions inflammatoires chroniques sont multiples et celles-ci ne sont pas forcément précédées d'une inflammation aigüe.

Le développement de l'inflammation chronique peut être la conséquence d'une non résolution de l'inflammation, notamment lorsque le système immunitaire n'arrive pas à se débarrasser de l'agent infectieux. C'est le cas de certaines maladies difficiles à éradiquer.

Par ailleurs, des réactions excessives ou inappropriées du système immunitaire peuvent également être la cause du développement d'inflammations chroniques. C'est le cas des maladies auto-immunes et des réactions allergiques. Dans le premier cas, la réaction immunitaire est dirigée vers les tissus de l'hôte, créant des lésions tissulaires chroniques et donc des inflammations. En ce qui concerne les allergies, c'est un antigène particulier qui va activer le système immunitaire. Mais dans les deux cas, il s'agit d'une réaction immunitaire contre des antigènes inoffensifs. Cette réaction est donc inutile et va générer des épisodes répétés d'inflammation.

Alors que l'inflammation aiguë est caractérisée par un œdème, des modifications vasculaires et une infiltration de neutrophiles, l'inflammation chronique diffère légèrement de cette présentation.

D'abord, la réaction aiguë de l'inflammation est une réaction immunitaire innée tandis que l'inflammation chronique fait intervenir le système immunitaire adaptatif par la présence de lymphocytes. En effet, les tissus sont majoritairement occupés par les macrophages mais on y retrouve également des lymphocytes T et des plasmocytes producteurs d'anticorps. La présence massive de macrophages explique la destruction importante des tissus dans les réactions chroniques. Lors de la phagocytose, ceux-ci libèrent également des cytokines inflammatoires et des enzymes lysosomales qui attaquent malencontreusement les cellules de l'hôte. Cette destruction importante des tissus s'accompagne donc également d'une réparation des tissus par un dépôt de tissus conjonctif. Par conséquent, la fibrose est une caractéristique importante de l'inflammation chronique.

La présence de mastocytes et d'angiogenèse sont également des caractéristiques importantes de l'inflammation chronique.

L'activation mutuelle des macrophages et des lymphocytes générerait un cycle d'amplification qui maintiendrait la réaction inflammatoire chronique. (Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C., 2015)

3.3 Positionnement des traitements actuels contre l'inflammation

L'inflammation aiguë peut facilement être contrôlée par l'administration d'AINS. Leur efficacité est très bonne mais ils peuvent néanmoins induire certains effets indésirables comme des lésions gastro-intestinales et rénales, et des risques hémorragiques. Ces effets sont surtout présents lors d'une prise chronique du médicament ou lors de son administration concomitante avec des corticoïdes, de l'aspirine, de l'alcool ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). (“CBIP, ibuprofen,” 2022)

L'acide acétylsalicylique à forte dose peut également avoir un effet anti-inflammatoire. Cependant, une administration si forte d'aspirine n'est pas recommandée. Par conséquent, afin d'agir sur l'inflammation, ce sont les AINS qui présentent la meilleure balance bénéfice-risque. (“CBIP, acide acétylsalicylique,” 2022)

Les Coxibs ont également été développés dans le but de lutter contre l'inflammation. Ce sont des inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2 (COX2), contrairement aux AINS et à l'acide acétylsalicylique qui inhibent les deux types de cyclooxygénases de manière non sélective. Même si, au début, cette stratégie semblait être meilleure, elle s'avère en fait plus dangereuse. En effet, en ne ciblant que la COX2, on inhibe la libération de prostacycline (PGI2) sans modifier la synthèse de thromboxane (TXA2). Or la PGI2 est antiagrégante, alors que le TXA2 est pro-agrégant. Ces médicaments font pencher la balance vers un environnement pro-agrégant et mettent le patient à risque thrombotique. (“CBIP, étoricoxib,” 2022)

L'inflammation chronique nécessite généralement des traitements plus puissants. Parmi ceux-ci, on retrouve les corticoïdes, les anticorps monoclonaux, et les DMARDs.

Les corticoïdes sont des immunosuppresseurs ayant des effets anti-inflammatoires. Ces effets sont médiés par l'activation de l'annexine 1 par les glucocorticoïdes, ayant pour effet d'inhiber la phospholipase A2. Les glucocorticoïdes donnent de très bons résultats en tant qu'anti-inflammatoires mais leurs effets indésirables importants limitent leur utilisation à une quinzaine de jours. Parmi ces effets indésirables, on peut citer l'hypokaliémie, l'hyperglycémie, l'ostéoporose, la rétention hydrosodée, l'insuffisance surrénalienne secondaire. (“CBIP, hydrocortisone,” 2022)

En ce qui concerne les anticorps monoclonaux, on peut citer les anti-lymphocytes, les anti-TNF et les inhibiteurs d'interleukines. Ces médicaments n'ont pas la même cible mais vont tous avoir pour conséquence de diminuer le processus inflammatoire. Ces différentes molécules vont

induire des effets indésirables souvent graves comme des toxicités hématologiques, un risque accru d'infections et de cancer. (“CBIP, azathioprine,” 2022)(“CBIP, rituximab,” 2022) (“CBIP | Anakinra,” 2022) Les DMARD induisent les mêmes types d'effets indésirables mais possèdent des mécanismes d'action différents. Les DMARD comprennent trois molécules, le léflunomide, le méthotrexate et l'hydroxychloroquine. Le 1^{er} inhibe la synthèse d'ADN et donc inhibe la prolifération des lymphocytes. Le méthotrexate est un anti-folique empêchant également la synthèse d'ADN et la prolifération cellulaire. Et enfin, l'hydroxychloroquine inhibe le récepteur TLR des cellules dendritiques afin de diminuer la présentation des antigènes.(“CBIP, méthotrexate,” 2022)(“CBIP, léflunomide,” 2022)

Un tableau reprenant ces différentes informations en détails se trouve en Annexe 1 de ce travail.

En conclusion, les traitements actuels utilisés dans l'inflammation induisent de nombreux effets indésirables qui peuvent même parfois être assez graves. Par conséquent, le développement de nouveaux médicaments anti-inflammatoires présentant moins d'effets indésirables pourrait s'avérer bénéfique.

4 Les lipides

4.1 Généralités

Tout d'abord, il s'avère intéressant de revenir sur la compréhension de ce qu'est un lipide.

Au vu de la grande diversité de ces molécules sans grande parenté au niveau structural, fonctionnel, et biochimique, les lipides sont caractérisés sur base de leur solubilité. En effet, on peut les définir vaguement comme étant des molécules organiques insolubles dans l'eau mais solubles dans les solvants organiques apolaires comme l'éther ou le chloroforme. Les lipides forment donc une famille très complexe. (“Les lipides - Cours magistral dispensé en licence biologie. - Les lipides Chapitre 7,” n.d.) (G.Muccioli, n.d.)

Au sein de l'organisme, les lipides jouent trois rôles essentiels. D'abord, ils ont une fonction de structure car ils sont les composants majoritaires des membranes cellulaires. Ils ont une grande capacité de stockage énergétique. Et enfin, ils ont un rôle de signalisation. Ces derniers sont alors appelés des médiateurs lipidiques. Ce sont ceux-là qui seront abordés au cours de ce travail.

Ces médiateurs lipidiques peuvent avoir des effets fort différents en fonction de leur complexité structurelle et de leur solubilité.

Un lipide peut générer une multitude d'effets pharmacologiques différents car sa liaison avec le récepteur peut activer différentes voies de signalisation en aval. (Alhouayek et al., 2021) (G.Muccioli, n.d.)

4.2 Les lipides bioactifs

Les lipides bioactifs, également appelés médiateurs lipidiques, sont impliqués dans la régulation de nombreux processus physiologiques. Ils occupent également une place importante dans toutes les étapes de l'inflammation, allant de son initiation à sa résolution.

Parmi la multitude de médiateurs lipidiques, certains ont été largement étudiés pour leur implication dans l'inflammation, notamment les eicosanoïdes, les médiateurs spécialisés pro-résolutifs, les lysophospholipides, ainsi que les endocannabinoïdes et les *N*-acyléthanolamines (NAE).(Gomez-Larrauri et al., 2020)

- a) Les eicosanoïdes forment une famille de lipides bioactifs synthétisés par l'action de la phospholipase A2 sur les phospholipides membranaires afin d'en extraire l'acide arachidonique. Celui-ci sera pris en charge par différentes enzymes. L'action des cyclooxygénases de type 1 et 2 va produire les prostaglandines. Alors que l'action des lipoxigénases sur l'acide arachidonique va permettre la synthèse des leucotriènes et des lipoxines. Ces molécules sont surtout impliquées dans l'initiation et le maintien de l'inflammation, à l'exception des lipoxines. En effet, les prostaglandines agissent comme amplificateurs de cytokines et les leucotriènes sont de puissants chimioattractants des leucocytes et des lymphocytes.(Gomez-Larrauri et al., 2020)

- b) Les médiateurs pro-résolutifs sont synthétisés à partir de différents lipides polyinsaturés. Les lipoxines (LXA4 et LXB4) sont formées à partir de l'acide arachidonique. Les résolvines, les protectines et les marésines sont, elles, produites à partir d'acides gras de type ω 3 comme l'acide eicosapentaénoïque (EPA), ou l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ces médiateurs vont diminuer l'infiltration de neutrophiles, la différenciation des monocytes en macrophages et vont favoriser la phagocytose des neutrophiles morts. Ils vont donc avoir pour effet de diminuer l'inflammation et de promouvoir l'homéostasie. (Alhouayek et al., 2021) (Gomez-Larrauri et al., 2020)

c) Les lysophospholipides comprennent deux groupes de molécules, les lysosphingolipides et les lysoglycérophospholipides.

- Les céramides, les sphingosines et leurs produits de phosphorylation, la céramide-1-phosphate (C1P) et la sphingosine-1-phosphate (S1P) sont les représentants majoritaires des lysosphingolipides. Ces molécules sont impliquées dans l'activation, la différenciation et le trafic des cellules immunitaires. Cependant, le rôle de chaque sphingolipide dépend de son environnement. Les effets biologiques de ces molécules peuvent donc être contrastés. Néanmoins, de manière simplifiée les céramides et les sphingosines seraient pro-inflammatoires alors que la C1P et la S1P auraient des effets anti-inflammatoires. En effet, la C1P aurait la capacité de diminuer la production de cytokines et de chimiokines pro-inflammatoires, de diminuer le trafic de neutrophiles et d'augmenter la production de l'IL-10. En activant la phospholipase A2 il aurait également la possibilité d'augmenter la production d'eicosanoïdes. Toutefois, en fonction du type d'eicosanoïdes produits et du contexte, la C1P peut avoir des effets anti ou pro-inflammatoires. La S1P aurait, par contre, des effets pro-inflammatoires dans les maladies inflammatoires intestinales.
- Les lysoglycérophospholipides sont, eux, représentés majoritairement par la lysophosphatidylcholine (LPC) et l'acide lysophosphatidique (LPA). Ils sont formés par des hydrolyses successives des glycérophospholipides membranaires, notamment par les phospholipases A1 et A2 et la lysophospholipase D. De manière générale, la LPC et la LPA auraient des effets pro-inflammatoires en activant la cox2 et en induisant un effet chimiotactique sur les cellules inflammatoires comme les macrophages, les lymphocytes T ou les cellules NK. (Leuti et al., 2020) (Alhouayek et al., 2021).

d) Les endocannabinoïdes sont des lipides endogènes dont les deux molécules principales sont le 2-arachidonoyl glycerol (2-AG), et l'arachidonoyléthanolamine ou anandamide (AEA). Ces molécules sont caractérisées par une action directe sur les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. (Chiurchiù et al., 2018)

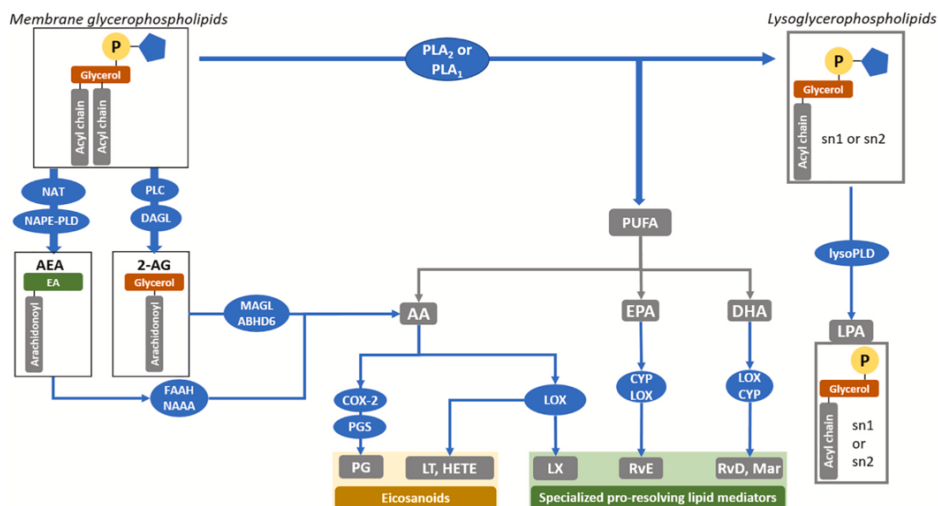
Le système endocannabinoïde comprend les cannabinoïdes endogènes, leurs récepteurs et les enzymes impliquées dans leur synthèse, leur transport et leur dégradation.

Il s'agit d'un système de signalisation lipidique qui est impliqué dans les réponses adaptatives de l'organisme face à un environnement stressant ou à la présence de stimuli nocifs. En effet, les médiateurs endogènes appartenant à cette famille sont synthétisés à la demande lorsque des conditions inflammatoires sont présentes. (Leuti et al., 2020)

Les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 peuvent être la cible de différents ligands. Ceci permet alors une activation de différentes voies de signalisation en aval et de générer de multiples effets biologiques. Cependant, les effets de ces lipides bioactifs seraient majoritairement anti-inflammatoires. (Alhouayek et al., 2021)(Lu and Mackie, 2021)

En effet, ces lipides auraient la capacité de réguler les processus inflammatoires en activant les mécanismes de résolution pro-homéostatiques de l'organisme. (Leuti et al., 2020). Néanmoins, certains articles, dont un écrit par Valerio Chiurchiù, auraient mis en avant des effets contradictoires de ces molécules puisque l'AEA aurait montré des effets anti-inflammatoires en diminuant la prolifération des lymphocytes T et B, alors que le 2-AG aurait montré à la fois des effets pro et anti-inflammatoires. Ces études ont donc montré que les endocannabinoïdes pouvaient exercer des effets différents en fonction du contexte et de l'environnement dans lequel ils se trouvent. (Leuti et al., 2020)(Chiurchiù et al., 2015).

Figure 1: métabolisme des principaux lipides bioactifs (Alhouayek et al., 2021)



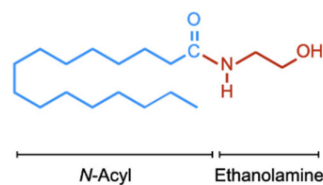
Les NAE, dont fait partie le PEA, sont également appelées des « molécules apparentées aux endocannabinoïdes » car elles partagent les mêmes voies métaboliques que l'AEA mais n'agissent pas directement sur les récepteurs aux cannabinoïdes. (Alhouayek et al., 2021)

5 Le PEA

5.1 Structure

Le PEA est donc un lipide bioactif faisant partie des NAE dont le nom complet est le *N*-(2-hydroxyéthyl) esadécanamide.(PubChem, 2022) Il s'agit d'un amide d'acide gras et plus précisément un éthanolamide de l'acide palmitique. L'acide palmitique est un acide gras saturé à 16 atomes de carbones. La structure du PEA peut être séparée en deux parties, le *N*-acyl et la partie éthanolamine. (PubChem, 2022), (D'Amico et al., 2020) (Rankin and Fowler, 2020)

Figure 2: structure du PEA (Rankin and Fowler, 2020)



5.2 Métabolisme des NAE

Les NAE sont produites « à la demande » par de nombreuses cellules de l'organisme. Cela signifie que, contrairement aux neurotransmetteurs classiques, les NAE ne sont pas stockées dans des vésicules synaptiques en attendant leur exocytose dans le milieu extracellulaire. (D'Amico et al., 2020)

Les concentrations endogènes de ces molécules sont finement régulées par les enzymes impliquées dans leur synthèse et leur dégradation. Cependant, les niveaux endogènes de ces lipides sont augmentés dans certaines conditions pathophysiologiques liées à l'inflammation comme la colite ulcéreuse ou la sclérose en plaques. (Cordaro et al., 2020)(Clayton et al., 2021a) Ces augmentations auraient pour but de contrecarrer la réaction inflammatoire et de la diminuer. C'est ainsi qu'un déficit en PEA pourrait contribuer au développement de maladies inflammatoires. (Ueda et al., 2010), (Gugliandolo et al., 2020) (Clayton et al., 2021a)

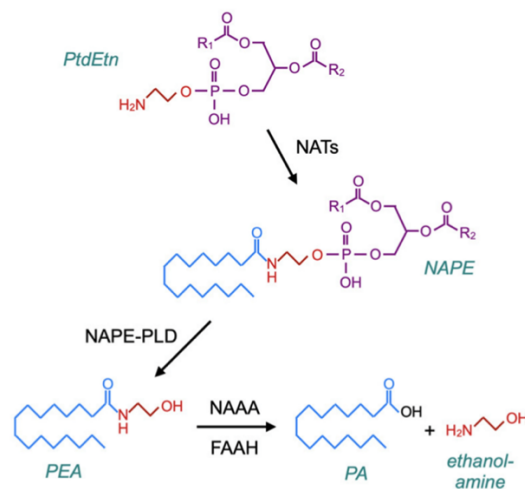
La production des NAE impliquerait différentes voies de synthèse. En effet, la voie classique, dépendante de l'enzyme *N-acyl-phosphatidyle-éthanolamine-selective phospholipase D* (NAPE-PLD) serait la voie préférée pour la synthèse des NAE saturés ou monoinsaturés. Alors que la voie alternative, indépendante de la NAPE-PLD, permet la synthèse des NAE polyinsaturés. (Ueda et al., 2010)

Le PEA étant un NAE saturé, sa synthèse dépendra de la voie classique. Cette voie a été découverte par Schmid et ses collègues en 1979. Selon ce procédé, le PEA est produit à partir d'un précurseur phospholipidique membranaire qui est le phosphatidyléthanolamine (PtdEtn dans la figure 4 et PE dans la figure 5). Celui-ci va d'abord subir une réaction de transacylation par la Ca^{2+} dependent *N-acyltransferase* (Ca-NAT). Cette réaction implique le transfert d'un groupement palmitoyl d'un autre phospholipide sur une amine du phosphatidyléthanolamine afin de créer le *N*-palmitoyl-phosphatidyléthanolamine (NAPE ou NPPE dans ce cas). (Petrosino and Di Marzo, 2017)(D'Amico et al., 2020)

La réaction de synthèse se poursuit ensuite par l'hydrolyse de la liaison phosphodiester du NAPE par la NAPE-PLD afin de former directement le PEA et de l'acide phosphatidique. (Rankin and Fowler, 2020), (Petrosino and Di Marzo, 2017), (Gugliandolo et al., 2020), (Ueda et al., 2010), (Mock et al., 2022).

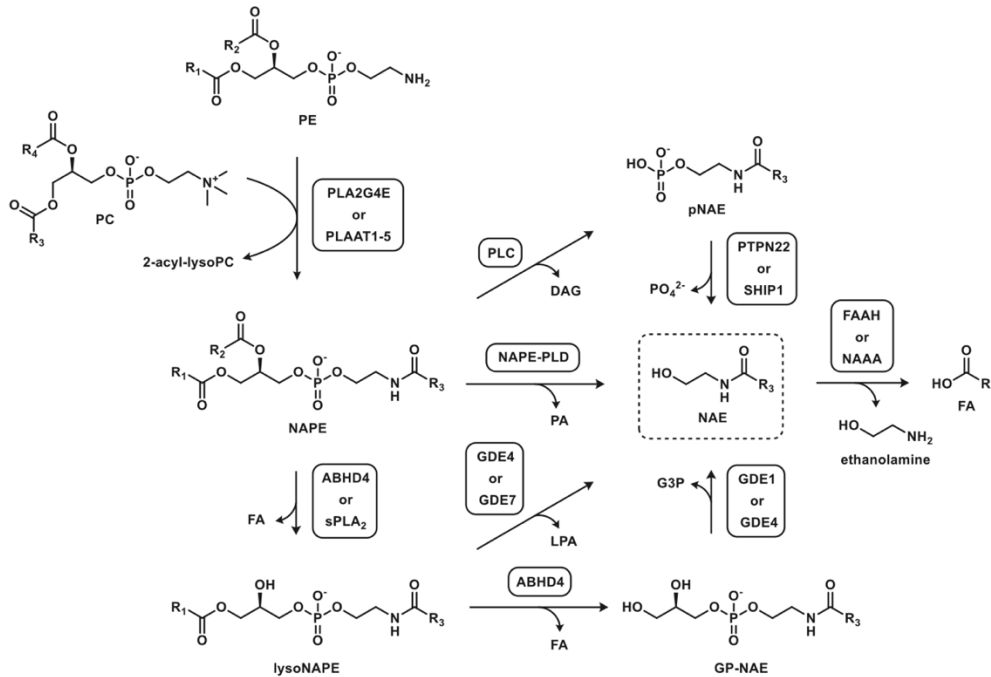
Ces deux enzymes clés auraient une activité plus importante dans le cerveau, générant des quantités plus importantes de PEA au niveau du système nerveux central (SNC). (Ueda et al., 2010)

Figure 3: synthèse et dégradation du PEA. (Rankin and Fowler, 2020)



La voie alternative de synthèse est médiée par d'autres types d'enzymes et fait intervenir des intermédiaires de synthèse comme la *N*-acyl-lyso phosphatidyléthanolamine (Lyso-NAPE) ou le glycérophospho *N*-acyléthanolamine (GP-NAE). Puisque cette voie n'est pas empruntée pour la synthèse du PEA, elle ne sera pas détaillée dans ce travail. (Ueda et al., 2010)

Figure 4: les différentes voies de synthèse et de dégradation des NAEs. Abréviations :NAPE=N-acylphosphatidylethanolamine ; PE= phosphatidylethanolamine ; PC= phosphatidylcholine ; PLA2G4E =phospholipase A₂ group IV E ;NAPE-PLD= NAPE phospholipase D ; FAAH= Fatty acid amide hydrolase (FAAH) ; FA= fatty acids ; PLAAT1-5 = phospholipase/acyltransferase 1-5 ; ABHD4 = α,β -hydrolase domain 4 ; GDE1,4 or 7 = glycerophosphodiesterase 1,4 or 7; PLC = phospholipase C; PTPN22 = protein tyrosine phosphatase non receptor type 22; SHIP1 = phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate 5-phosphatase 1 ; NAAA = N-acylethanolamine acid amidase; GP-NAE = glycerophospho-N-acylethanolamine; LPA = lysophosphatidic acid; PA = phosphatidic acid; DAG = diacylglycerol; G3P = glycerol-3-phosphate; pNAE = phospho-N-acylethanolamine.. (Mock et al., 2022)



La dégradation des NAEs peut se faire via deux enzymes hydrolytiques, la *fatty acid amide hydrolase* (FAAH) et la *N-acylethanolamine-hydrolyzing acid amidase* (NAAA). Les deux enzymes génèrent les mêmes produits de dégradation, qui sont un acide gras et une éthanolamine. Cependant, ces enzymes possèdent des particularités. La FAAH est une hydrolase à sérine. Et celle-ci est plus spécifique de l'AEA plutôt que des NAEs saturés et monoinsaturés. Alors que la NAAA est une hydrolase à cystéine qui est localisée dans les lysosomes des cellules du système immunitaire. Cette enzyme prend en charge spécifiquement les NAEs saturés, c'est-à-dire le PEA. La dégradation du PEA va donc produire de l'acide palmitique et une éthanolamine. (Mock et al., 2022)

5.3 Le PEA et ses actions au sein de l'organisme

5.3.1 Historique

La découverte du PEA a commencé au début des années 40 lorsque des chercheurs ont remarqué qu'une supplémentation en jaune d'œuf permettait de réduire les symptômes liés au rhumatisme articulaire. Peu de temps après, ces mêmes activités ont été démontrées pour l'huile d'arachide

et la lécithine de soja. C'est en 1957 que le PEA a enfin pu être isolé et proposé comme la substance responsable de ces effets anti-inflammatoires et anti-allergiques. Par après, ils ont également identifié cette molécule chez les mammifères, soutenant donc la nature endogène de cette substance. Les premières études cliniques sur l'homme ont été menées au début des années 70. Des études cliniques en double aveugle ont notamment évalué l'efficacité du PEA sous le nom d'Impulsin® et ont constaté que cette molécule permettait de réduire la gravité et la durée des symptômes de la grippe. (Mašek et al., 1974)(LoVerme et al., 2005)(Keppel Hesselink et al., 2013) Cela lui a valu une utilisation clinique dans les maladies respiratoires aiguës dans l'ancienne Tchécoslovaquie. Quelques années après sa mise sur le marché, le PEA y a été retiré pour des raisons inconnues mais indépendantes de la toxicité. Après ce retrait, le PEA est doucement tombé en désuétude car son mécanisme d'action ne parvenait pas à être élucidé et restait donc un mystère. Cette stase dans la recherche clinique a duré une vingtaine d'années jusqu'à ce qu'en 1993, Rita Levi-Montalcini et son équipe découvrent les bases du mécanisme d'action qui confère au PEA ses effets anti-inflammatoires.

Ce regain d'attention pour le PEA a motivé les scientifiques à inclure cette molécule dans de nombreuses études afin de mieux caractériser son rôle au sein de l'organisme. (LoVerme et al., 2005).

Les sections suivantes de ce travail seront notamment consacrées à la présentation des résultats de ces études, démontrant alors les principaux effets du PEA et les mécanismes d'actions qui lui sont associés.

5.3.2 Actuellement qu'en est-il du PEA ?

En l'état des connaissances actuelles, le PEA peut être décrit comme étant un lipide endogène ayant la capacité de réguler les processus inflammatoires en activant les mécanismes prohoméostatiques naturels du corps. Comme expliqué précédemment, l'inflammation doit impérativement rester sous contrôle car une réaction inflammatoire excessive et persistante devient nocive pour l'organisme. Ce contrôle est exercé, entre autres, par la potentialisation des voies anti-inflammatoires par le PEA via différents mécanismes d'action. (Re et al., 2007) (Gugliandolo et al., 2020)

Ce rôle du PEA est soutenu par de nombreuses études démontrant une augmentation des niveaux endogènes de ce lipide bioactif lors de la présence de facteurs de stress comme des lésions tissulaires. (Gugliandolo et al., 2020) (Skaper et al., 2014)(LoVerme et al., 2005)

En effet, ceci a notamment été observé dans les tissus ischémiés lié à un infarctus du myocarde chez le chien, dans des modèles cellulaires soumis à des irradiations aux UV mais également dans la peau de patients atteints de dermatite atopique. (Gugliandolo et al., 2020) L'inhibition de la dégradation du PEA entraînant des effets anti-inflammatoires prouve d'autant plus son implication dans les mécanismes de protection endogène de l'organisme. (Skaper et al., 2014) Néanmoins, cette tendance n'est pas toujours vraie puisque, à l'inverse, certains modèles d'inflammation chronique comme la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrose démontrent des niveaux de PEA endogènes anormalement bas par rapport aux sujets sains. (Skaper et al., 2014)(Zhu et al., 2011)(Skaper and Facci, 2012)(Petrosino and Schiano Moriello, 2020)

L'hypothèse la plus acceptée à ce jour concernant ces observations serait que la synthèse de PEA augmente dans les tissus subissant des agressions afin de déclencher un signal d'arrêt précoce et de contrecarrer les processus inflammatoires. Par conséquent, des niveaux de PEA endogènes inadéquats ne seraient pas suffisants pour faire face à la cascade inflammatoire et contribueraient alors au développement de la maladie. (Gugliandolo et al., 2020)

Dans ce contexte, une supplémentation exogène en PEA permettrait de rétablir les conditions homéostatiques du corps en réquisitionnant les mécanismes anti-inflammatoires naturels. (Gugliandolo et al., 2020) (Skaper et al., 2014)

5.3.3 Les différents effets du PEA basés sur des études cliniques et précliniques

Depuis une trentaine d'années, le PEA est au centre de nombreuses études cliniques réalisées sur les animaux et sur l'homme. Les domaines de recherches portant sur le PEA se sont élargis à de multiples pathologies, faisant ainsi de cette molécule une des substances naturelles les plus étudiées. (Re et al., 2007) (Gugliandolo et al., 2020)

Dans ces travaux, le PEA s'est vu attribué énormément d'effets thérapeutiques. Cependant, la majorité des essais se sont focalisés sur les pathologies inflammatoires, sur la douleur et la neuroinflammation, faisant de ces pathologies les indications les plus documentées du PEA. (Clayton et al., 2021a) (Artukoglu et al., 2017) (Impellizzeri et al., 2015) (Papetti et al., 2020)

5.3.3.1 Ses effets dans l'inflammation

Les processus inflammatoires se retrouvent au cœur de nombreuses pathologies, c'est pourquoi les études cliniques et pré-cliniques portent sur une large gamme de maladies. Dans chacune de

celles-ci, l'efficacité du PEA a été attribuée à ses capacités à réduire l'inflammation en ciblant différents acteurs impliqués dans ces réactions immunitaires.

En effet, la plupart des modèles inflammatoires étudiés chez les rongeurs ont permis de démontrer que l'administration exogène de PEA avait la capacité de réduire significativement les taux de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- α , l'IL-1, ou l'IL-6. (Impellizzeri et al., 2016)(D'Amico et al., 2020) L'activation et la dégranulation des mastocytes étaient également diminuées, ainsi que les taux d'autres médiateurs inflammatoires comme l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) ou la COX2. (Impellizzeri et al., 2015) Cette baisse des cytokines pro-inflammatoires par le PEA, notamment le TNF- α et l'IL-6, ont également été observés dans une étude humaine. (Pickering et al., 2022) Une méta-analyse portant sur des études cliniques randomisées et contrôlées a confirmé la capacité du PEA à réduire l'activation des mastocytes et les taux de iNOS et de COX2 chez l'homme. (Artukoglu et al., 2017)

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin :

Les maladies inflammatoires intestinales comme la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse sont également des indications potentielles du PEA. Ces pathologies sont caractérisées par une perte de la tolérance du système immunitaire envers le microbiote intestinal et les antigènes alimentaires, donnant des déséquilibres dans l'homéostasie intestinale. Une inflammation persistante finit alors par s'installer. (Clayton et al., 2021a) Dans un modèle murin de colite, l'administration de PEA aurait induit une diminution de l'infiltration de neutrophiles et une réduction de la perméabilité de la barrière intestinale liée à l'inflammation. Une régénération des cellules coliques et une réduction de l'œdème auraient également été observé.(Borrelli et al., 2015) Une autre étude portant sur des modèles murins de la maladie de Crohn, a démontré qu'une administration exogène de PEA permettait de réduire la diarrhée, la production de cytokines pro-inflammatoires mais également les signes microscopiques et macroscopiques de l'inflammation liée à cette maladie. Dans cette étude, M.Alhouayek et al ont observé des effets similaires lors d'une inhibition de la NAAA. En effet, cette inhibition avait permis d'augmenter les niveaux endogènes de PEA. (Al Houayek, 2014)

Une étude clinique randomisée, contrôlée et en double aveugle aurait également mis en évidence la capacité du PEA à rétablir la perméabilité intestinale. Celle-ci rajoute que cet effet pourrait se baser sur la modulation des niveaux de récepteurs présents dans la muqueuse tel que les aquaporines (AQP). Ceci n'est encore qu'une hypothèse et n'est pas clairement démontrée. (Couch et al., 2019)

Les allergies

Les pathologies allergiques comme la dermatite allergique sont des maladies caractérisées par une inflammation et une infiltration de cellules inflammatoires. Ces effets sont liés à une activation importante des mastocytes qui libèrent de nombreux médiateurs comme l'histamine, des cytokines tels que le TNF- α et l'IL-1 et des chimiokines. La capacité du PEA à réduire de manière significative l'activation et la dégranulation des mastocytes lui confère d'importantes actions anti-allergiques. Cette action permet donc de diminuer les symptômes visibles des allergies comme l'œdème, l'érythème, le prurit, et l'hyperplasie épidermique. Cependant, peu d'études permettent de démontrer l'activité anti-allergique du PEA chez l'homme. En effet, ces observations se basent sur des modèles murins et des études cliniques supplémentaires seraient donc nécessaires pour confirmer cet effet. (Sasso et al., 2018, p. 0) (Clayton et al., 2021a)

Action antivirale

Déjà dans les années 70, l'efficacité du PEA dans la grippe avait été démontrée par quelques études menées chez des volontaires. (Mašek et al., 1974)(Clayton et al., 2021a) Ceci est toujours d'actualité puisque de nombreuses études cliniques et pré-cliniques continuent de démontrer l'efficacité du PEA dans la grippe mais également dans le rhume et la Covid-19. Ces pathologies virales sont caractérisées par des libérations importantes de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1, l'IL-6 et l'IL-10. La majorité des complications liées à ces maladies sont dues à une production excessive de ces cytokines générant ce qu'on appelle une « cytokine storm ». L'efficacité antivirale du PEA se base donc sur sa capacité à réduire la production de cytokines pro-inflammatoires. A la fois dans des modèles humains et murins, il a également été constaté que le PEA diminuait l'expression de molécules d'adhésions comme la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1) et la p-sélectine. Une étude clinique randomisée de 2022 a identifié la p-sélectine comme étant un marqueur de gravité de la Covid-19. Ce facteur est associé aux coagulopathies survenant durant la maladie. (Fessler et al., 2022) L'administration de PEA contribue donc à limiter les symptômes inflammatoires de ces maladies mais est aussi associée à une mortalité et une morbidité diminuée. (Fessler et al., 2022) (Clayton et al., 2021a)

5.3.3.2 Ses effets dans la neuroinflammation

La neuroinflammation serait un processus clé impliqué dans les maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer mais également dans les accidents vasculaires cérébraux, ou les lésions cérébrales.

Ce type d'inflammation repose sur des mécanismes complexes qui ne seront pas abordés ici. Néanmoins, il convient de noter qu'une inflammation cérébrale est, comme dans les tissus périphériques, caractérisée par une activation importante des mastocytes. Les médiateurs pro-inflammatoires libérés par la dégranulation de ceux-ci est à la base de la neurotoxicité, endommageant alors les neurones. Par conséquent, la neuroinflammation est associée à une dégradation des structures neuronales et à une altération des fonctions des neurones. (Clayton et al., 2021a) (Cordaro et al., 2020)

La capacité du PEA à réduire la dégranulation des mastocytes lui conférerait alors des propriétés neuroprotectrices. (Clayton et al., 2021a)(Parrella et al., 2016)

De plus, il a été démontré dans des modèles animaux que le PEA permettrait de réduire la perte neuronale en régulant les facteurs pro- et anti-apoptotiques. (Clayton et al., 2021a) (Cordaro et al., 2020)

En effet, une étude a été réalisée sur des modèles murins présentant une neurotoxicité semblable à la maladie de parkinson, induite par l'administration de 6-hydroxydopamine (6-OHDA). Cette étude a permis de démontrer qu'une administration journalière de 30mg/kg de PEA en sous-cutané avait réduit significativement la perte des neurones dopaminergiques et cela était associé à une amélioration des troubles moteurs acquis durant la maladie. Cet effet du PEA serait médié par sa capacité à augmenter les protéines anti-apoptotiques (Bcl2) par rapport aux protéines pro-apoptotiques (Bax) dans le cerveau. (Avagliano et al., 2016)

Cette étude a pu démontrer qu'en plus de la réduction de l'apoptose, l'administration de PEA s'accompagnait d'une diminution des enzymes inflammatoires iNOS et COX-2, et du stress oxydatif. Ces résultats suggèrent que les bénéfices du PEA dans la neuroinflammation seraient donc dû à une réduction de plusieurs facteurs nocifs. (Avagliano et al., 2016)

Les résultats de cette étude ont été supportés par un autre essai murin portant sur les effets de l'inhibition de la NAAA sur les niveaux de neurones dopaminergiques. Une activation de la NAAA allait de pair avec une perte importante de neurones alors qu'une inhibition de cette enzyme atténuait significativement la perte de neurones dopaminergiques. L'inhibition de la

NAAA est associée à une augmentation des niveaux endogènes de PEA. De plus, une mesure de l'acide ribonucléique messager (ARNm) de la NAAA, montre que cette protéine est significativement plus exprimée chez les patients parkinsoniens que chez les sujets sains. (Palese et al., 2022) Une étude à large échelle sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer a également révélé qu'une association forte existerait entre les niveaux élevés de NAAA et la perte neuronale. (Readhead et al., 2018)

5.3.3.3 Ses effets dans la douleur

L'inflammation est une caractéristique importante de la douleur. En effet, l'inflammation et la neuroinflammation impliquent majoritairement les mastocytes, la microglie et les astrocytes qui possèdent un rôle dans la sensibilisation centrale et périphérique. Le PEA ayant la capacité de réguler à la baisse ces acteurs inflammatoires, il n'est pas étonnant que celui-ci présente également des effets analgésiques. (Clayton et al., 2021a) Le PEA présenterait également des effets analgésiques qui ne seraient pas directement liés à ses actions anti-inflammatoires. Cependant ces effets sont associés à des mécanismes complexes et mal connus. (Lang-Ilievich et al., 2022)

Beaucoup d'études ont évalué l'efficacité du PEA dans les douleurs et ont permis de démontrer des effets significatifs dans les modèles de douleurs inflammatoires et neuropathiques. Ces effets sont notamment démontrés par deux méta-analyses qui ont étudié l'effet antinociceptif du PEA dans des modèles animaux de douleur. (Clayton et al., 2021a) (Soliman et al., 2021) (Artukoglu et al., 2017) Une autre étude randomisée, en double aveugle a évalué l'administration de 400mg de PEA trois fois par jour et a démontré une réduction significative de la douleur aiguë de plus de 20% par rapport à l'administration de placebo. (Lang-Ilievich et al., 2022)

La bonne efficacité du PEA dans les douleurs de type lombalgies et sciatiques est également très bien documentée. Une étude randomisée, en double aveugle a permis de démontrer qu'une administration de 600mg de PEA par jour durant 3 semaines avait eu une efficacité significative dans la lombalgie par rapport aux patients traités par placebo. (Cruccu et al., 2019) Ces conclusions sont partagées par une autre étude réalisée sur cent patients présentant aussi des lombalgies et traités avec du PEA sur une durée d'un mois. (Chirchiglia et al., 2018)

L'efficacité du PEA dans les douleurs neuropathiques liées au diabète a aussi été démontrée dans plusieurs études. Parmi celles-ci, une étude en quadruple aveugle a évalué les effets d'une

administration de 600 mg de PEA quotidiennement durant 8 semaines. Une réduction significative de la douleur par rapport au groupe placebo a été démontrée.(Pickering et al., 2022) Ces mêmes résultats sont observés dans une méta-analyse portant sur la douleur chronique.(Paladini et al., 2016) La première étude a également constaté une baisse importante des taux d'IL-6 et de protéine C réactive (CRP), ce qui signifierait qu'une réduction de la douleur neuropathique diabétique serait liée aux effets anti-inflammatoires du PEA. Ceci semble plausible puisque ce type de douleur est lié à une altération de la gaine de myéline par les hauts taux de glucose générant alors une inflammation et une stimulation des fibres nociceptives par les médiateurs inflammatoires. (Pickering et al., 2022)(Paladini et al., 2016)

Une administration prophylactique de PEA pourrait également avoir des bénéfices dans la migraine. Ceci serait de nouveau dû à sa capacité à réduire l'activation des mastocytes et des cellules gliales au niveau méningé. En effet, ces cellules libèrent des médiateurs pronociceptifs et pro-inflammatoires activant alors localement les nocicepteurs méningés. Deux études portant sur des patients migraineux sans aura ont démontré que l'administration de 600mg de PEA quotidiennement durant 3 mois avait réussi à réduire de manière significative la fréquence, la durée et l'intensité des crises. Une troisième étude réalisée chez des patients migraineux avec aura, a donné les mêmes résultats que les deux études précédentes, avec une administration de 1200 mg de PEA par jour. (Clayton et al., 2021a)(Papetti et al., 2020)

5.3.3.4 Discussion

Cette multitude d'études nous montre l'amplitude des bénéfices thérapeutiques que pourrait avoir le PEA. Néanmoins, des lacunes persistent au sein de ces nombreuses études cliniques, ne permettant pas encore la commercialisation de cette molécule sous forme de médicament.

En effet, bien que la plupart des essais démontrent une efficacité du PEA dans de nombreuses maladies, les méta analyses disponibles évoquent des études cliniques de médiocre qualité. Ce sont souvent des études qui manquent de rigueur, qui n'intègrent pas toujours de groupe comparateur, ou qui sont parfois en open-label. (Indraccolo et al., 2017)(Artukoglu et al., 2017)

De plus, même si le domaine de recherche concernant le PEA est assez avancé, une grande majorité des essais portent encore sur des modèles animaux. Dans les autres cas où les études se font sur l'homme, le nombre de patients inclus et la durée de l'étude sont souvent insuffisants. (Colizzi et al., 2022)(Scuteri et al., 2022)(Gabrielsson et al., 2016)(Soliman et al., 2021)

D'autres méta analyses rapportent un manque d'études concernant la pharmacocinétique du PEA en parallèle de ses effets pharmacodynamiques car cela permettrait de déterminer la dose optimale. (Soliman et al., 2021) (Gabrielsson et al., 2016)

De nombreuses études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées par un placebo et avec une puissance adéquate seront donc nécessaires pour confirmer les effets du PEA. Une analyse systématique des effets indésirables devrait également être faite afin de définir un profil de tolérance de la molécule. Et enfin, les études doivent être suffisamment longues afin que les effets à long terme du PEA soient connus puisqu'il est susceptible d'être utilisé dans des pathologies chroniques. (Artukoglu et al., 2017)(Soliman et al., 2021)(Indraccolo et al., 2017)(Scuteri et al., 2022)

5.4 Mécanismes d'actions du PEA

En agissant sur de multiples cibles cellulaires, le PEA a la capacité de générer un nombre important d'effets thérapeutiques comme ceux cités ci-dessus. D'après certaines sources, les actions anti-inflammatoires et analgésiques du PEA résulteraient même d'effets synergiques et complémentaires exercés par les cibles activées de ce lipide. (Rankin and Fowler, 2020) (Re et al., 2007)

Les mécanismes exacts par lesquels le PEA exerce ses bénéfices thérapeutiques restent en partie incompris. En effet, même si certaines études démontrent très clairement un effet du PEA sur certains récepteurs comme le PPAR- α , les mécanismes sous-jacents restent peu clairs et nécessitent des études pharmacologiques plus approfondies pour être élucidés. (Verme et al., 2005)(Bougarne et al., 2018)(LoVerme et al., 2005)

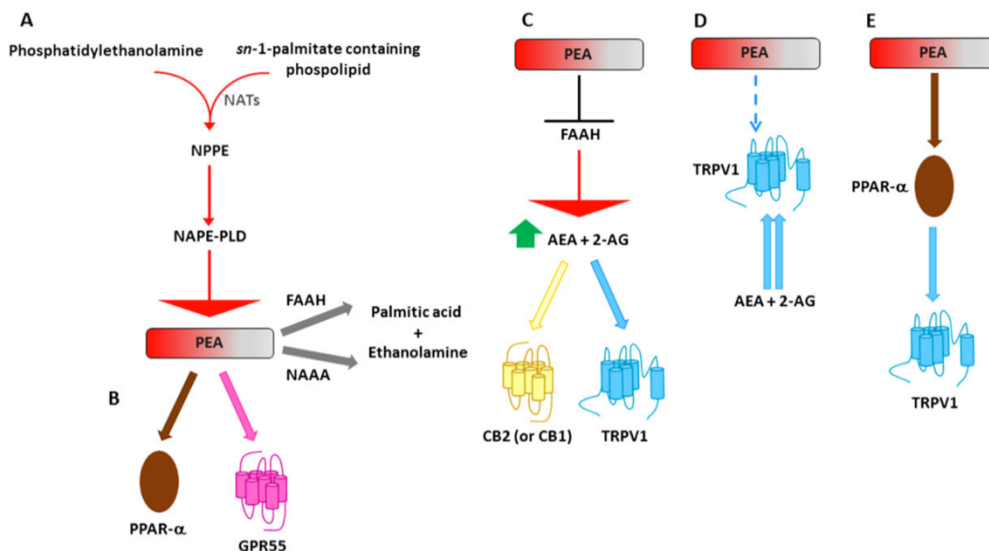
Sur base des connaissances actuelles, le PEA agirait de manière directe sur les récepteurs PPAR- α et GPR55. (Clayton et al., 2021a)(Rankin and Fowler, 2020)

Cependant, les effets sur le GPR55 sont moins clairs et restent controversés. (Gugliandolo et al., 2020)(Petrosino and Di Marzo, 2017)

Le PEA pourrait également activer de manière indirecte les récepteurs cannabinoïdes et le TRPV1 selon un mécanisme appelé « l'effet d'entourage ». Pour finir, le mécanisme « ALIA » aurait aussi été attribué au PEA pour décrire sa capacité à moduler à la baisse l'activation des mastocytes. (Clayton et al., 2021a)(Rankin and Fowler, 2020)

Ces mécanismes d'action sont ceux qui sont les plus cités et les plus documentés. Toutefois, d'autres hypothèses ont également été émises par certaines études cliniques comme son action sur le GPR119, mais de nombreuses études seraient encore nécessaires pour confirmer celles-ci. Il ne serait donc pas étonnant que d'autres mécanismes d'action soient encore découverts prochainement. (Rankin and Fowler, 2020)(Im, 2021)

Figure 5: les voies métaboliques et les principales cibles du PEA. (Petrosino and Di Marzo, 2017)



5.4.1 Mécanisme « ALIA »

La première hypothèse concernant le mécanisme d'action à l'origine des effets thérapeutiques du PEA a été émise en 1993 par la célèbre scientifique Rita Levi Montalcini. Selon cette hypothèse nommée « ALIA » le PEA exercerait un antagonisme local sur l'inflammation en régulant à la baisse la dégranulation des mastocytes. (Re et al., 2007)(Gugliandolo et al., 2020)

Par la suite, ce mécanisme a été confirmé par le biais de modèles animaux démontrant la capacité du PEA à réduire la dégranulation des mastocytes dans différents contextes inflammatoires. En effet, des biopsies cutanées réalisées chez des chats souffrant de granulomes éosinophiles ont mis en évidence des mastocytes présentant des densités granulaires importantes, suggérant alors une baisse de leur dégranulation. (Re et al., 2007) (Cerrato et al., 2012) Des résultats similaires ont été observés chez des chiens présentant des blessures induites expérimentalement. (Re et al., 2007) D'autres études ont émis des conclusions semblables. Parmi celles-ci, une étude portant sur des rats souffrant d'inflammation induite par la substance P, a démontré qu'une administration sous-cutanée de PEA à une dose de 0,1mg/kg permettait une réduction significative de la dégranulation des mastocytes. (Aloe et al., 1993)

Les mastocytes sont capables de répondre à de nombreux stimuli nocifs et d'induire alors une cascade inflammatoire. Ce phénomène se traduit par la libération de toutes sortes de médiateurs par le mastocyte. Ceux-ci comprennent des médiateurs pro-inflammatoires, hyperalgésiques comme les neuropeptides ou la bradykinine mais également des médiateurs de démangeaisons tel que l'histamine. L'aptitude du PEA à réduire à la baisse la dégranulation des mastocytes, est donc bénéfique pour contrôler l'hyperactivité des mastocytes et l'hyperalgésie associées à l'inflammation. (Re et al., 2007)(Cerrato et al., 2012)

5.4.2 Action directe sur le PPAR- α

Quelques années plus tard, il a été suggéré que les effets thérapeutiques du PEA pouvaient être médiés par des récepteurs, dont le plus important est le PPAR- α . (Re et al., 2007)

Les récepteurs PPARs forment une sous-famille de récepteurs nucléaires qui agissent comme facteurs de transcriptions en régulant l'expression de certains gènes. Il existe quatre sous-types de récepteurs PPAR, parmi lesquels seul le PPAR- α est une cible du PEA. Il s'agit d'un récepteur impliqué dans de nombreux processus physiologiques comme le métabolisme des lipides, l'homéostasie du glucose, et la prolifération et différenciation cellulaire. Des processus pathologiques menant à l'obésité, au cancer ou à l'inflammation peuvent également être médiés par le PPAR- α . (Bougarne et al., 2018)(Mandard et al., 2004)

Celui-ci est localisé dans les tissus présentant un haut taux de catabolisme des acides gras tels que les reins, le cœur, les muscles squelettiques mais aussi le foie. Le PPAR- α est également exprimé sur les cellules immunitaires et vasculaires comme les monocytes/macrophages, les lymphocytes T et B et les cellules endothéliales. La présence du PPAR- α sur ce type de cellules explique ses effets dans l'inflammation. (Bougarne et al., 2018)(Chinetti et al., 2000)(Mandard et al., 2004) (Petrosino and Di Marzo, 2017)

Ce récepteur peut être activé à la fois par des ligands endogènes comme des médiateurs inflammatoires tels que des eicosanoïdes, et majoritairement par le leucotriène B4 (LTB4) mais également par des ligands exogènes comme les fibrates. (Chinetti et al., 2000)(Mandard et al., 2004)

Bien qu'actuellement utilisés dans le traitement des dyslipidémies, les fibrates avaient montré des effets anti-inflammatoires lors des études cliniques. En effet, l'activation du PPAR- α par le fénofibrate avait permis de réduire les taux d'IL-6, de CRP, de TNF- α et d'interféron-gamma (IFN- γ). Émettant alors les premières suggestions concernant l'implication du PPAR- α dans la

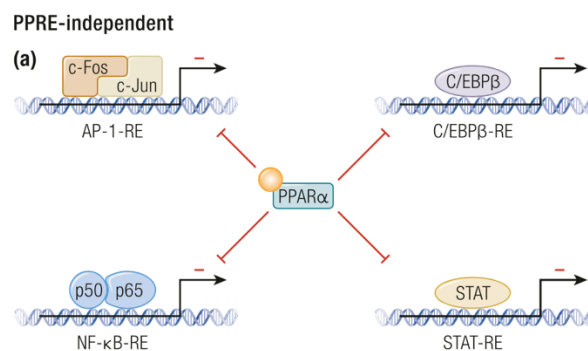
résolution de l'inflammation. (Bougarne et al., 2018)(Rankin and Fowler, 2020) Des réponses inflammatoires prolongées observées chez des souris knock out PPAR- α -/- et l'utilisation d'agonistes PPAR- α générant des effets anti-inflammatoires profonds, ont confirmés l'implication de ce récepteur dans les réponses inflammatoires. (LoVerme et al., 2005) Les mêmes résultats que ceux obtenus avec les agonistes PPAR- α ont été observés lors de l'administration de PEA, motivant alors la réalisation d'études plus approfondies. Celles-ci ont permis de démontrer une activation directe du PPAR- α par le PEA avec une concentration efficace médiane (EC₅₀) de 3 micromolaires. Lors de réactions inflammatoires, il a été observé que le PEA induisait les taux d'ARNm de PPAR- α , ce qui est une caractéristique importante des ligands ayant une haute affinité pour leur récepteur. De plus, une absence des effets anti-inflammatoires du PEA a été révélé dans des modèles de souris PPAR- α -/- et lors de l'administration d'antagonistes sélectifs du PPAR- α . L'ensemble de ces résultats démontrent que les effets anti-inflammatoires du PEA proviennent majoritairement de son action sur le PPAR- α en tant qu'agoniste. (LoVerme et al., 2005)(Verme et al., 2005)(Chinetti et al., 2000)(Bougarne et al., 2018)(Petrosino and Di Marzo, 2017)

Le plus souvent, l'activation du récepteur PPAR- α par liaison d'un ligand ou par phosphorylation va générer ses effets via un mécanisme dépendant de l'ADN. En effet, l'activation du PPAR- α dans le cytosol va induire son hétérodimérisation avec le récepteur de l'acide rétinoïque (RXR) afin de former un complexe activé. Celui-ci sera alors transloqué dans le noyau où il reconnaîtra une séquence spécifique d'ADN appelé « *peroxisome proliferator response element* » (PPRE). Ces séquences se trouvent dans la région promotrice des gènes et permettent alors au complexe de réguler la transcription des gènes ciblés. (Petrosino and Di Marzo, 2017) (Kersten, 2014)(Bougarne et al., 2018) Ceux-ci diffèrent en fonction du contexte et du ligand qui active le récepteur. En conditions inflammatoires, ce mécanisme est impliqué dans la régulation à la hausse des gènes codant pour des médiateurs anti-inflammatoires. Effectivement, de nombreuses études ont démontré la capacité du PEA à augmenter les taux de l'inhibiteur du facteur nucléaire kappa-B (NF κ B), le $\text{I}\kappa\text{B-}\alpha$. Ceci empêchant alors la transcription de médiateurs pro-inflammatoires par le NF κ B. (Pontis et al., 2016)(Pesce et al., 2021)(Impellizzeri et al., 2016)(Bougarne et al., 2018)(Grabacka et al., 2021) Une régulation positive de l'antagoniste des récepteurs à l'interleukine-1 (IL-1ra) a également été observée, inhibant ainsi la signalisation des cytokines. (Bougarne et al., 2018)

De plus, l'activation du PPAR- α selon la voie dépendante des PPRE réduit également l'inflammation en induisant la transcription de gènes impliqués dans la beta-oxydation des acides gras. De cette manière, la synthèse de l'acyl-Co oxydase est augmentée et favorise donc la dégradation des lipides pro-inflammatoires tels que les eicosanoïdes. (Chiurchiù et al., 2015)(Bougarne et al., 2018) (O'Sullivan and Kendall, 2010)(Chinetti et al., 2000)

Bien que les mécanismes ADN dépendant du PPAR- α soient en partie impliqués dans la régulation de l'inflammation, la majorité des effets anti-inflammatoires médiés par l'action direct du PEA sur le PPAR- α résultent plutôt d'une transrépression. Il s'agit de la capacité du PPAR- α activé à inhiber l'expression de gènes en interférant négativement avec d'autres facteurs de transcriptions ayant des activités pro-inflammatoires. De telles interférences ont été observées entre PPAR- α , et NF κ B, la protéine activatrice 1 (AP-1) et le « *signal transducer and activator of transcription* » (STAT) via des interactions directes protéines-protéines. (Kersten, 2014)(Bougarne et al., 2018)(Chinetti et al., 2000)(Mandard et al., 2004)

Figure 6: activités de transrépression venant du PPAR- α . (Bougarne et al., 2018)



Ces différents facteurs de transcription pro-inflammatoires sont impliqués dans la différenciation et la prolifération cellulaire, dans l'apoptose et dans la synthèse de cytokines, de chimiokines et de molécules d'adhésions. (Hoesel and Schmid, 2013)(Ye et al., 2014)(Yin et al., 2021)

En inhibant la liaison du NF κ B avec l'ADN, de nombreux médiateurs inflammatoires sont régulés à la baisse comme le TNF- α , l'IL-1 β , l'IL-6, l'IL-8, et l'IFN- γ . Beaucoup d'études ont également observés des réductions dans les niveaux d'iNOS, d'oxyde nitrique, de CRP, mais également de COX-2 induisant par conséquent une diminution des prostaglandines dont la prostaglandine E2 (PGE2).

Au niveau vasculaire, la chémoattraction et l'adhésion cellulaire sont réduites par une diminution de la protéine 1 chémoattractante des monocytes (MCP-1) et la protéine d'adhésion des cellules vasculaires (VCAM-1) qui sont des molécules impliquées dans le recrutement des monocytes et des leucocytes. L'influence de PPAR- α sur NF κ B et AP-1 permet également de réguler négativement les taux du facteur tissulaire et des métalloprotéinases comme la collagénase. Via l'AP-1, le PPAR- α réduirait aussi l'expression de l'endothéline-1. (Chinetti et al., 2000)(Bougarne et al., 2018)(van Raalte et al., 2004)(Costa et al., 2002)(Benito et al., 2012)(Pontis et al., 2016)

De plus, l'action du PEA sur le PPAR- α permettrait d'inhiber la différenciation des monocytes, et l'activation des neutrophiles, y compris leur extravasation endothéliale. (LoVerme et al., 2005)(Chinetti et al., 2000) Certains articles évoquent aussi la capacité du PPAR- α à induire l'apoptose des macrophages activés par le TNF- α et l'IFN- γ . (Bougarne et al., 2018)

Il a également été démontré que l'action directe du PEA sur le PPAR- α régulait à la hausse l'expression du récepteur cannabinoïde CB2 et l'activation du canal TRPV1. L'effet sur CB2 serait dû à un mécanisme PPRE dépendant par lequel le PPAR- α augmenterait la transcription du gène associé. (Petrosino and Schiano Moriello, 2020)(Grabacka et al., 2021) Néanmoins, le mécanisme par lequel le PPAR- α active le canal TRPV1 reste moins bien compris. (Petrosino and Schiano Moriello, 2020)(Clayton et al., 2021a)

5.4.3 Action indirecte du PEA sur CB1/CB2 et TRPV1 : Effets d'entourage

Bien que l'action directe du PEA sur le PPAR- α soit à la base de ses effets anti-inflammatoires, des preuves suggèrent la présence de cibles supplémentaires pour expliquer les nombreux effets pharmacologiques du PEA.

En effet, il a été démontré à plusieurs reprises que l'utilisation d'un antagoniste PPAR- α permettait de bloquer les effets anti-inflammatoires du PEA. Cependant, cet antagonisme ne permettait pas d'inhiber les effets analgésiques de celui-ci, alors que des agonistes inverses des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 en étaient capables. (Rankin and Fowler, 2020)(Re et al., 2007) (Borrelli et al., 2015)

Ces dernières observations ont longtemps laissé penser que le PEA agissait également comme un agoniste des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2. En effet, de nombreuses études avaient démontré que l'utilisation d'antagonistes sélectifs CB2 menait à une réduction importante des effets thérapeutiques du PEA. Cette réduction ciblait principalement ses effets antinociceptifs

mais n'impactait pas ses effets anti-inflammatoires, ni ses effets sur le péristaltisme intestinal. Ces observations ont alors poussé les chercheurs à penser que le PEA pourrait exercer certains de ses effets bénéfiques en activant directement les récepteurs cannabinoïdes. (Borrelli et al., 2015)(Couch et al., 2019)(Re et al., 2007)(Verme et al., 2005)(Costa et al., 2002)(LoVerme et al., 2005)

De plus, l'AEA et le PEA étant structurellement et fonctionnellement similaires, l'hypothèse que les deux molécules pourraient partager les mêmes cibles a été émise. (LoVerme et al., 2005)(Ambrosino et al., 2013)

Cependant, il a ensuite été démontré que le PEA présentait très peu d'affinité pour les récepteurs cannabinoïdes, suggérant alors que ceux-ci soient activés par un mécanisme indirecte nommé « l'effet d'entourage ». Selon ce mécanisme, le PEA potentialiserait les effets anti-inflammatoires et analgésiques d'autres molécules endogènes en inhibant leur dégradation métabolique ou en améliorant leur affinité pour leurs récepteurs. Les deux molécules impactées par ce phénomène sont l'AEA et le 2-AG. (Borrelli et al., 2015)(Petrosino and Di Marzo, 2017)(Costa et al., 2002)(Ambrosino et al., 2013)(De Petrocellis et al., 2001)

Il s'agit des endocannabinoïdes les plus importants agissant comme agonistes endogènes sur les récepteurs CB1 et CB2. Le CB1 est plutôt localisé dans le SNC alors que le CB2 est majoritairement exprimé en périphérie sur les cellules impliquées dans les réactions immunitaires comme les mastocytes, les macrophages ou les lymphocytes. Par conséquent, le récepteur CB2 aurait alors une fonction majeure dans le contrôle de la douleur et de l'inflammation. (Re et al., 2007)(Petrosino and Di Marzo, 2017)(O'Sullivan and Kendall, 2010)

Les effets exercés par ces récepteurs cannabinoïdes seraient alors potentialisés par le PEA selon l'effet d'entourage. Différentes hypothèses ont été émises afin d'expliquer ce phénomène.

Premièrement, le PEA et les endocannabinoïdes partageant en partie les mêmes voies de dégradation, il avait été suggéré que le PEA pourrait exercer un effet de compétition sur l'enzyme de dégradation FAAH. Ceci permettrait alors d'expliquer l'élévation des taux de l'AEA par une diminution de sa dégradation métabolique. (LoVerme et al., 2005)(Grabacka et al., 2021)(Verme et al., 2005) Toutefois, certaines études estiment que cette voie ne permettrait pas d'inhiber de manière efficace la dégradation de l'AEA, soutenant alors plutôt une baisse de l'expression de l'enzyme de dégradation par le PEA. (De Petrocellis et al., 2001)

Deuxièmement, l'effet d'entourage pourrait être le résultat d'une amélioration de l'affinité des deux molécules pour leurs récepteurs, signifiant que le PEA agirait alors comme un modulateur allostérique. Néanmoins, cet effet a été plus particulièrement observé sur le canal TRPV1. (Petrosino and Di Marzo, 2017)(Clayton et al., 2021a)(De Petrocellis et al., 2001)

L'AEA étant également un ligand du canal TRPV1, de nombreux résultats ont démontré que le PEA pouvait aussi exercer un effet d'entourage sur ce canal. En effet, le PEA seul ne possède qu'un effet négligeable sur le TRPV1, contrairement à l'AEA qui est capable d'augmenter le calcium intracellulaire indiquant l'activation du canal. Ces effets sur le calcium sont augmentés lorsque l'AEA est mis en présence du PEA, confirmant donc bien la capacité de celui-ci à potentialiser les effets de cet endocannabinoïde sur le TRPV1. (Petrosino et al., 2016)(De Petrocellis et al., 2001) Cependant, comme cité ci-dessus, cet effet sur le TRPV1 ne proviendrait pas d'une baisse de la dégradation des endocannabinoïdes mais plutôt d'une modulation allostérique venant du PEA. Une étude a permis de confirmer cette hypothèse en montrant que le PEA permettait de réduire la valeur de la constante de dissociation K_i de l'AEA, ceci étant associé à une augmentation de son affinité pour son récepteur TRPV1. (De Petrocellis et al., 2001)

De plus, une revue attribue ce même phénomène à la capsaïcine. Cette molécule est également un agoniste TRPV1 mais n'étant pas dégradée par la FAAH ce résultat supporte donc bien l'hypothèse indépendante de l'inhibition de la dégradation. (Alhouayek and Muccioli, 2014)

Le TRPV1 est un canal ionique non sélectif qui serait impliqué dans la transduction de la douleur et de l'inflammation. La capacité de certains agonistes comme l'AEA à générer des effets anti-inflammatoires et analgésiques via le TRPV1 est donc assez paradoxale et serait dû à la désensibilisation du canal à la suite de son activation. (Papetti et al., 2020)(Gugliandolo et al., 2020)(Re et al., 2007)(Petrosino and Di Marzo, 2017)(Petrosino et al., 2016)

Ceci est d'ailleurs étayé par de nombreuses études démontrant que les effets antinociceptifs et anti-inflammatoires du PEA sont accentués par l'administration d'antagonistes de TRPV1. (Borrelli et al., 2015)

5.4.3.1 Action directe du PEA sur le GPR55

Il existe des preuves que des récepteurs supplémentaires de la famille des RCPG soient impliqués dans les effets thérapeutiques du PEA. En effet, certaines études évoquent la capacité

du PEA à activer directement le récepteur orphelin GPR55. (Papetti et al., 2020)(Chiurchiù et al., 2015)(Petrosino and Di Marzo, 2017) (Ryberg et al., 2007)

Ces suggestions se basent sur des études ayant observé la capacité d'antagonistes GPR55 à réduire certaines actions du PEA comme les effets anti-inflammatoires. (Borrelli et al., 2015) Mais d'autres effets du PEA auraient également été perturbés chez des souris déficientes en GPR55 comme la libération d'insuline et la phagocytose des macrophages. (Rankin and Fowler, 2020)

Le récepteur GPR55 est exprimé dans presque toutes les zones du cerveau et dans le tractus gastro-intestinal. (Petrosino and Di Marzo, 2017)(Ryberg et al., 2007) Son activation impliquerait certaines voies de signalisation en aval qui ne sont pas encore bien comprises. (Petrosino and Di Marzo, 2017)(Papetti et al., 2020) Néanmoins, celles-ci mèneraient à des effets bénéfiques dans la neuroinflammation, et sur la migration des neutrophiles et des cellules microgliales. (Ryberg et al., 2007)(Papetti et al., 2020)(Cordaro et al., 2020)

Cependant, contrairement aux autres cibles du PEA, ses actions sur le GPR55 sont peu claires et restent assez controversées. (Gugliandolo et al., 2020)(Petrosino and Di Marzo, 2017)

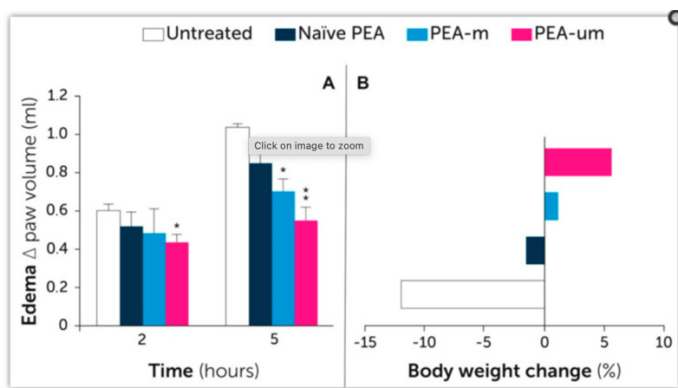
5.5 Biodisponibilité

Sur base des informations obtenues dans les sections précédentes, il est clair que l'administration de PEA exogène pourrait présenter des bénéfices dans de nombreuses maladies. Cependant, un des problèmes majeurs lors de l'administration de PEA par voie orale est sa faible biodisponibilité. En effet, sa structure lipophile freine ses capacités de dissolution et donc d'absorption. (D'Amico et al., 2020)(Skaper et al., 2015)

Afin de pallier ce problème, différentes stratégies ont été développées. La première consiste en une réduction de la taille des particules de façon à augmenter la surface de contact totale et donc d'améliorer la vitesse de dissolution. En effet, la vitesse de dissolution est directement proportionnelle à la surface de contact disponible entre le solide à dissoudre et le liquide. (Skaper et al., 2015)(Clayton et al., 2021b) Cette réduction de la taille des particules est réalisée au moyen d'un broyage en jet d'air, générant alors des particules micronisées (2-10 microns) ou ultramicronisées (0,8 -6 microns). Cette stratégie permet alors d'augmenter la vitesse de dissolution, et l'absorption du PEA. Par conséquent, son efficacité se verra également améliorée. (Cordaro et al., 2020)(Skaper et al., 2015)(D'Amico et al., 2020)

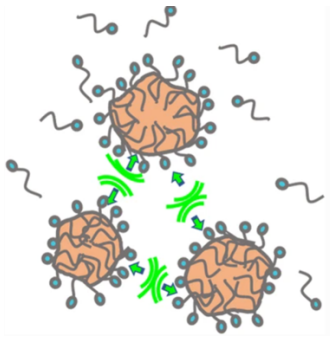
De nombreuses études ont évalués l'efficacité de cette méthode par rapport à l'administration de PEA naïf. Une étude a d'abord observé que l'administration de PEA micronisé ou ultramicronisé permettait une meilleure absorption car les concentrations plasmatiques en PEA avaient presque doublés chez l'homme par rapport à une administration normale. (Clayton et al., 2021b) Ensuite, une autre étude s'est basée sur l'efficacité des différentes formulations de PEA à réduire un œdème de la patte chez le rat. Celle-ci a permis de démontrer que l'administration de particules de taille réduite par voie orale présentait une meilleure efficacité que le PEA naïf, la forme ultramicronisée ayant l'efficacité la plus importante. L'efficacité allant de pair avec l'absorption gastro-intestinale de la molécule, cette technique permet donc bien une amélioration de la biodisponibilité du PEA. (Gugliandolo et al., 2020)

Figure 7: efficacité des différentes formulations de PEA sur la capacité à réduire un œdème de la patte. (Gugliandolo et al., 2020)



Une seconde stratégie plus récente permettant d'augmenter la biodisponibilité du PEA a vu le jour en 2017 à Sydney. ("LipiSperse," 2022) Il s'agit d'un nouveau système de délivrance nommé « Lipisperse ». Celui-ci permet d'améliorer la dispersion de molécules lipophiles dans des milieux aqueux. Ce système se base sur l'administration d'un mélange composé de tensioactifs, de lipides polaires et d'un solvant spécifique. Ce solvant est choisi pour sa capacité à s'incruster dans la structure cristalline du principe actif tout en maintenant la partie hydrophile en surface. Cela va alors permettre d'augmenter la mouillabilité du cristal et donc d'abaisser la tension superficielle permettant une bonne dispersion du principe actif dans le milieu. Une fois les particules dispersées, ce système permet également d'éviter aux cristaux de s'agglomérer par la présence de forces de répulsions entre les particules. Ces forces sont en effet bénéfiques pour éviter une agglutination des particules, ce qui aurait pour conséquence de diminuer la surface totale de contact et donc la biodisponibilité. (Briskey et al., 2019)(Briskey, 2020)

Figure 8: schéma représentant la technologie du "Lipisperse" (Briskey et al., 2019)



L'efficacité de cette nouvelle technologie a été testée dans une étude clinique randomisée, en double aveugle comparant une administration de 300mg de Levagen classique contre du Levagen+. Le Levagen+ contenant le Lipisperse a généré des concentrations plasmatiques 1,75 fois plus importantes que chez les individus ayant pris du PEA traditionnel commercialisé sous le nom de Levagen. (Briskey, 2020)(Clayton et al., 2021b)

Une étude a également comparé les concentrations plasmatiques induites par une administration de 300mg de Levagen+ comparé à 300mg de PEA micronisé chez des individus sains. Les pics de concentrations maximales (Cmax) se sont avérés être les mêmes. Cependant le Levagen+ montrait encore des concentrations plasmatiques importantes 4h après l'administration alors que le PEA sous forme micronisée voyait ses concentrations plasmatiques diminuer après 2h. (Clayton et al., 2021b)

Les deux stratégies permettraient donc d'améliorer la biodisponibilité du PEA de manière équivalente. Toutefois, la méthode du Lipisperse permettrait de générer une période d'action thérapeutique plus soutenue que les formes micronisées. (Clayton et al., 2021b)

Néanmoins, peu d'études ont été réalisées concernant la biodisponibilité du PEA dans le sang suite à une administration de lipisperse. Des études cliniques supplémentaires chez l'homme seraient donc nécessaires afin d'étudier cette technologie plus en profondeur. (Briskey, 2020)

Ces problèmes de biodisponibilités ont limité la commercialisation du PEA sous forme de nutraceutique. Le PEA est notamment commercialisé en Italie et en Espagne sous le nom de Normast® et est utilisé pour soulager les symptômes des inflammations chroniques de l'intestin. (Borrelli et al., 2015) Les doses journalières actuellement recommandées sont de 1200mg. Cependant, l'utilisation des nouvelles technologies citées ci-dessus permettrait de réduire la dose pour une efficacité équivalente. (Clayton et al., 2021a)(“LEVAGEN®+ - Therascience,” 2022)

5.6 Tolérance

Un autre point important à prendre en compte lors de l'administration d'une substance est son profil de sécurité. Lors de l'administration de PEA à des animaux ou à l'homme, celui-ci s'est avéré être extrêmement bien toléré générant alors un très bon profil de sécurité.(Clayton et al., 2021b) En effet, bien que quelques études cliniques aient démontré de faibles effets indésirables, la quasi-totalité des études portant sur l'administration le PEA aux doses thérapeutiques chez l'homme n'en ont révélé aucun.(Clayton et al., 2021b)(Skaper et al., 2014)(Skaper et al., 2015) (Clayton et al., 2021a)(D'Amico et al., 2020)

Les seuls effets indésirables recensés jusqu'à présent sont des troubles gastro-intestinaux, de la somnolence et des palpitations cardiaques, observés dans des études randomisées, et contrôlées portant sur la douleur. (Artukoglu et al., 2017) De légères céphalées, de la constipation et de l'urticaire auraient également été rapportés par des participants à une étude en quadruple aveugle, et contrôlé par placebo portant sur les douleurs neuropathiques diabétiques. Il faut cependant, rester critique envers ces résultats puisque certains des effets indésirables, comme les céphalées, étaient présents de la même manière dans les deux bras de l'étude (PEA vs placebo). (Pickering et al., 2022)

Le fait qu'au sein de nombreuses études les abandons soient plus importants dans le groupe comparateur plutôt que dans le groupe PEA, est une preuve supplémentaire de sa bonne tolérance. (Artukoglu et al., 2017)(Cruccu et al., 2019)(Lang-Illievich et al., 2022)

De plus, aucune interaction médicamenteuse avec le PEA n'a été démontrée, renforçant encore son profil de sécurité. (Clayton et al., 2021b)

Tout cela permet donc de confirmer l'innocuité du PEA à des doses thérapeutiques allant de 300 à 1200mg. Néanmoins, comme déjà expliqué précédemment, des études plus longues et comprenant plus de patients seraient nécessaires pour fournir un profil de sécurité sur le long terme et découvrir certains effets indésirables plus rares. (Clayton et al., 2021b)

5.7 Bénéfices du PEA par rapports aux traitements actuels

L'efficacité du PEA a également été comparée aux traitements actuellement présents sur le marché. Ces essais ont permis de démontrer que dans la majorité des cas, le PEA présentait une efficacité au moins équivalente à celle des anti-inflammatoires et anti-douleurs actuels. En effet, une étude portant sur des modèles murins souffrant de dermatite atopique a montré une

efficacité anti-inflammatoire comparable entre le PEA et la dexaméthasone. Cependant, contrairement aux corticoïdes, le PEA administré en subchronique n'induisait pas d'atrophie cutanée. (Sasso et al., 2018)

De plus, une étude clinique a permis d'observer que même si le PEA avait une efficacité significativement plus importante que le placebo, cet effet ne surpassait pas celui du celecoxib. L'étude en question portait sur les douleurs chroniques pelviennes chez les femmes. (Artukoglu et al., 2017) Enfin, une seconde étude clinique en triple aveugle portant sur des modèles d'arthrite de l'articulation temporo-mandibulaire a observé une diminution significativement plus grande de la douleur comparé à l'ibuprofène. De plus, le PEA n'a donné aucun effet indésirable alors que l'ibuprofène a généré des douleurs gastriques. (Marini et al., 2012)

Ces résultats démontrent dans un premier temps une réelle efficacité du PEA en tant qu'anti-inflammatoire et antidouleur, au même titre que les médicaments actuellement commercialisés pour les mêmes indications. Dans un second temps, l'absence d'effets indésirables venant du PEA et donc sa bonne tolérance lui conférerait ses principaux avantages par rapport aux thérapies actuelles. (Re et al., 2007)

5.7.1 Conclusion

Le PEA, cette molécule avec un caractère endogène a rapidement été identifiée comme potentiel acteur dans la résolution des processus inflammatoire.

Les premiers résultats des études laissent penser que le PEA agirait en activant les mécanismes prohoméostasiques du corps. Sur base de ces observations, l'hypothèse qu'une administration exogène de PEA puisse être bénéfique dans de nombreuses maladies inflammatoires a été formulée.

Les multiples essais qui s'en sont suivi sur le sujet révèlent une abondance d'effets pharmacologiques dont les principaux sont anti-inflammatoires et analgésiques. Bien que son mécanisme d'action ne soit pas totalement élucidé, il a été démontré que l'apport de PEA pourrait avoir des effets particulièrement bénéfiques dans de nombreuses maladies présentant un caractère inflammatoire aigu ou chronique. Par ailleurs, le PEA présenterait également des effets significatifs dans la neuroinflammation et dans des modèles de douleurs inflammatoires, et neuropathiques.

Comparé aux thérapies actuelles, le PEA présenterait une efficacité au moins équivalente. Cependant, l'avantage du PEA par rapport à ces traitements résiderait plutôt dans sa très bonne tolérance et son absence d'effets indésirables aux doses thérapeutiques.

Sur base de ces observations, le PEA pourrait être un candidat très prometteur dans le traitement de différents modèles d'inflammation et de douleur.

Cependant, sa faible biodisponibilité et le manque crucial d'études cliniques portant sur sa pharmacocinétique et sa toxicité ont actuellement limité sa commercialisation sous forme de nutraceutique. En effet, bien que son efficacité et son innocuité aient été largement démontré dans une variété de pathologies, des études cliniques supplémentaires à grande échelle et sur une période plus longue seraient nécessaires pour confirmer ces observations et mettre en évidence les effets indésirables plus rares. Des études de bonne qualité portant sur la pharmacocinétique en parallèle de la pharmacodynamique sont également essentielles pour permettre au PEA de se faire une place en tant que médicament.

Le PEA devra donc encore parcourir un bout de chemin avant d'espérer se retrouver derrière le comptoir de nos pharmacies.

6 Approche méthodologique

Tout d'abord, j'ai assisté à une conférence du professeur Muccioli sur les lipides bioactifs et les maladies inflammatoires. Celui-ci est le collègue de ma promotrice, Mireille Al Houayek, et ils travaillent ensemble comme chercheurs pour l'Université Catholique de Louvain. N'ayant que de faibles connaissances dans le sujet, cette conférence m'a permis de comprendre la problématique liée au traitement des maladies inflammatoires chroniques et des bienfaits que certains lipides bioactifs pourraient avoir sur celles-ci.

Je me suis également concentrée sur les processus physiologiques menant au développement de l'inflammation afin de comprendre au mieux mon sujet. Pour ce faire, j'ai été à la BUMP et j'ai consulté des ouvrages de physiologie humaine.

Lorsque je suis entrée dans le vif du sujet, j'ai, dans un premier temps, ciblé mes recherches sur des revues concernant les lipides bioactifs et les apparentés aux endocannabinoïdes. Cela m'a permis de situer le PEA parmi ces nombreuses molécules et d'avoir une idée globale du sujet. Par après, je me suis plutôt focalisée sur des revues basées uniquement sur le PEA et ses nombreux effets.

Dans un second temps, j'ai lu et analysé de nombreuses études cliniques et pré-cliniques afin de supporter ce qui était décrit dans les différentes revues. J'ai également consulté des méta-analyses afin d'avoir une idée de la pertinence des résultats obtenus et de la qualité globale des études qui ont été réalisées. Bien que beaucoup de ces études possèdent des biais et sont peu rigoureuses, je les ai tout de même utilisées dans mon travail. En effet, les études menées sur le PEA sont rarement de bonne qualité. Cependant, ceci a été justifié dans la partie « Discussion ».

Pour finir, j'ai également lu des articles concernant le futur du PEA, son positionnement face aux traitements actuels et les méthodes possibles pour contrer sa mauvaise biodisponibilité.

Ces différentes informations proviennent des bases de données scientifiques suivantes :

- Google Scholar
- PubMed
- Embase
- PubChem
- Science direct
- CBIP
- OMS

7 Annexes

Annexe 1 : Les traitements conventionnels dans le traitement de l'inflammation.

Médicament	Classe	Mécanisme d'action	Effets indésirable
Ibuprofène Diclofenac Kétoprofen	AINS	Inhibition de la COX 1 et 2 entraînant une inhibition de la synthèse de prostaglandines impliquées dans l'inflammation	<ul style="list-style-type: none"> - Lésions gastro-intestinales - Risque hémorragique - Diminue les effets de l'aspirine, des antihypertenseurs et des diurétiques - Insuffisance rénale
Célécoxib étoricoxib	Coxibs	Ils vont inhiber préférentiellement la cox2	Mêmes effets indésirables que les AINS mais ici, il y a un risque d'agrégation plaquettaire
Dexaméthasone Méthylprednisolone Prednisolone Hydrocortisone Bétamétasone	Corticoïdes = anti-inflammatoires stéroïdiens et immunosuppresseur	Les glucocorticoïdes augmentent les taux d'annexine 1 et inhibe la PLA2. Cela engendre une inhibition de la production de l'ensemble des eicosanoïdes	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome de cushing - Hypokaliémie - Rétention hydrosodée - Hyperglycémie - Ostéoporose - Insuffisance surrénale - Moins de résistance aux infections

Azathioprine Ciclosporine	Anticorps anti-lymphocytes	Agissent sur des cibles différentes mais vont inhiber l'activation et la prolifération des lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables souvent graves - Toxicité hématologique - Risque accru d'infections et de cancer
Acide acétylsalicylique	Antiagrégants	<p>A faible dose : inhibition de la COX1 de manière irréversible ce qui permet d'obtenir un effet anti-agrégant</p> <p>A forte dose : inhibition de la COX1 et de la COX2 ce qui permet d'obtenir un effet anti-inflammatoire</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Risque hémorragique - Risque d'ulcère - Surtout si on combine ce médicament avec des AINS, des anticoagulants, de l'alcool ou des ISRS. - Syndrome de Reye chez les enfants - Bronchospasme chez les asthmatiques - Diminution de son effet si + AINS
Rituximab Infliximab Etanercept	Anti-TNF	Effet immunomodulateur en inhibant le TNF qui est impliqué dans les processus inflammatoires	Augmente le risque d'infections
Méthotrexate	DMARD	Agit comme anti-folique et empêche la	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité hématologique - Lésions gastro-intestinales

		synthèse et la réparation de l'ADN mais aussi la réplication cellulaire.	
Hydroxychloroquine		Bloque les récepteurs Toll afin de diminuer l'activation des cellules immunitaires et diminue donc le processus inflammatoire.	<ul style="list-style-type: none"> - Allongement du QT - Toxicité médullaire pouvant mener à de l'anémie, thrombopénie... - Rétinopathie
Léflunomide		Inhibe la synthèse d'ADN et donc inhibe la prolifération des lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> - Toxicité hématologique - Hépatotoxicité - Hypertension
Anakinra Tocilizumab	Inhibiteurs d'interleukines		<ul style="list-style-type: none"> - Effets indésirables fréquents et graves - Risques accrus d'infections et de cancer

Tableau 1: Les traitements conventionnels dans l'inflammation. ("CBIP, acide acétylsalicylique," 2022)("CBIP, hydrocortisone," 2022)("CBIP, ibuprofen," 2022)("CBIP, étoricoxib," 2022)("CBIP, azathioprine," 2022)("CBIP, rituximab," 2022)("CBIP | Anakinra," 2022)("CBIP, méthotrexate," 2022)("CBIP, léflunomide," 2022)

8 Bibliographie

- Al Houayek, M., 2014. Controlling inflammation and macrophage activation with bioactive lipids : role of PEA and 2-AG metabolizing enzymes. UCL - Université Catholique de Louvain.
- Alhouayek, M., Ameraoui, H., Muccioli, G.G., 2021. Bioactive lipids in inflammatory bowel diseases – From pathophysiological alterations to therapeutic opportunities. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Biol. Lipids* 1866, 158854. <https://doi.org/10.1016/j.bbali.2020.158854>
- Alhouayek, M., Muccioli, G.G., 2014. Harnessing the anti-inflammatory potential of palmitoylethanolamide. *Drug Discov. Today* 19, 1632–1639. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.06.007>
- Aloe, L., Leon, A., Levi-Montalcini, R., 1993. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions* 39 Spec No, C145-147. <https://doi.org/10.1007/BF01972748>
- Ambrosino, P., Soldovieri, M.V., Russo, C., Tagliatalata, M., 2013. Activation and desensitization of TRPV1 channels in sensory neurons by the PPAR α agonist palmitoylethanolamide. *Br. J. Pharmacol.* 168, 1430–1444. <https://doi.org/10.1111/bph.12029>
- Artukoglu, B.B., Beyer, C., Zuloff-Shani, A., Brener, E., Bloch, M.H., 2017. Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis. *Pain Physician.*
- Avagliano, C., Russo, R., De Caro, C., Cristiano, C., La Rana, G., Piegari, G., Paciello, O., Citraro, R., Russo, E., De Sarro, G., Meli, R., Mattace Raso, G., Calignano, A., 2016. Palmitoylethanolamide protects mice against 6-OHDA-induced neurotoxicity and endoplasmic reticulum stress: In vivo and in vitro evidence. *Pharmacol. Res.* 113, 276–289. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.09.004>
- Benito, C., Tolón, R.M., Castillo, A.I., Ruiz-Valdepeñas, L., Martínez-Orgado, J.A., Fernández-Sánchez, F.J., Vázquez, C., Cravatt, B.F., Romero, J., 2012. β -Amyloid exacerbates inflammation in astrocytes lacking fatty acid amide hydrolase through a mechanism involving PPAR- α , PPAR- γ and TRPV1, but not CB1 or CB2 receptors. *Br. J. Pharmacol.* 166, 1474–1489. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2012.01889.x>
- Borrelli, F., Romano, B., Petrosino, S., Pagano, E., Capasso, R., Coppola, D., Battista, G., Orlando, P., Di Marzo, V., Izzo, A.A., 2015. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. *Br. J. Pharmacol.* 172, 142–158. <https://doi.org/10.1111/bph.12907>
- Bougarne, N., Weyers, B., Desmet, S.J., Deckers, J., Ray, D.W., Staels, B., De Bosscher, K., 2018. Molecular Actions of PPAR α in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr. Rev.* 39, 760–802. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00064>
- Briskey, D., 2020. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpense®).
- Briskey, D., Sax, A., Mallard, A.R., Rao, A., 2019. Increased bioavailability of curcumin using a novel dispersion technology system (LipiSpense®). *Eur. J. Nutr.* 58, 2087–2097. <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1766-2>

- CBIP | Anakinra [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
https://www.cbip.be/fr/chapters/13?frag=21220&view=pvt&vmp_group=34199
 (accessed 10.16.22).
- CBIP, acide acétylsalicylique [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/acide+ac%25C3%25A9tylsalicylique?type=substance>
 (accessed 10.15.22).
- CBIP, azathioprine [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
https://www.cbip.be/fr/keywords/Azathioprin%2528e%2529?type=trade_family
 (accessed 10.16.22).
- CBIP, étoricoxib [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/%25C3%25A9toricoxib?type=substance> (accessed 10.16.22).
- CBIP, hydrocortisone [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/hydrocortisone?type=substance> (accessed 10.16.22).
- CBIP, ibuprofen [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/ibuprof%25C3%25A8ne?type=substance> (accessed 10.16.22).
- CBIP, léflunomide [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/l%25C3%25A9flunomide?type=substance> (accessed 10.16.22).
- CBIP, méthotrexate [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/m%25C3%25A9thotrexate?type=substance>
 (accessed 10.16.22).
- CBIP, rituximab [WWW Document], 2022. . CBIP. URL
<https://www.cbip.be/fr/keywords/rituximab?type=substance> (accessed 10.16.22).
- Cerrato, S., Brazis, P., della Valle, M.F., Miolo, A., Petrosino, S., Marzo, V.D., Puigdemont, A., 2012. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet. J.* 191, 377–382.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2011.04.002>
- Chinetti, G., Fruchart, J.-C., Staels, B., 2000. Peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs): Nuclear receptors at the crossroads between lipid metabolism and inflammation. *Inflamm. Res.* 49, 497–505. <https://doi.org/10.1007/s000110050622>
- Chirchiglia, D., Chirchiglia, P., Signorelli, F., 2018. Nonsurgical lumbar radiculopathies treated with ultramicrosized palmitoylethanolamide (umPEA): A series of 100 cases. *Neurol. Neurochir. Pol.* 52, 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2017.11.002>
- Chiurchiù, V., Battistini, L., Maccarrone, M., 2015. Endocannabinoid signalling in innate and adaptive immunity. *Immunology* 144, 352–364. <https://doi.org/10.1111/imm.12441>
- Chiurchiù, V., Leuti, A., Maccarrone, M., 2018. Bioactive Lipids and Chronic Inflammation: Managing the Fire Within. *Front. Immunol.* 9, 38.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00038>
- Clayton, P., Hill, M., Bogoda, N., Subah, S., Venkatesh, R., 2021a. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 5305.
<https://doi.org/10.3390/ijms22105305>

- Clayton, P., Subah, S., Venkatesh, R., Hill, M., Bogoda, N., 2021b. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J. Diet. Suppl.* 0, 1–26.
<https://doi.org/10.1080/19390211.2021.2005733>
- Colette Barbier, Madeleine Cense, Luc Chefneux, Adrien Dewez, Marie-Françoise Dispa, Nathalie, Duelz, Christian Du Brulle, Henri Dupuis, Thibault, Grandjean, Danny Gys, Céline Husson, Vincent, Liévin, Julie Luong, François Ost, Sylvie Paeleman,, Caroline Paquay, Luc Ruidant, Laurent Zanella., 2021. *FNRS news* 26–27.
- Colizzi, M., Bortoletto, R., Colli, C., Bonomo, E., Pagliaro, D., Maso, E., Di Gennaro, G., Balestrieri, M., 2022. Therapeutic effect of palmitoylethanolamide in cognitive decline: A systematic review and preliminary meta-analysis of preclinical and clinical evidence. *Front. Psychiatry* 13.
- Cordaro, M., Cuzzocrea, S., Crupi, R., 2020. An Update of Palmitoylethanolamide and Luteolin Effects in Preclinical and Clinical Studies of Neuroinflammatory Events. *Antioxidants* 9, 216. <https://doi.org/10.3390/antiox9030216>
- Costa, B., Conti, S., Giagnoni, G., Colleoni, M., 2002. Therapeutic effect of the endogenous fatty acid amide, palmitoylethanolamide, in rat acute inflammation: inhibition of nitric oxide and cyclo-oxygenase systems. *Br. J. Pharmacol.* 137, 413–420.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0704900>
- Couch, D.G., Cook, H., Ortori, C., Barrett, D., Lund, J.N., O’Sullivan, S.E., 2019. Palmitoylethanolamide and Cannabidiol Prevent Inflammation-induced Hyperpermeability of the Human Gut In Vitro and In Vivo—A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Controlled Trial. *Inflamm. Bowel Dis.* 25, 1006–1018.
<https://doi.org/10.1093/ibd/izz017>
- Cruccu, G., Di Stefano, G., Marchettini, P., Truini, A., 2019. Micronized Palmitoylethanolamide: A Post Hoc Analysis of a Controlled Study in Patients with Low Back Pain – Sciatica. *CNS Neurol. Disord. Drug Targets* 18, 491–495.
<https://doi.org/10.2174/1871527318666190703110036>
- D’Amico, R., Impellizzeri, D., Cuzzocrea, S., Di Paola, R., 2020. ALIAMides Update: Palmitoylethanolamide and Its Formulations on Management of Peripheral Neuropathic Pain. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 5330. <https://doi.org/10.3390/ijms21155330>
- De Petrocellis, L., Davis, J.B., Di Marzo, V., 2001. Palmitoylethanolamide enhances anandamide stimulation of human vanilloid VR1 receptors. *FEBS Lett.* 506, 253–256.
[https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(01\)02934-9](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(01)02934-9)
- Fessler, S.N., Liu, L., Chang, Y., Yip, T., Johnston, C.S., 2022. Palmitoylethanolamide Reduces Proinflammatory Markers in Unvaccinated Adults Recently Diagnosed with COVID-19: A Randomized Controlled Trial. *J. Nutr.* nxac154.
<https://doi.org/10.1093/jn/nxac154>
- Furman, D., Campisi, J., Verdin, E., Carrera-Bastos, P., Targ, S., Franceschi, C., Ferrucci, L., Gilroy, D.W., Fasano, A., Miller, G.W., Miller, A.H., Mantovani, A., Weyand, C.M., Barzilai, N., Goronzy, J.J., Rando, T.A., Effros, R.B., Lucia, A., Kleinstreuer, N., Slavich, G.M., 2019. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat. Med.* 25, 1822–1832. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>

- Gabrielsson, L., Mattsson, S., Fowler, C.J., 2016. Palmitoylethanolamide for the treatment of pain: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 82, 932–942. <https://doi.org/10.1111/bcp.13020>
- G.Muccioli, n.d. les lipides bioactifs dans l'inflammation intestinale chronique.
- Gomez-Larrauri, A., Presa, N., Dominguez-Herrera, A., Ouro, A., Trueba, M., Gomez-Muñoz, A., 2020. Role of bioactive sphingolipids in physiology and pathology. *Essays Biochem.* 64, 579–589. <https://doi.org/10.1042/EBC20190091>
- Grabacka, M., Pierzchalska, M., Płonka, P.M., Pierzchalski, P., 2021. The Role of PPAR Alpha in the Modulation of Innate Immunity. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 10545. <https://doi.org/10.3390/ijms221910545>
- Gugliandolo, E., Peritore, A.F., Piras, C., Cuzzocrea, S., Crupi, R., 2020. Palmitoylethanolamide and Related ALIAMides: Prohomeostatic Lipid Compounds for Animal Health and Wellbeing. *Vet. Sci.* 7, 78. <https://doi.org/10.3390/vetsci7020078>
- Hoesel, B., Schmid, J.A., 2013. The complexity of NF-κB signaling in inflammation and cancer. *Mol. Cancer* 12, 86. <https://doi.org/10.1186/1476-4598-12-86>
- Im, D.-S., 2021. GPR119 and GPR55 as Receptors for Fatty Acid Ethanolamides, Oleoylethanolamide and Palmitoylethanolamide. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 1034. <https://doi.org/10.3390/ijms22031034>
- Impellizzeri, D., Ahmad, A., Bruschetta, G., Di Paola, R., Crupi, R., Paterniti, I., Esposito, E., Cuzzocrea, S., 2015. The anti-inflammatory effects of palmitoylethanolamide (PEA) on endotoxin-induced uveitis in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 761, 28–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.04.025>
- Impellizzeri, D., Di Paola, R., Cordaro, M., Gugliandolo, E., Casili, G., Morittu, V.M., Britti, D., Esposito, E., Cuzzocrea, S., 2016. Adelmidrol, a palmitoylethanolamide analogue, as a new pharmacological treatment for the management of acute and chronic inflammation. *Biochem. Pharmacol.* 119, 27–41. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.09.001>
- Indraccolo, U., Indraccolo, S.R., Mignini, F., 2017. Micronized palmitoylethanolamide/trans-polydatin treatment of endometriosis-related pain: a meta-analysis. *Ann. Dell'Istituto Super. Sanità* 53, 125–134.
- Keppel Hesselink, J.M., de Boer, T., Witkamp, R.F., 2013. Palmitoylethanolamide: A Natural Body-Owned Anti-Inflammatory Agent, Effective and Safe against Influenza and Common Cold. *Int. J. Inflamm.* 2013, e151028. <https://doi.org/10.1155/2013/151028>
- Kersten, S., 2014. Integrated physiology and systems biology of PPARα. *Mol. Metab.* 3, 354–371. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.02.002>
- Kumar, V., Abbas, A.K. and Aster, J.C., 2015. Robbins & cotran pathologic basis of disease, 9th ed. Elsevier.
- Lang-Illievich, K., Klivinyi, C., Rumpold-Seitlinger, G., Dorn, C., Bornemann-Cimentini, H., 2022. The Effect of Palmitoylethanolamide on Pain Intensity, Central and Peripheral Sensitization, and Pain Modulation in Healthy Volunteers-A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Crossover Trial. *Nutrients* 14, 4084. <https://doi.org/10.3390/nu14194084>

- Les lipides - Cours magistral dispensé en licence biologie. - Les lipides Chapitre 7 : Les lipides [WWW Document], n.d. . StuDocu. URL <https://www.studocu.com/fr/document/universite-catholique-de-lille/biologie/les-lipides-cours-magistral-dispense-en-licence-biologie/3418998> (accessed 9.11.22).
- Leuti, A., Fazio, D., Fava, M., Piccoli, A., Oddi, S., Maccarrone, M., 2020. Bioactive lipids, inflammation and chronic diseases. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, Lipids in disease pathology, diagnosis & therapy 159, 133–169. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2020.06.028>
- LEVAGEN®+ - Therascience [WWW Document], 2022. URL https://www.therascience.com/fr_fr/levagen (accessed 1.2.23).
- LipiSpere [WWW Document], 2022. . Pharmako Biotechnol. URL <https://www.pharmako.com.au/lipisperse> (accessed 1.3.23).
- LoVerme, J., La Rana, G., Russo, R., Calignano, A., Piomelli, D., 2005. The search for the palmitoylethanolamide receptor. *Life Sci.*, Targeted Lipidomics: Endocannabinoids and other Endolipid Modulators 77, 1685–1698. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2005.05.012>
- Lu, H.-C., Mackie, K., 2021. Review of the Endocannabinoid System. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging, Cannabis, Cannabinoids, the Endocannabinoid System, and Psychosis* 6, 607–615. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2020.07.016>
- Mandard, S., Müller, M., Kersten, S., 2004. Peroxisome proliferator-activated receptor a target genes. *Cell. Mol. Life Sci. CMLS* 61, 393–416. <https://doi.org/10.1007/s00018-003-3216-3>
- Marini, I., Bartolucci, M.L., Bortolotti, F., Gatto, M.R., Bonetti, G.A., 2012. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J. Orofac. Pain* 26, 99–104.
- Mašek, K., Perlík, F., Klíma, J., Kahlich, R., 1974. Prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin®) in acute respiratory tract infections. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 7, 415–419. <https://doi.org/10.1007/BF00560353>
- Mock, E.D., Gagestein, B., van der Stelt, M., 2022. Anandamide and other N-acylethanolamines: A class of signaling lipids with therapeutic opportunities. *Prog. Lipid Res.* 101194. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2022.101194>
- OMS:Les 10 principales causes de mortalité [WWW Document], 2020. URL <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (accessed 1.7.23).
- O’Sullivan, S.E., Kendall, D.A., 2010. Cannabinoid activation of peroxisome proliferator-activated receptors: Potential for modulation of inflammatory disease. *Immunobiology, Special Issue: Cannabinoids and Immunology* 215, 611–616. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2009.09.007>
- Pahwa, R., Goyal, A., Jialal, I., 2022. Chronic Inflammation, StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing.
- Paladini, A., Fusco, M., Cenacchi, T., Schievano, C., Piroli, A., Varrassi, G., 2016. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician* 19, 11–24.

- Palese, F., Pontis, S., Realini, N., Torrens, A., Ahmed, F., Assogna, F., Pellicano, C., Bossù, P., Spalletta, G., Green, K., Piomelli, D., 2022. Targeting NAAA counters dopamine neuron loss and symptom progression in mouse models of parkinsonism. *Pharmacol. Res.* 182, 106338. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106338>
- Papetti, L., Sforza, G., Tullo, G., Alaimo di Loro, P., Moavero, R., Ursitti, F., Ferilli, M.A.N., Tarantino, S., Vigeveno, F., Valeriani, M., 2020. Tolerability of Palmitoylethanolamide in a Pediatric Population Suffering from Migraine: A Pilot Study. *Pain Res. Manag.* 2020, 3938640. <https://doi.org/10.1155/2020/3938640>
- Parrella, E., Porrini, V., Iorio, R., Benarese, M., Lanzillotta, A., Mota, M., Fusco, M., Tonin, P., Spano, P., Pizzi, M., 2016. PEA and luteolin synergistically reduce mast cell-mediated toxicity and elicit neuroprotection in cell-based models of brain ischemia. *Brain Res.* 1648, 409–417. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2016.07.014>
- Peritore, A.F., Siracusa, R., Crupi, R., Cuzzocrea, S., 2019. Therapeutic Efficacy of Palmitoylethanolamide and Its New Formulations in Synergy with Different Antioxidant Molecules Present in Diets. *Nutrients* 11, 2175. <https://doi.org/10.3390/nu11092175>
- Pesce, M., Seguella, L., Cassarano, S., Aurino, L., Sanseverino, W., Lu, J., Corpetti, C., Del Re, A., Vincenzi, M., Sarnelli, G., Esposito, G., 2021. Phytotherapies in COVID19: Why palmitoylethanolamide? *Phytother. Res.* 35, 2514–2522. <https://doi.org/10.1002/ptr.6978>
- Petrosino, S., Di Marzo, V., 2017. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br. J. Pharmacol.* 174, 1349–1365. <https://doi.org/10.1111/bph.13580>
- Petrosino, S., Schiano Moriello, A., 2020. Palmitoylethanolamide: A Nutritional Approach to Keep Neuroinflammation within Physiological Boundaries—A Systematic Review. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 9526. <https://doi.org/10.3390/ijms21249526>
- Petrosino, S., Schiano Moriello, A., Cerrato, S., Fusco, M., Puigdemont, A., De Petrocellis, L., Di Marzo, V., 2016. The anti-inflammatory mediator palmitoylethanolamide enhances the levels of 2-arachidonoyl-glycerol and potentiates its actions at TRPV1 cation channels. *Br. J. Pharmacol.* 173, 1154–1162. <https://doi.org/10.1111/bph.13084>
- Pickering, E., Steels, E.L., Steadman, K.J., Rao, A., Vitetta, L., 2022. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. *Inflammopharmacology* 30, 2063–2077. <https://doi.org/10.1007/s10787-022-01033-8>
- Pontis, S., Ribeiro, A., Sasso, O., Piomelli, D., 2016. Macrophage-derived lipid agonists of PPAR- α as intrinsic controllers of inflammation. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.* 51, 7–14. <https://doi.org/10.3109/10409238.2015.1092944>
- PubChem, 2022. Palmitoylethanolamide [WWW Document]. URL <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4671> (accessed 11.9.22).
- Rankin, L., Fowler, C.J., 2020. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int. J. Mol. Sci.* 21, 7942. <https://doi.org/10.3390/ijms21217942>
- Re, G., Barbero, R., Miolo, A., Di Marzo, V., 2007. Palmitoylethanolamide, endocannabinoids and related cannabimimetic compounds in protection against tissue

- inflammation and pain: Potential use in companion animals. *Vet. J.* 173, 21–30.
<https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2005.10.003>
- Readhead, B., Haure-Mirande, J.-V., Funk, C.C., Richards, M.A., Shannon, P., Haroutunian, V., Sano, M., Liang, W.S., Beckmann, N.D., Price, N.D., Reiman, E.M., Schadt, E.E., Ehrlich, M.E., Gandy, S., Dudley, J.T., 2018. Multiscale Analysis of Independent Alzheimer’s Cohorts Finds Disruption of Molecular, Genetic, and Clinical Networks by Human Herpesvirus. *Neuron* 99, 64–82.e7.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.023>
- Ryberg, E., Larsson, N., Sjögren, S., Hjorth, S., Hermansson, N.-O., Leonova, J., Elebring, T., Nilsson, K., Drmota, T., Greasley, P.J., 2007. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br. J. Pharmacol.* 152, 1092–1101.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707460>
- Sasso, O., Summa, M., Armirotti, A., Pontis, S., De Mei, C., Piomelli, D., 2018. The N-Acylethanolamine Acid Amidase Inhibitor ARN077 Suppresses Inflammation and Pruritus in a Mouse Model of Allergic Dermatitis. *J. Invest. Dermatol.* 138, 562–569.
<https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.07.853>
- Scuteri, D., Guida, F., Boccella, S., Palazzo, E., Maione, S., Rodríguez-Landa, J.F., Martínez-Mota, L., Tonin, P., Bagetta, G., Corasaniti, M.T., 2022. Effects of Palmitoylethanolamide (PEA) on Nociceptive, Musculoskeletal and Neuropathic Pain: Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Evidence. *Pharmaceutics* 14, 1672.
<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081672>
- Skaper, S.D., Facci, L., 2012. Mast cell–glia axis in neuroinflammation and therapeutic potential of the anandamide congener palmitoylethanolamide. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 367, 3312–3325. <https://doi.org/10.1098/rstb.2011.0391>
- Skaper, S.D., Facci, L., Barbierato, M., Zusso, M., Bruschetta, G., Impellizzeri, D., Cuzzocrea, S., Giusti, P., 2015. N-Palmitoylethanolamine and Neuroinflammation: a Novel Therapeutic Strategy of Resolution. *Mol. Neurobiol.* 52, 1034–1042.
<https://doi.org/10.1007/s12035-015-9253-8>
- Skaper, S.D., Facci, L., Giusti, P., 2014. Mast cells, glia and neuroinflammation: partners in crime? *Immunology* 141, 314–327. <https://doi.org/10.1111/imm.12170>
- Soliman, N., Haroutunian, S., Hohmann, A.G., Krane, E., Liao, J., Macleod, M., Segelcke, D., Sena, C., Thomas, J., Vollert, J., Wever, K., Alaverdyan, H., Barakat, A., Barthlow, T., Bozer, A.L.H., Davidson, A., Diaz-delCastillo, M., Dolgorukova, A., Ferdousi, M.I., Healy, C., Hong, S., Hopkins, M., James, A., Leake, H.B., Malewicz, N.M., Mansfield, M., Mardon, A.K., Mattimoe, D., McLoone, D.P., Noes-Holt, G., Pogatzki-Zahn, E.M., Power, E., Pradier, B., Romanos-Sirakis, E., Segelcke, A., Vinagre, R., Yanes, J.A., Zhang, J., Zhang, X.Y., Finn, D.P., Rice, A.S.C., 2021. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids, cannabis-based medicines, and endocannabinoid system modulators tested for antinociceptive effects in animal models of injury-related or pathological persistent pain. *Pain* 162, S26–S44.
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002269>

- Ueda, N., Tsuboi, K., Uyama, T., 2010. Enzymological studies on the biosynthesis of N-acylethanolamines. *Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Cell Biol. Lipids* 1801, 1274–1285. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.08.010>
- van Raalte, D.H., Li, M., Pritchard, P.H., Wasan, K.M., 2004. Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- α : A Pharmacological Target with a Promising Future. *Pharm. Res.* 21, 1531–1538. <https://doi.org/10.1023/B:PHAM.0000041444.06122.8d>
- Verme, J.L., Fu, J., Astarita, G., Rana, G.L., Russo, R., Calignano, A., Piomelli, D., 2005. The Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- α Mediates the Anti-Inflammatory Actions of Palmitoylethanolamide. *Mol. Pharmacol.* 67, 15–19. <https://doi.org/10.1124/mol.104.006353>
- Ye, N., Ding, Y., Wild, C., Shen, Q., Zhou, J., 2014. Small Molecule Inhibitors Targeting Activator Protein 1 (AP-1). *J. Med. Chem.* 57, 6930–6948. <https://doi.org/10.1021/jm5004733>
- Yin, Q., Wang, L., Yu, H., Chen, D., Zhu, W., Sun, C., 2021. Pharmacological Effects of Polyphenol Phytochemicals on the JAK-STAT Signaling Pathway. *Front. Pharmacol.* 12.
- Zhu, C., Solorzano, C., Sahar, S., Realini, N., Fung, E., Sassone-Corsi, P., Piomelli, D., 2011. Proinflammatory Stimuli Control N-Acylphosphatidylethanolamine-Specific Phospholipase D Expression in Macrophages. *Mol. Pharmacol.* 79, 786–792. <https://doi.org/10.1124/mol.110.070201>

Bien que bénéfique en sa qualité de réaction naturelle de défense de l'organisme, l'inflammation peut devenir nuisible lorsqu'elle échappe aux systèmes de contrôle endogènes et peut alors dégénérer en une inflammation chronique. De nombreuses maladies inflammatoires chroniques sont en constante augmentation ces dernières années et les bénéfices apportés par les traitements actuels restent assez limités. Cette situation préoccupante a motivé les chercheurs à étudier de nouvelles molécules prometteuses dans la prise en charge de ces maladies.

Parmi celles-ci, le palmitoléthanolamide (PEA) aurait particulièrement éveillé leur intérêt. Cette substance, naturellement présente dans l'organisme sous forme de lipide, aurait la capacité de maintenir les réactions inflammatoires sous contrôle. Cette propriété du PEA proviendrait de son aptitude à potentialiser les mécanismes anti-inflammatoires naturels du corps afin de rétablir l'homéostasie tissulaire. Les mécanismes d'action exacts menant à ces effets ne sont pas encore totalement élucidés. Cependant ils résulteraient d'actions synergiques et complémentaires du PEA sur de multiples cibles, tels que le PPAR- α , les récepteurs cannabinoïdes, le TRPV1, le GPR55 ou encore les mastocytes via le mécanisme « ALIA ».

Sur base de ces différentes observations, l'hypothèse qu'une administration exogène de PEA puisse être bénéfique dans le traitement de nombreuses maladies inflammatoires a été formulée. Les multiples études cliniques et pré-clinique sur le sujet ont révélé une bonne efficacité du PEA en tant qu'anti-inflammatoire mais également en tant qu'anti-douleur. Cette efficacité serait au moins équivalente aux différentes thérapies actuelles. Par ailleurs, le PEA présenterait un avantage indéniable par rapports aux traitements traditionnels en affichant sa très bonne tolérance et son absence d'effets indésirables aux doses thérapeutiques.

Bien que cette molécule semble très prometteuse, sa faible biodisponibilité et le manque crucial d'études cliniques portant sur sa pharmacocinétique et sa toxicité ont actuellement limité sa commercialisation sous forme de nutraceutique.

Although beneficial as a natural defense reaction of the body, inflammation can become harmful when it escapes the endogenous control systems and can then degenerate into chronic inflammation. Many chronic inflammatory diseases have been on the rise in recent years, and the benefits of current treatments remain quite limited. This worrying situation has motivated researchers to study new promising molecules in the management of these diseases.

Among these, palmitoylethanolamide (PEA) would have particularly aroused their interest. This substance, naturally present in the body in the form of a lipid, would have the capacity to maintain inflammatory reactions under control. This property of PEA would come from its ability to potentiate the body's natural anti-inflammatory mechanisms to restore tissue homeostasis. The exact mechanisms of action leading to these effects are not yet fully understood. However, they would result from synergistic and complementary actions of PEA on multiple targets, such as PPAR- α , cannabinoid receptors, TRPV1, GPR55 or mast cells via the "ALIA" mechanism.

Based on these different observations, the hypothesis that an exogenous administration of PEA could be beneficial in the treatment of numerous inflammatory diseases has been formulated. The multiple clinical and pre-clinical studies on the subject have revealed a good efficacy of PEA as an anti-inflammatory but also as a painkiller. This effectiveness would be at least equivalent to the various current therapies. Moreover, PEA would present an undeniable advantage over traditional treatments by displaying its very good tolerance and its absence of undesirable effects at therapeutic doses.

Although this molecule seems very promising, its low bioavailability and the crucial lack of clinical studies on its pharmacokinetics and toxicity have currently limited its commercialization as a nutraceutical.

Université de Namur | Faculté de Médecine | Département de Pharmacie

Rue de Bruxelles, 61 | 5000 Namur | Belgique

www.unamur.be/medecine/etudes-pharmacie