

**PEA**  
**LA PANACÉE NUTRACEUTIQUE**

---

**DANGER**



**LE PHOTOCOPIAGE  
TUE LE LIVRE**

Ce pictogramme mérite une explication. Son objet est d'alerter le lecteur sur la menace que représente pour l'avenir de l'écrit, particulièrement dans le domaine de l'édition technique et universitaire, le développement massif du PHOTOCOPIAGE.

Nous rappelons à nos lecteurs français que le Code de la propriété intellectuelle du 1<sup>er</sup> juillet 1992 interdit en effet expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droits. Or, cette pratique s'est généralisée dans les établissements d'enseignement supérieur, provoquant une baisse brutale des achats de livres et de revues, au point que la possibilité même pour les auteurs de créer des œuvres nouvelles et de les faire éditer correctement est aujourd'hui menacée.

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, de la présente publication est interdite sans autorisation, en France, du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris) et en Belgique, de Reprobel (rue du Prince Royal 87 B-1050 Bruxelles).



**MEDICATRIX © marco pietteur, éditeur**

ISBN 978-2-87211-179-4

Dépôt légal: 2023/5053/Y2

22, route des Fagnes — B-4190 Ferrières (Belgique)  
Tél.: + 32 (0) 4 365 27 29 – Fax: + 32 (0) 4 341 29 21  
Courriel: [infos@mpéditions.be](mailto:infos@mpéditions.be)

Toute reproduction, adaptation, représentation ou traduction, même partielle, du présent ouvrage, sous la forme de textes imprimés, de microfilms, de photographies, de photocopies ou de tout autre moyen chimique, informatique, électronique ou mécanique ne peut être réalisée sans l'autorisation écrite de l'éditeur.

Tous droits réservés pour tous pays  
y compris les états de l'ex-URSS et la Chine.



Fabien PIASCO  
*Nutritionniste*

# PEA LA PANACÉE NUTRACEUTIQUE

---

*Antidouleur, anti-inflammatoire,  
antiallergique, régulateur de l'immunité,  
protecteur du cerveau, des intestins,...*

**MedicatriX**





## PRÉFACE DU DR STÉPHANE RÉSIMONT

Docteur en médecine  
fonctionnelle et anti-âge,  
orateur & conférencier

Fabien Piasco a de façon magistrale récolté toutes les informations concernant le PEA, que je vais appeler le « PEA douleur », qui n'est absolument pas à confondre avec le PEA phényléthylamine, qui se trouve dans l'algue bleue Klamath, et à ne confondre évidemment avec l'EPA qui est un acide gras polyinsaturé anti-inflammatoire très favorable à la santé.

J'ai considéré jusqu'à présent le « PEA douleur » comme étant un antidouleur proche du CBD. Dans mes habitudes de prescriptions j'associe souvent les deux, car l'effet antidouleur est bien plus significatif et rapide lorsqu'on les utilise conjointement.

La grande différence entre le « PEA douleur » et le CBD sont que le CBD est une molécule, certes naturelle, mais qui est extérieure au corps humain, alors que le PEA est fabriqué par l'organisme dans les membranes cellulaires à partir d'un acide gras. Le PEA est une substance endogène est non exogène comme le CBD ; ils partagent certains effets positifs similaires, mais pas tous.

Ces molécules, PEA et CBD, ont un effet d'entourage : en ce qui concerne le CBD l'association des terpènes et des cannabinoïdes fait que l'action ne dépend pas que d'une seule molécule, mais de plusieurs. Au plus le produit est complet (« totum ») pour les cannabinoïdes, au plus les effets sont multiples et intéressants.

Le mode d'action du PEA est très bien décrit dans le livre.

Le PEA peut être utilisé dans des indications très surprenantes et particulières, autres que la douleur. Par exemple l'infertilité masculine, les problèmes intestinaux inflammatoires, des pathologies allergiques...

Il a aussi un effet immunomodulateur : il peut être utilisé dans les infections virales, en particulier COVID, pertes d'odorat post-COVID, voire dans les COVID longs.

Il a, tout comme les cannabinoïdes, un effet bénéfique au niveau du sommeil. Il est étudié dans certaines maladies neuro-dégénératives, telles que la chorée de Huntington, la SLA (maladie de Charcot), dans les troubles lipidiques y compris la stéatose hépatique (foie gras).

Des synergies ont été prouvées dans les douleurs neuropathiques en associations avec l'acétyl-L-carnitine et l'acide alpha-lipoïque. Pour l'effet anti-inflammatoire le PEA peut être associé à la boswellia ou à la curcumine.

Il est évident que l'on ne traite pas une douleur pour une douleur, sans en trouver la cause. C'est ainsi que les douleurs abdominales peuvent être liées à une dysbiose, à un cancer, à des problèmes vasculaires (infarctus entérique post « vaccin » COVID), à des maladies génétiques rares (fièvre méditerranéenne), et il est donc hors de question de prescrire un antidouleur/analgésique, un anti-inflammatoire, un morphinique, voire du PEA-CBD en première intention sans diagnostic étiologique. Néanmoins certaines douleurs chroniques sont sans solutions curatives : à ce moment-là envisager la prescription de substances diverses, voire allopathiques (anti-inflammatoires à effets secondaires au niveau digestif, du paracétamol à effets secondaires au niveau du foie, des morphiniques avec des effets secondaires de type addiction, résistances) est licite. On se tourne de plus en plus depuis quelques années vers les

dérivés du CBD, mais pas encore assez vers le PEA, molécule endogène, non extérieure au corps, avec laquelle on a le moins de risque d'avoir d'effets secondaires.

Après la lecture de ce livre de référence il est clair que mes indications du PEA vont largement dépasser le domaine de la douleur et de l'inflammation.

Dr Stéphane Résimont





# PEA, LE NUTRACEUTIQUE À TOUT FAIRE : SON HISTOIRE ET SON POTENTIEL



## Les compléments alimentaires, une aide non négligeable

Depuis des années le domaine des compléments alimentaires est en pleine expansion. L'engouement pour ces derniers vient à la fois d'une recherche constante de traitements naturels, mais aussi du fait que la « chimie » ne résout pas tout et n'est pas sans conséquences (effets secondaires des médicaments, développement de nouvelles pathologies suite aux traitements, etc.).

Bien sûr un complément alimentaire ne remplace jamais un traitement médical pour une pathologie lourde. Mais le recours systématique à des médicaments, surtout symptomatiques, est questionnable quand il existe des solutions naturelles. Nous allons le voir, une substance nommée PEA, pourrait être une aide remarquable dans bon nombres de problèmes de santé.

## L'histoire du PEA

Le palmitoyléthanolamide, ou PEA, est un dérivé d'acide gras. Il a été identifié pour la première fois dans le jaune d'œuf, le soja et de la farine d'arachide en 1957, puis dans des tissus de mammifères en 1965.

On peut dire que la « date de naissance » du PEA fût le 20 octobre 1957 quand un scientifique du nom de Kuehl, et ses collaborateurs, ont publié un article fondateur clarifiant sa structure.<sup>1</sup> Dans cet article, ils rapportaient avoir isolé un facteur anti-inflammatoire.

En réalité quelques années plus tôt, en 1954, un premier rapport scientifique sur l'activité anti-inflammatoire du jaune d'œuf fût publié. Cette propriété a plus tard été attribuée au PEA !

Dans les années 1960-1970 en Tchécoslovaquie, de nombreuses recherches cliniques ont été menées sur le PEA. Il était utilisé en tant que médicament pour le traitement de la grippe sous la marque Impulsin®. Ses effets immunostimulants dans la grippe, les troubles respiratoires et les rhumatismes articulaires aigus ont été décrits dans un certain nombre d'articles.<sup>2</sup>

Petit à petit, les propriétés anti-inflammatoires et antalgiques du PEA ont été révélées et évaluées dans diverses études animales.

Néanmoins pendant plusieurs décennies le mécanisme d'action du PEA est resté flou. C'est la principale raison pour laquelle la communauté scientifique s'est désintéressée du PEA.

Finalement entre 1957 et 1993, aucune étude n'a pu décrire précisément la façon dont le PEA exerçait ses actions physiologiques. Ceci a changé en 1993 à la suite des travaux de Rita Levi-Montalcini, prix Nobel pour ses travaux sur le rôle du facteur de croissance nerveuse (NGF) dans l'inflammation et son rôle d'activation dans les mastocytes. Elle montra que le PEA pouvait inhiber l'activation des mastocytes. C'était la première explication sur le potentiel anti-inflammatoire du PEA.

Un autre pas en avant avait été l'identification de l'anandamide, une molécule de la même famille que le PEA, produite par l'organisme en tant que ligand des récepteurs cannabinoïdes, en 1992. Pendant un certain temps on a pensé que

le PEA se liait aux récepteurs cannabinoïdes CB2 (comme l'andamide, un endocannabinoïde, ou le THC du cannabis), mais en réalité ce n'était pas le cas. Il y a bien un effet sur ce système, mais indirect. On parle alors d'effet d'entourage ; nous le verrons plus loin.

Plus tard, à partir de 1998, de nouvelles cibles et récepteurs ont été identifiés : les PPAR, les récepteurs transitoires potentiels vanilloïdes de type 1 et le récepteur GRP 55 (voir les explications au chapitre suivant). D'ailleurs depuis l'identification du PEA comme agoniste des PPAR- $\alpha$ , les résultats d'un grand nombre d'essais cliniques ont été publiés.

Aujourd'hui il y a plus de 1 000 publications dans la base de données scientifiques Pubmed ! Et ces dernières années ces publications, et même les études cliniques, se sont multipliées :

Résultats par année

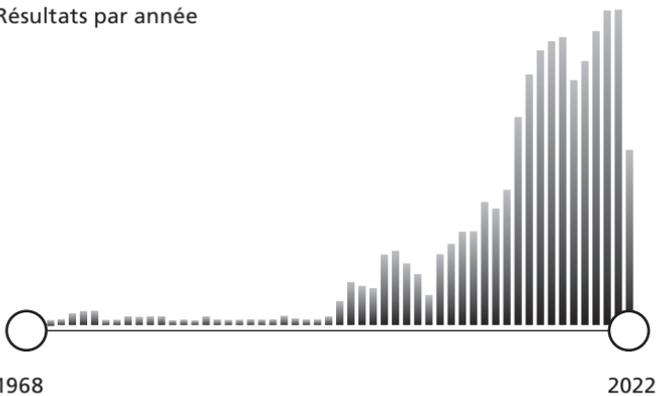


Figure 1 : nombre de publications scientifiques citant le PEA, selon les années (1 009 publications en date du 05/09/2022 sur Pubmed).

## Le PEA, un complément alimentaire qui se démarque

Cette substance est disponible sous forme de complément alimentaire sans ordonnance en Europe depuis 2008.

Mais il se démarque complètement des autres produits. Déjà c'est une molécule naturellement produite par l'organisme. Elle ne lui est donc pas étrangère, à la différence des extraits végétaux par exemple. Ensuite son champ d'action est immense. Il peut être utilisé pour toutes sortes de maux. Enfin il est très efficace et tient ses promesses.

On vante souvent les effets des produits naturels mais les résultats ne sont pas toujours au rendez-vous. Néanmoins le PEA est de plus en plus reconnu comme un agent thérapeutique important avec un rapport bénéfice / risque incroyablement positif.<sup>3</sup>

## Des actions santé multiples

Les effets anti-inflammatoires, antalgiques, antimicrobiens, immuno-modulateurs et neuro-protecteurs du PEA sont largement documentés.<sup>4</sup> Vous découvrirez plus précisément tous les bénéfices qu'il peut apporter dans les chapitres suivants.

### En résumé

*Le palmitoléthanolamide, ou PEA, n'est pas la dernière substance à la mode. Il est connu depuis 65 ans. Les études sont abondantes. Ses effets anti-inflammatoires, antalgiques, antimicrobiens, immuno-modulateurs et neuro-protecteurs lui permettent une très large palette d'actions santé, voire d'indications thérapeutiques.*

## Références

- 1 Kuehl FA, Jacob TA, Ganley OH, Ormond RE, Meisinger MAP. The identification of N-(2-hydroxyethyl)-palmitamide as a naturally occurring anti-inflammatory agent. *J Am Chem Soc.* 1957;79:5577–5578.
- 2 Hesselink JM. Evolution in pharmacologic thinking around the natural analgesic palmitoylethanolamide: from nonspecific resistance to PPAR- $\alpha$  agonist and effective nutraceutical. *J Pain Res.* 2013 Aug 8;6:625-34.
- 3 Keppel Hesselink JM. New targets in pain, non-neuronal cells, and the role of palmitoylethanolamide. *Open Pain J.* 2012;5:12–23.
- 4 Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci.* 2021 May 18;22(10):5305.





## QU'EST-CE QUE LE PEA ET COMMENT AGIT-IL ?



### Qu'est-ce que le PEA ?

Le palmitoylethanolamide, ou PEA, est un dérivé d'acide gras, plus précisément un médiateur lipidique bioactif qui appartient à la famille des amides d'acides gras N-acyl-éthanolamine (NAE). Cette famille comprend l'anandamide, une molécule qui se lie aux récepteurs cannabinoïdes, et l'oléylethanolamide (OEA), qui agit comme agent de satiété dans l'organisme. Et il existe encore bien d'autres NAE.

Le PEA est un composé endogène, c'est-à-dire fabriqué par l'organisme. On le trouve donc chez les humains, mais aussi chez les animaux et dans le règne végétal.

Le PEA est l'un des NAE les plus hautement conservés au cours de l'évolution, et on le trouve même dans des organismes unicellulaires microscopiques, comme la levure *Saccharomyces cerevisiae*, ainsi que des invertébrés, par exemple des mollusques. La conservation évolutive souligne l'importance fonctionnelle des NAE, et en particulier du PEA.

## Synthétisé à la demande

Le PEA est synthétisé à la demande au sein de la membrane des cellules. Il agit localement et se retrouve dans tous les tissus, y compris le cerveau.

On pense que le PEA est produit suite à une lésion ou un stress cellulaire. Il permet de revenir à l'homéostasie, c'est-à-dire à l'équilibre physiologique. Le corps augmente les taux de PEA dans les états pathologiques.

Certains scientifiques considèrent le PEA comme une molécule de défense naturelle ou d'auto-guérison (en cas de comportement hyperactif des mastocytes et de cellules gliales activées).

## Les cibles et mécanismes du PEA

### ■ Le mécanisme ALIA

Les mécanismes d'actions du PEA ont été découverts au fil du temps et des recherches. Le premier est le mécanisme ALIA (de l'anglais Autacoid Local Injury Antagonist), proposé par le groupe de recherche de Rita Levi Montalcini.

Le terme « autacoïdes » vient du grec « autos » (soi) et « acos » (guérison ou remède) et désigne des facteurs produits par les cellules qui agissent localement, c'est-à-dire à proximité de leur site de fabrication.

Les NAE, dont fait partie le PEA, sont considérés comme des ALIAMides autacoïdes. Ces derniers permettent entre autres la résolution de l'inflammation.

Le PEA agit en régulant à la baisse l'activation des mastocytes, des globules blancs jouant un rôle dans l'inflammation et l'allergie.<sup>1</sup> Dès les premières études, il fut clair que le PEA agissait en neutralisant de la dégranulation des mastocytes, et pour comprendre comment ils se produisaient, un deuxième

mécanisme d'action a été imaginé pour trouver un lien avec le récepteur cannabinoïde CB2. Au départ, on pensait que le PEA pouvait agir comme un agoniste des récepteurs CB2, mais cette théorie a ensuite été infirmée par le groupe de recherche de Sugiura : le PEA avait au contraire une faible affinité pour le récepteur CB2 (expliquant ainsi pourquoi l'action du PEA sur ce récepteur n'était pas bloquée par des antagonistes du CB2).

Finalement d'autres mécanismes ont été élucidés et mis en avant : sa liaison aux récepteurs PPAR-alpha, GPR55, TRPV1 et un effet indirect nommé « effet d'entourage ».

### ■ Les PPAR-alpha

Les PPAR (récepteurs activés par les proliférateurs de peroxy-somes) sont des facteurs de transcription de gènes, impliqués notamment dans le métabolisme.

L'activation des PPAR- $\alpha$  modifie la transcription d'un grand nombre de gènes, comme entre autres, ceux codant pour des molécules pro-inflammatoires et le stress oxydatif.<sup>2</sup> Or il a été démontré que le PEA a la faculté d'activer les PPAR- $\alpha$ .<sup>3</sup>

→ C'est un des mécanismes principaux de l'action anti-inflammatoire du PEA (baisse de la transcription des gènes des molécules pro-inflammatoires).

### ■ Le GPR55

Le récepteur couplé aux protéines G 55, ou GPR55, est considéré comme un nouveau récepteur cannabinoïde, puisqu'il a été démontré que l'anadamide (endocannabinoïde) et le cannabidiol (phytocannabinoïde) l'activent.<sup>4</sup>

Le PEA montre une faible affinité pour les récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2, mais active sélectivement les récepteurs GPR55.<sup>5</sup>

→ Les fonctions du PEA sur GPR55 dans l'analgésie pourraient être en lien avec la transmission neuronale.

## ■ Les TRPV1

Les récepteurs TRPV1 (transient receptor potential vanilloïde 1) sont des récepteurs activés par des molécules de la famille des vanilloïdes, telle que la capsaïcine du piment. Ces récepteurs interviennent dans les mécanismes nociceptifs (douloureux) et s'activent en réponse à un stimulus provoqué par une source de chaleur supérieure à 44 °C.

Le PEA active et désensibilise les TRPV1. Il le fait par plusieurs mécanismes, notamment via l'effet d'entourage et l'activation des PPAR- $\alpha$ .

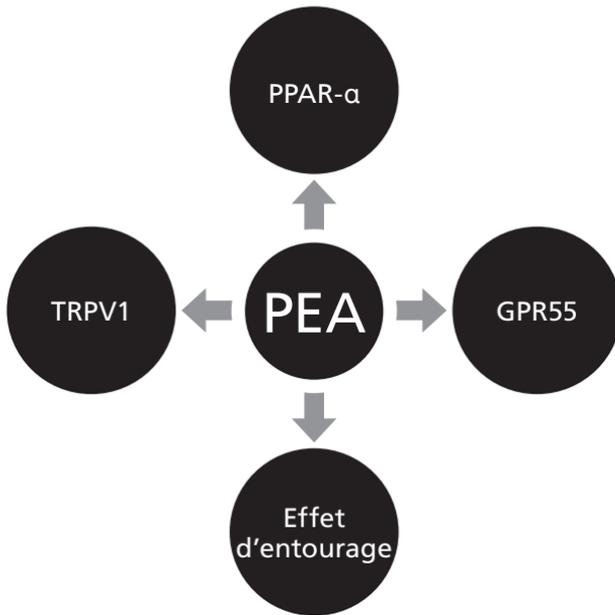
→ C'est entre autres via les TRPV1 que le PEA génère son effet antidouleur.

## ■ L'effet d'entourage

Un des modes d'action potentiel du PEA serait l'inhibition de l'enzyme FAAH. Cette enzyme hydrolyse (décompose) les endocannabinoïdes anandamide (AEA) et 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) dans l'organisme. Dans ce scénario le PEA entrerait en compétition avec les endocannabinoïdes au niveau de cette enzyme, empêchant ainsi leur dégradation et augmentant leurs taux. Ce phénomène indirect est nommé effet d'entourage. C'est également par ce mécanisme qu'opère le CBD (cannabidiol) du cannabis.

→ Finalement l'effet d'entourage aboutit à plus de molécules actives dans l'organisme.

La spécificité du PEA est qu'il agit finalement sur plusieurs cibles dans l'organisme :

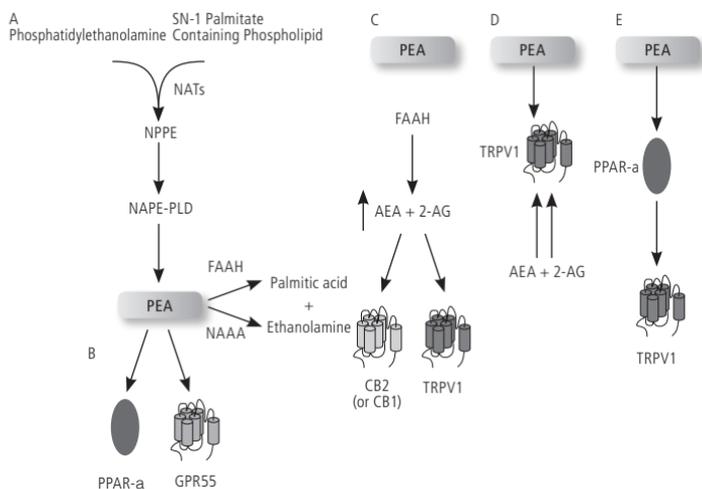


*Figure 1 : les quatre grandes cibles du PEA*

Les effets anti-inflammatoires du PEA vont ensuite réguler à la baisse différents médiateurs de l'inflammation : COX-2, NF- $\kappa$ B, iNOS, cytokines inflammatoires... Ceci a été démontré dans des études animales.<sup>6</sup>

## Des systèmes en interaction

Ces différentes cibles du PEA interagissent de façon complexe entre elles :<sup>7</sup>



*Figure 2: interactions entre les différentes cibles du PEA (effets directs et indirects)*

**A:** synthèse et la dégradation du PEA.

**B:** effet direct du PEA sur les récepteurs PPAR-alpha et GPR55 (il les active directement).

**C:** le PEA inhibe l'enzyme FAAH, augmentant ainsi les niveaux de l'anandamide (AEA) et du 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG) qui, à leur tour, activeront les récepteurs CB1, CB2 et TRPV (effet d'entourage).

**D:** effet indirect sur le TRPV1 à travers l'action directe sur l'AEA et le 2-AG (effet d'entourage).

**E:** effet direct du PEA sur le PPAR-alpha. A leur tour les PPAR activent les canaux TRPV1.

## La théorie des trois types de mécanismes

Au vu de tous ces éléments il a été proposé que le PEA exerce finalement ses effets via trois types de mécanismes, qui ne sont pas mutuellement exclusifs :

- ⊙ le premier mécanisme avance que le PEA agit en régulant à la baisse la dégranulation des mastocytes, via un effet ALIA (en termes plus simples il empêche des cellules du système immunitaire de libérer des médiateurs inflammatoires) ;
- ⊙ le second, l'effet d'entourage, postule que le PEA agit en renforçant les effets de l'AEA et du 2-AG (endocannabinoïdes) en limitant leur dégradation et donc en augmentant leurs taux ;
- ⊙ et enfin, le troisième, dit « mécanisme des récepteurs », est basé sur la capacité du PEA à stimuler directement les récepteurs PPAR- $\alpha$  et GPR55.

## Le PEA est une alternative au CBD

Le PEA et le CBD partagent des mécanismes d'actions similaires. On dit que le PEA est CBD-like ou cannabimimétique.

Si on y réfléchit bien c'est le PEA qui est une molécule endogène. On devrait plutôt considérer le CBD comme une substance PEA-like et non le contraire !

Les recherches sur le PEA sont en réalité bien plus abondantes que sur le CBD. Par ailleurs le CBD présente de très nombreuses interactions médicamenteuses car il réduit l'élimination des médicaments (phases 1 et 2 de détoxification hépatique) et en augmente le taux dans le sang pouvant conduire à une surdose.

Un autre point important est l'aspect juridique du CBD. Actuellement nous sommes dans un flou au niveau européen. Certes le CBD n'est pas interdit dans divers pays d'Europe, mais il n'est en réalité pas autorisé comme complément alimentaire. Il est actuellement vendu sans statut légal, comme simple denrée alimentaire. Il échappe donc aux règles très strictes imposées aux compléments alimentaires. Beaucoup l'ignorent, car le CBD est vendu un peu partout...

Le PEA est finalement une alternative au CBD.<sup>8</sup>

### En résumé

*Le PEA agit via l'effet ALIA : en régulant à la baisse la dégranulation des mastocytes, il produit des effets anti-inflammatoires locaux.*

*Le PEA agit indirectement sur les récepteurs cannabinoïdes, via l'effet d'entourage : par un effet de compétition sur l'enzyme qui dégradent les endocannabinoïdes AEA et 2-AG il augmente leurs taux. C'est aussi par ce mécanisme que sont activés les TRPV1.*

*Enfin il active directement des récepteurs, les PPAR- $\alpha$  et les GPR55. Ces cibles sont par ailleurs en interaction les unes avec les autres et permettent au PEA d'avoir des effets anti-inflammatoires et antidouleur (et d'autres propriétés que nous verrons plus loin).*

*Le PEA est dit « CBD-like » car il agit de la même façon que le cannabidiol du cannabis. Il peut être une alternative plus sûre au CBD.*

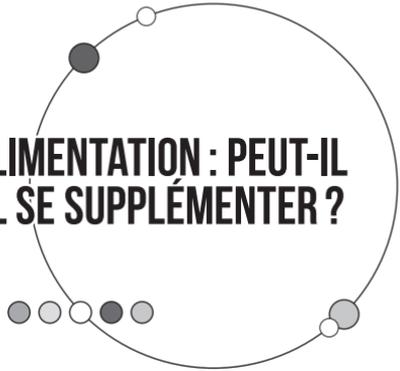
## Références

- 1 Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions*. 1993;39 Spec No:C145-7.
- 2 Bougarne N, Weyers B, Desmet SJ, Deckers J, Ray DW, Staels B, De Bosscher K. Molecular Actions of PPAR $\alpha$  in Lipid Metabolism and Inflammation. *Endocr Rev*. 2018 Oct 1;39(5):760-802.
- 3 Lo Verme J, Fu J, Astarita G, La Rana G, Russo R, Calignano A, Piomelli D. The nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor-alpha mediates the anti-inflammatory actions of palmitoylethanolamide. *Mol Pharmacol*. 2005 Jan;67(1):15-9.
- 4 Ryberg E, Larsson N, Sjögren S, Hjorth S, Hermansson NO, Leonova J, Elebring T, Nilsson K, Drmota T, Greasley PJ. The orphan receptor GPR55 is a novel cannabinoid receptor. *Br J Pharmacol*. 2007 Dec;152(7):1092-101.
- 5 Godlewski G, Offertáler L, Wagner JA, Kunos G. Receptors for acylethanolamides-GPR55 and GPR119. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2009 Sep;89(3-4):105-11.
- 6 D'Agostino G, La Rana G, Russo R, Sasso O, Iacono A, Esposito E, Mattace Raso G, Cuzzocrea S, Loverme J, Piomelli D, Meli R, Calignano A. Central administration of palmitoylethanolamide reduces hyperalgesia in mice via inhibition of NF-kappaB nuclear signalling in dorsal root ganglia. *Eur J Pharmacol*. 2009 Jun 24;613(1-3):54-9.
- 7 Petrosino S, Di Marzo V. The pharmacology of palmitoylethanolamide and first data on the therapeutic efficacy of some of its new formulations. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1349-1365.
- 8 Clayton P, Subah S, Venkatesh R, Hill M, Bogoda N. Palmitoylethanolamide: A Potential Alternative to Cannabidiol. *J Diet Suppl*. 2021 Nov 28:1-26.





## LE PEA DANS L'ALIMENTATION : PEUT-IL SUFFIRE ET FAUT-IL SE SUPPLÉMENTER ?



### Ne confondez pas PEA et EPA !

Leur abréviation est très proche et engendre souvent de la confusion. Le PEA est une molécule fabriquée par l'organisme, dérivée de l'acide palmitique (issu de l'hydrolyse de son précurseur phospholipidique direct, la N-palmitoyl-phosphatidyl-éthanolamine au sein de la membrane des cellules). C'est un amide d'acides gras N-acyl-éthanolamine (NAE). Au contraire l'EPA, ou acide eicosapentaénoïque, un oméga-3 à longue chaîne, est un acide gras qui n'est pas fabriqué par l'organisme. Leur sigle est proche mais leurs fonctions dans le corps différent, bien que les deux soient anti-inflammatoires.

### Peut-on booster le PEA par l'alimentation ?

Le PEA est fabriqué par les cellules suite à une lésion. C'est l'agression cellulaire qui augmente son taux. Malheureusement les niveaux de PEA dans les tissus semblent à peine influencés par la variation des apports en acides gras, sauf dans l'intestin grêle où les graisses alimentaires entraînent au contraire une diminution des niveaux de PEA et d'autres NAE !<sup>1</sup>

Le PEA est l'assemblage d'un acide palmitique et d'éthanolamine. Mais attention, l'acide palmitique est un acide gras pro-inflammatoire.<sup>2</sup> Majorer les apports alimentaires en acide

palmitique (graisses animales et huile de palme sont les plus grandes sources) n'augmentera pas les taux de PEA dans l'organisme, mais ne fera que faciliter l'inflammation...

Des études sur des rats nourris avec de l'huile de palme riche en acide palmitique ont même montré que cela faisait chuter le taux de PEA dans le jéjunum (intestin grêle).<sup>3</sup> Donc on ne peut pas faire augmenter le PEA dans le corps en jouant sur les lipides consommés, et encore moins avec des apports augmentés en acide palmitique (huile de palme et graisses animales) !

## Y-a-t-il du PEA dans l'alimentation ?

Comme nous l'avons vu, le PEA a été découvert dans des aliments (jaunes d'œuf, arachide...). Mais également dans les graines de certaines variétés de légumineuses, telles que les pois et les haricots, ainsi que le café vert ou torréfié et le cacao. De nombreuses autres sources alimentaires de PEA ont été progressivement découvertes, comme, par exemple, les tomates, la luzerne, les pommes de terre, les carottes, les noix, la farine de blé, l'orge, le thon et les huiles végétales. De plus, des niveaux élevés de PEA ont également été trouvés dans le lait humain, bovin et d'autres espèces.

Voici des sources alimentaires de PEA par ordre décroissant :

Aliments	Taux de PEA en nanogrammes par gramme
Lécithine de soja	950 000
Soja	6 700
Café vert (selon la variété)	2 830
Cacahuètes	~7 770
Café torréfié	7 200
Cacahuètes	3 730
Luzerne	1 150

Aliments	Taux de PEA en nanogrammes par gramme
Farine de blé raffinée	~ 800
Farine de blé entier	~ 4
Orge perlé cru	~330
Noix	~25
Orge perlé grillé	~220
Mais	200
Brocoli	~130
Thon	~12
Poulet	~12
Carottes	~11
Œufs	~10
Tomate	100
Petits pois	100
Haricots	~90
Salade	~7
Bœuf	~6
Morue	~6
Chou-fleur	~5
Pois-chiches	~4
Anchois	~4
Amandes	~ 10
Raisins	~ 10
Orange	~ 10
Pommes	~8
Lentilles	~6
Pommes de terre	5
Lait de vache	0,25

Source : Gugliandolo *et al.* 2020<sup>4</sup>

Ces valeurs peuvent paraître impressionnantes, mais il s'agit de nanogrammes. Pour rappel un nanogramme c'est un milliardième de milligrammes, soit un milliardième de gramme ! En réalité un complément alimentaire peut apporter des milliers de fois plus que l'alimentation. Si les nutraceutiques à base de PEA sont si efficaces c'est justement parce que la dose apportée induit un effet « pharmacologique ».

## Peut-on agir différemment sur le système endocannabinoïde par l'alimentation ?

Il existe dans le règne végétal des substances dites cannabimimétiques, c'est-à-dire soit qui se lient (faiblement) aux récepteurs cannabinoïdes (CB1, CB2), soit qui diminuent les enzymes qui dégradent les NAE. Pour rappel les enzymes dégradant les endocannabinoïdes anadamide (AEA) et 2-arachidonoyl-glycérol (2-AG), sont respectivement l'hydrolase d'amide d'acide gras (FAAH) et la monoacylglycérol lipase (MAGL). Il y a aussi d'autres enzymes comme les  $\alpha$ - $\beta$  hydrolases-6 et 12 (ABHD6 et ABHD12).

Voici ces substances :

Substances	Sources alimentaires	Mécanismes d'action
$\beta$ -caryophyllène	Clou de girofle, romarin	Agoniste des récepteurs CB2
Di-indolylméthane (DIM)	Légumes crucifères (famille des choux)	Agoniste des récepteurs CB2
Falcarinol	Carottes, ginseng	Antagoniste des récepteurs CB1
Macamide	Maca	Inhibiteur de la recapture de l'AEA (en augmente le taux)

Substances	Sources alimentaires	Mécanismes d'action
Guinéensine	Poivre noir	Inhibiteur de la recapture de l'AEA (en augmente le taux)
Biochanine	Soja, luzerne, pois chiches, cacahuètes	Inhibiteur de la FAAH
Génistéine	Soja	Inhibiteur de la FAAH
Daidzéine	Soja	Inhibiteur de la FAAH
Kaempférol	Câpres, mûres, fraises	Inhibiteur de la FAAH
$\beta$ -amyrine	Répandu dans les légumes	Inhibiteur de la MAGL (et ABHD6 / ABHD12)
Acide oléanique	Olives, huile d'olive	Inhibiteur de l'ABHD12

Source : Gertsch, 2017<sup>5</sup>

## La supplémentation en PEA pour résultats probants

L'alimentation a peu d'impact sur les taux de PEA dans l'organisme. Certaines substances peuvent moduler le système endocannabinoïde, mais ces effets restent limités... La supplémentation en PEA exogène (mais bio-identique) est une solution très intéressante car elle permet des apports considérablement plus élevés.

### En résumé

*L'alimentation a peu d'impact sur les taux de PEA dans l'organisme. Prendre une supplémentation en PEA permet par contre de considérablement les élever.*

## Références

- 1 Hansen HS. Effect of diet on tissue levels of palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Feb 1 ;12(1):17-25.
- 2 Korbecki J, Bajdak-Rusinek K. The effect of palmitic acid on inflammatory response in macrophages : an overview of molecular mechanisms. *Inflamm Res*. 2019 Nov ;68(11):915-932.
- 3 Artmann A, Petersen G, Hellgren LI, Boberg J, Skonberg C, Nellemann C, Hansen SH, Hansen HS. Influence of dietary fatty acids on endocannabinoid and N-acylethanolamine levels in rat brain, liver and small intestine. *Biochim Biophys Acta*. 2008 Apr ;1781(4):200-12.
- 4 Gugliandolo E, Peritore AF, Piras C, Cuzzocrea S, Crupi R. Palmitoylethanolamide and Related ALIAmides: Prohomeostatic Lipid Compounds for Animal Health and Wellbeing. *Vet Sci*. 2020 Jun 16 ;7(2):78.
- 5 Gertsch J. Cannabimimetic phytochemicals in the diet - an evolutionary link to food selection and metabolic stress adaptation ? *Br J Pharmacol*. 2017 Jun ;174(11):1464-1483.



## LE DEVENIR DU PEA DANS L'ORGANISME



### **Booster ses niveaux de PEA grâce à la supplémentation**

Le PEA est une molécule déjà présente dans l'organisme. Contrairement à une plante qui apporte une molécule étrangère, la prise de PEA exogène amène un « bolus » sur les taux de PEA endogène.

Ainsi, suite à une dose de 300 mg de PEA micronisé chez l'homme, on note un doublement des niveaux sanguins de cette molécule 2 heures après l'administration, revenant à des niveaux normaux en 4 à 6 heures.<sup>1</sup>

### **Une assimilation et une rapidité d'action qui peut varier**

Il existe différents types de PEA sur le marché : simple, micronisé, ultra-micronisé, hydrodispersible... En fait le PEA est une molécule hautement lipophile. Elle aime le gras et ne se solubilise pas dans l'eau. Ceci est un frein à son absorption intestinale.

Il existe un PEA, le Levagen+™, rendu hydrodispersible (soluble dans l'eau) par une technologie particulière. Cela lui procure une bien meilleure absorption, avec une biodisponibilité

1,75 fois supérieure au simple PEA ! Ceci sera expliqué plus loin dans le livre.

La vitesse à laquelle il agit est bien sûr influencée. La concentration maximale de PEA a été observée 45 minutes après l'ingestion de Levagen+™.<sup>2</sup>

## **Le PEA agit au cœur des cellules**

La principale cible de l'action du PEA, le récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR- $\alpha$ ), est située au cœur des cellules et nécessite donc l'absorption intracellulaire du PEA une fois que le composé a atteint le tissu.

## **Son devenir dans l'organisme**

Pour être dégradé dans le corps, le PEA est hydrolysé enzymatiquement (scindé en deux) pour former de l'acide palmitique et de l'éthanolamine. La première démonstration en a été faite par Bachur et Udenfriend en 1966.<sup>3</sup>

La dégradation du PEA se produit par l'action de deux enzymes différentes : la première est sélective pour le PEA (elle lui est spécifique). Il s'agit de la NAAA (N-acylethanolamine acid amide hydrolase). La deuxième est la FAAH (hydrolase des amides d'acides gras). Celle-ci ne lui est pas spécifique, car elle peut dégrader le PEA, mais aussi d'autres molécules de la famille des NAE.

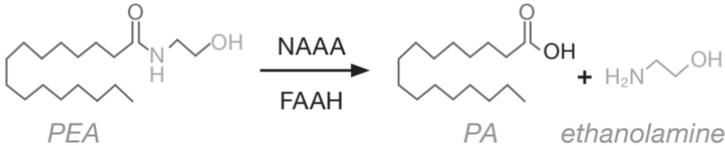
Dans les cellules, une fois que le PEA est détruit, l'acide palmitique est réintégré dans les phospholipides.

## **La supplémentation est-elle toxique ?**

La supplémentation en PEA augmente nettement les taux dans l'organisme. Dès lors se pose la question de la toxicité

de tels apports. En réalité les études ont montré que le PEA n'a aucune toxicité.<sup>4</sup>

L'excès de PEA se dégrade en acide palmitique et en éthanolamine :



*Figure 1 : hydrolyse du PEA  
en acide palmitique (PA) et éthanolamine*

Bien sûr prendre trop de PEA n'a aucun intérêt, mais cette supplémentation est sans danger

### En résumé

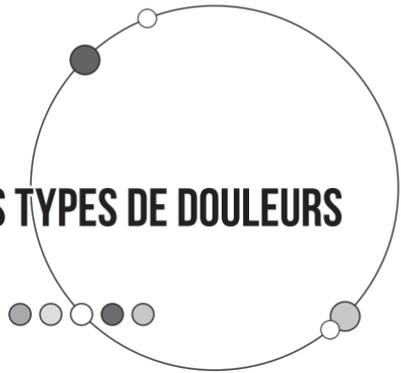
*Le PEA agit au cœur des cellules. Ses concentrations sont régulées puisqu'il est dégradé en acide palmitique et éthanolamine. La supplémentation ne présente aucune toxicité.*

## Références

- 1 Rankin L, Fowler CJ. The Basal Pharmacology of Palmitoylethanolamide. *Int J Mol Sci.* 2020 Oct 26;21(21):7942.
- 2 Briskey D, Mallard AR, Rao A. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpense®). *J Nutraceuticals Food Sci.* 2020 Vol.5 No.2 :3.
- 3 Bachur NR, Udenfriend S. Microsomal synthesis of fatty acid amides. *J Biol Chem.* 1966 Mar 25;241(6):1308-13.
- 4 Nestmann ER. Safety of micronized palmitoylethanolamide (microPEA): lack of toxicity and genotoxic potential. *Food Sci Nutr.* 2016 Jun 15;5(2):292-309.



## EFFICACE CONTRE TOUS TYPES DE DOULEURS



### **Le PEA étudié dans diverses affections douloureuses**

Dans la majorité des études le PEA est administré à des doses allant de 300 à 1 200 mg par jour, sur des durées variables (souvent 3 mois). Ce qui est remarquable c'est qu'il est efficace quel que soit la localisation de la douleur, qu'elle soit aiguë, chronique et même de type neuropathique.

Des chercheurs à Rome en Italie ont réalisé une étude observationnelle auprès de 610 patients souffrant de douleurs chroniques, parmi lesquels 331 souffraient de douleurs sciatiques, d'autres de douleurs arthritiques, de névralgies post-zostériennes (après un zona), de neuropathies diabétiques, de douleurs après échec d'une opération du dos, de douleurs cancéreuses, et d'états douloureux mixtes.<sup>1</sup> Le score moyen à l'échelle visuelle analogique (EVA) était de 6,5 sur 10 au départ. Les patients ont reçu 600 mg de PEA deux fois par jour pendant 3 semaines suivi d'une dose quotidienne unique pendant 4 semaines. Le PEA a été ajouté aux antalgiques déjà prescrits, ou bien pris seul. Le PEA a diminué la douleur moyenne sur l'EVA de 6,4 à 2,5 chez les patients ayant terminé l'étude. Chez les patients sans analgésiques concomitants, le PEA était tout aussi efficace pour réduire la douleur chronique. Aucun effet

secondaire pertinent ni aucune interaction médicamenteuse n'ont été observés.

Bien qu'il soit nécessaire d'avoir encore des études à la méthodologie irréprochable, des méta-analyses (synthèses de différentes études) concluent que le PEA peut être un traitement utile contre la douleur et pourrait représenter une nouvelle stratégie thérapeutique passionnante pour gérer la douleur chronique et neuropathique associée à la neuro-inflammation.<sup>2 3</sup>

## **Une efficacité supérieure à l'ibuprofène**

Une étude clinique randomisée a été réalisée pour comparer l'effet du PEA à celui de l'ibuprofène, un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS), sur le soulagement de la douleur dans l'arthrose ou l'arthralgie de l'articulation de la mâchoire.<sup>4</sup>

Les patients ont été répartis au hasard en deux groupes : le premier a reçu du PEA à raison de 300 mg le matin et 600 mg le soir pendant 7 jours, puis 300 mg deux fois par jour pendant 7 jours supplémentaires. L'autre groupe a reçu de l'ibuprofène à la dose de 600 mg trois fois par jour pendant 2 semaines. Il est important de noter que pour l'ibuprofène il s'agit de la dose maximale inscrite à la pharmacopée (2 400 mg) et le double de la dose usuelle (1 200 mg). Malgré ceci, après 2 semaines, la diminution de la douleur et l'ouverture maximale de la bouche étaient plus importantes dans le groupe PEA !

Une autre étude a comparé le PEA Levagen+™ à l'ibuprofène sur les maux de tête.<sup>5</sup> Le PEA les a réduits à des niveaux équivalents à l'ibuprofène, mais il a pu résoudre les maux de tête sévères plus rapidement que ce dernier.

## Pour diminuer les symptômes dans l'arthrose

L'activité anti-arthrosique du PEA déjà a été démontrée dans une étude animale.<sup>6</sup> Chez l'humain il a aussi été testé : une étude contrôlée randomisée en double aveugle a été menée pour démontrer l'efficacité du PEA Levagen™ sur les symptômes d'arthrose du genou, avec des doses de 300 mg ou 600 mg de PEA, ou un placebo.<sup>7</sup>

Les doses de 600 mg et de 300 mg se sont avérées être statistiquement significatives (par rapport au placebo) sur :

- Le score total WOMAC (index de sévérité symptomatique de l'arthrose des membres inférieurs) ;
- la douleur ;
- la rigidité ;
- la fonction articulaire ;
- l'anxiété.

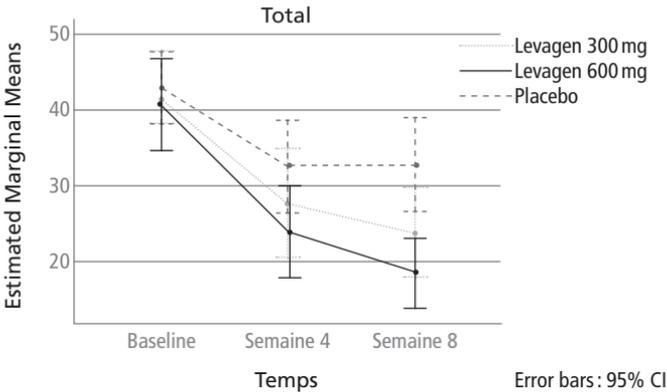


Figure 1 : score WOMAC total selon les groupes

## **Complémentaires aux traitements médicamenteux dans les lombalgies chroniques**

Une étude pilote a évalué l'efficacité du PEA ultramicronisé en complément ou non au tapentadol (un antalgique opiacé) chez des patients souffrant de lombalgie chronique.<sup>8</sup> Les résultats ont démontré que l'ajout de PEA conduisait à une réduction significativement plus élevée de l'intensité de la douleur que le médicament seul.

## **Une action cellulaire non neuronale pour lutter contre les douleurs neuropathiques**

Une étude animale a pu montrer comment le PEA agit par une modulation cellulaire non neuronale dans les douleurs neuropathiques.<sup>9</sup> Les souris ont été soumises à une blessure par constriction chronique du nerf et traitées avec du PEA. Les données montrent que 3 jours après la lésion nerveuse, il y a un recrutement des mastocytes (globules blancs pouvant libérer divers médiateurs chimiques comme la sérotonine, l'histamine...) dont l'activation n'était pas encore prononcée. En revanche, 8 jours plus tard, il n'y a pas d'augmentation supplémentaire du nombre de mastocytes, mais plutôt une activation marquée de ces cellules. Une régulation à la hausse de la microglie activée (défense immunitaire du système nerveux) a été trouvée dans la moelle épinière de souris souffrant de douleur neuropathique. Le PEA a retardé le recrutement des mastocytes, protégé les mastocytes contre la dégranulation (donc de la libération de molécules agressives) et aboli l'augmentation du facteur de croissance nerveuse dans le nerf sciatique, préservant le nerf de la dégénérescence, tout en réduisant l'activation de la microglie dans la moelle épinière. D'après les auteurs

de l'étude, ces découvertes soutiennent l'idée que les cellules non neuronales peuvent être une cible pharmacologique pour traiter la douleur neuropathique puisque les médicaments neuronaux directs actuels (gabapentine, prégabaline) ne sont toujours pas satisfaisants.

## En cas d'échec de la chirurgie du dos

Une étude observationnelle a été conçue pour évaluer l'efficacité de l'administration de PEA ultramicronisé dans la prise en charge des patients résistants à la douleur affectés par le syndrome d'échec de la chirurgie du dos.<sup>10</sup> Au total, 35 patients ont été traités par tapentadol et prégabaline. Un mois après le début de ce traitement standard, le PEA a été ajouté pendant les deux mois suivants (1 200 mg par jour le premier mois puis 600 mg par jour le deuxième mois). Après le premier mois avec le traitement standard seul, le score à l'EVA a diminué significativement, mais l'ajout de PEA a entraîné une diminution supplémentaire et significative de l'intensité de la douleur, sans montrer d'effets secondaires.

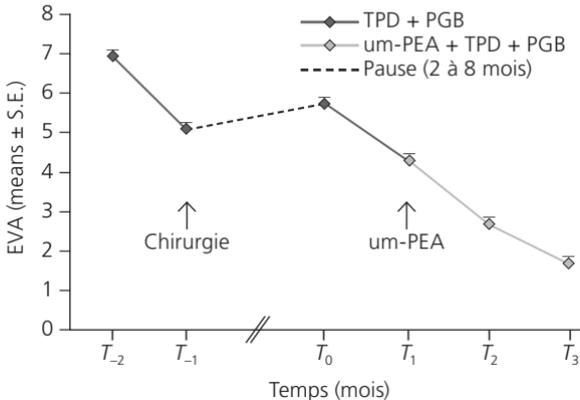


Figure 2 : score EVA avec ajout de tapentadol (TPD) et prégabaline (PGB), puis PEA ultramicronisé (um-PEA)

## **Enfin une solution contre les douleurs sciatiques**

Le PEA est performant dans la lutte contre les douleurs de compression nerveuse, comme la sciatique (et le syndrome du canal carpien, nous le verrons plus loin). L'efficacité du PEA pour ce type de douleur a été démontrée dans différents essais cliniques.<sup>11</sup>

A titre d'exemple une étude sur 81 patients lombalgiques neuropathiques a comparé les effets du PEA ajouté à des médicaments standard (prégabaline, gabapentine, amitriptyline, duloxétine) à ces médicaments pris seuls.<sup>12</sup> Pendant les 21 premiers jours, le groupe PEA a reçu 600 mg de PEA deux fois par jour, puis une fois par jour par la suite. A la fin de l'étude, après 51 jours de traitement, les patients traités au PEA + médicaments avaient moins de douleur par rapport aux patients recevant uniquement les médicaments.

## **Une synergie avec l'acétyl-L-carnitine**

L'acétyl-L-carnitine peut avoir un effet synergique avec le PEA sur les douleurs neuropathiques. Cette substance est en effet utilisée pour régénérer les nerfs lésés. Des chercheurs de Turin en Italie ont comparé les effets de l'acétyl-L-carnitine seule ou en association au PEA, chez des patients souffrant de douleurs sciatiques, du syndrome du canal carpien et de neuropathie périphérique des membres inférieurs. Les patients traités par la combinaison ont eu une amélioration significative de la douleur par rapport aux patients traités par l'acétyl-L-carnitine seule.<sup>13</sup>

## Efficace contre les neuropathies diabétiques

L'hyperglycémie chronique provoquée par le diabète peut induire une atteinte des nerfs nommée neuropathie diabétique, engendrant divers symptômes.

Du PEA, à hauteur de 300 mg deux fois par jour, a été administré à 30 patients diabétiques souffrant de neuropathie diabétique douloureuse.<sup>14</sup> Diverses mesures ont été faites avant, puis à 30 et 60 jours après le début de l'intervention. Il y a eu une réduction très significative de l'intensité de la douleur et des symptômes associés évalués par l'instrument de dépistage de la neuropathie du Michigan, le score total des symptômes et l'inventaire des symptômes de la douleur neuropathique. D'après les chercheurs ces résultats suggèrent que le PEA pourrait être considéré comme un nouveau traitement prometteur et bien toléré pour la symptomatologie ressentie par les patients diabétiques souffrant de neuropathie périphérique.

Une autre étude a démontré que du PEA Levagen+™ (600 mg par jour) réduisait les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques, tout en améliorant l'humeur et le sommeil.<sup>15</sup> Dans cet essai clinique un autre paramètre très important s'est amélioré : l'inflammation. En effet la protéine C-réactive (ou CRP, marqueur de l'inflammation) et la cytokine inflammatoire IL-6 ont tous deux diminué significativement !

## Une aide dans le syndrome du canal carpien

Le syndrome du canal carpien est une pathologie dans laquelle le nerf médian est comprimé, entraînant des fourmillements, des douleurs et une perte de force dans le poignet.

Des patients présentant un syndrome du canal carpien modéré ont été recrutés et du PEA (600 mg ou 1 200 mg par jour) leur a été administré pendant 30 jours.<sup>16</sup> Un deuxième groupe n'a pas reçu de traitement pour servir de témoin. La prise de PEA a significativement amélioré les résultats de l'électromyogramme. La présence des signes de Tinel (qui consiste à percuter le poignet, déclenchant des paresthésies qui remontent dans le bras et irradient vers les doigts) et les symptômes d'inconfort ont également été réduits. L'effet du PEA était dose-dépendant (plus la dose était forte plus c'était efficace).

Une autre étude chez des diabétiques a montré qu'une dose de 1 200 mg de PEA par jour permet une excellente amélioration des paramètres cliniques et électrophysiologiques.<sup>17</sup> Ces résultats n'avaient pas été démontrés dans un autre essai à 600 mg par jour.<sup>18</sup> Il faut probablement des doses importantes (1 200 mg / jour) dans cette affection.

## Un traitement de fond contre les migraines

Une étude pilote avec un total de 20 patients dont 8 hommes (33 à 56 ans) et 12 femmes (19 à 61 ans) atteints de migraine avec aura, a évalué l'efficacité et l'innocuité du PEA ultrami-cronisé (1200 mg par jour) en association avec des anti-inflammatoires de type AINS (à la demande) pendant 90 jours.<sup>19</sup> Les patients ont été réévalués à 30, 60 et 90 jours après le début du traitement. Il y a eu un soulagement de la douleur statistiquement significatif, particulièrement évident à 60 jours. Bien sûr dans cette étude il n'y a pas d'élément de comparaison, mais les chercheurs ont conclu que le PEA présente à la fois une bonne efficacité et une innocuité, ce qui fait de ce composé un outil thérapeutique dans la gestion de la douleur migraineuse.

Une autre étude pilote a été réalisée sur 70 enfants (âge moyen de 10 ans) ayant un diagnostic de migraine sans aura.<sup>20</sup> Ils ont reçu du PEA ultramicronisé (600 mg par jour) pendant 3 mois. La fréquence mensuelle des maux de tête a été réduite de plus de 50 % chez presque deux tiers des patients. L'intensité moyenne des crises et le pourcentage de patients ayant des crises sévères a diminué après traitement. Là non plus il n'y a pas eu de groupe témoin pour le contrôle, mais les résultats sont très encourageants.

### En résumé

*Le PEA est efficace sur tous types de douleurs, y compris neuropathiques. Il peut être pris seul ou en combinaison avec les médicaments par antalgiques et/ou AINS (ou autres médicaments). Il ne présente pas d'interaction médicamenteuse.*

## Références

- 1 Gatti A, Lazzari M, Gianfelice V, Di Paolo A, Sabato E, Sabato AF. Palmitoylethanolamide in the treatment of chronic pain caused by different etiopathogenesis. *Pain Med.* 2012 Sep;13(9):1121-30.
- 2 Artukoglu BB, Beyer C, Zuloff-Shani A, Brener E, Bloch MH. Efficacy of Palmitoylethanolamide for Pain: A Meta-Analysis. *Pain Physician.* 2017 Jul;20(5):353-362.
- 3 Paladini A, Fusco M, Cenacchi T, Schievano C, Piroli A, Varrassi G. Palmitoylethanolamide, a Special Food for Medical Purposes, in the Treatment of Chronic Pain: A Pooled Data Meta-analysis. *Pain Physician.* 2016 Feb;19(2):11-24.
- 4 Marini I, Bartolucci ML, Bortolotti F, Gatto MR, Bonetti GA. Palmitoylethanolamide versus a nonsteroidal anti-inflammatory drug in the treatment of temporomandibular joint inflammatory pain. *J Orofac Pain.* 2012 Spring;26(2):99-104.
- 5 Briskey D, Ebel P, Steels E, Subah S, Bogoda N, Rao A. Efficacy of Palmitoylethanolamide (Levagen+TM) Compared to Ibuprofen for Reducing Headache Pain Severity and Duration in Healthy Adults: A Double-Blind, Parallel, Randomized Clinical Trial. *Food and Nutrition Sciences.* 2022 Jul;13, 690-701.
- 6 Jung JI, Lee HS, Jeon YE, Kim SM, Hong SH, Moon JM, Lim CY, Kim YH, Kim EJ. Anti-inflammatory activity of palmitoylethanolamide ameliorates osteoarthritis induced by monosodium iodoacetate in Sprague-Dawley rats. *Inflammopharmacology.* 2021 Oct;29(5):1475-1486.
- 7 Steels E, Venkatesh R, Steels E, Vitetta G, Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology.* 2019 Jun;27(3):475-485.
- 8 Passavanti MB, Fiore M, Sansone P, Aurilio C, Pota V, Barbarisi M, Fierro D, Pace MC. The beneficial use of ultramicronized palmitoylethanolamide as add-on therapy to Tapentadol in the treatment of low back pain: A pilot study comparing prospective and retrospective observational arms. *BMC Anesthesiol.* 2017 Dec;17:171.
- 9 Bettoni I, Comelli F, Colombo A, Bonfanti P, Costa B. Non-neuronal cell modulation relieves neuropathic pain: efficacy of the endogenous lipid palmitoylethanolamide. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2013 Feb 1;12(1):34-44.
- 10 Paladini A, Varrassi G, Bentivegna G, Carletti S, Piroli A, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in the Treatment of Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Res. Treat.* 2017, 2017, 1486010.

- 11 Keppel Hesselink JM, Kopsky DJ. Palmitoylethanolamide, a neutraceutical, in nerve compression syndromes: efficacy and safety in sciatic pain and carpal tunnel syndrome. *J Pain Res.* 2015 Oct 23;8:729-34.
- 12 Palomba RA, Adiletta S, Candiello A, Penimpepe M, Bonaccia P, De Martino CJ. A. Multimodal analgesia for chronic pain: rationale and future directions; 33rd National Congress of the Italian Association for the Study of Pain; Florence, Italy. 2010
- 13 Parisi S, Ditto MC, Borrelli R, Fusaro E. Efficacy of a fixed combination of palmitoylethanolamide and acetyl-L-carnitine (PEA+ALC FC) in the treatment of neuropathies secondary to rheumatic diseases. *Minerva Med.* 2021 Aug;112(4):492-499.
- 14 Schifilliti C, Cucinotta L, Fedele V, Ingegnosi C, Luca S, Leotta C. Micronized palmitoylethanolamide reduces the symptoms of neuropathic pain in diabetic patients. *Pain Res Treat.* 2014;2014:849623.
- 15 Pickering E, Steels EL, Steadman KJ, Rao A, Vitetta L. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. *Inflammopharmacology.* 2022 Sep 4.
- 16 Conigliaro R, Drago V, Foster PS, Schievano C, Di Marzo V. Use of palmitoylethanolamide in the entrapment neuropathy of the median in the wrist. *Minerva Med.* 2011 Apr;102(2):141-7.
- 17 Assini A, Laricchia D, Pizzo R, *et al.* The carpal tunnel syndrome in diabetes: clinical and electrophysiological improvement after treatment with palmitoylethanolamide. *Eur J Neurol.* 2010;17(S3):295.
- 18 Faig-Martí J, Martínez-Catassús A. Use of palmitoylethanolamide in carpal tunnel syndrome: a prospective randomized study. *J Orthop Traumatol.* 2017 Dec;18(4):451-455.
- 19 Chirchiglia D, Cione E, Caroleo MC, Wang M, Di Mizio G, Faedda N, Giacolini T, Siviglia S, Guidetti V, Gallelli L. Effects of Add-On Ultramicronized N-Palmitol Ethanol Amide in Patients Suffering of Migraine With Aura: A Pilot Study. *Front Neurol.* 2018 Aug 17;9:674.
- 20 Papetti L, Sforza G, Tullo G, Alaimo di Loro P, Moavero R, Ursitti F, Ferilli MAN, Tarantino S, Vigevaro F, Valeriani M. Tolerability of Palmitoylethanolamide in a Pediatric Population Suffering from Migraine: A Pilot Study. *Pain Res Manag.* 2020 Apr 24;2020:3938640.





## CHAPITRE 6



La fibromyalgie, ou syndrome fibromyalgique, est une affection chronique dans laquelle des douleurs diffuses et persistantes sont présentes. D'autres symptômes peuvent être associés aux douleurs, tels qu'une fatigue intense, des troubles cognitifs et un sommeil non réparateur par exemple.

Tous ces symptômes impactent fortement la vie quotidienne. Malheureusement certains médicaments, bien qu'utiles contre les douleurs, présentent des effets secondaires et peuvent majorer la fatigue ressentie, d'où la recherche d'autres thérapeutiques. Le PEA a justement été étudié dans cette affection.

### **Diminution des douleurs et amélioration de la qualité de vie**

Dans une étude observationnelle rétrospective, des chercheurs italiens ont analysé les données concernant 407 patients fibromyalgiques qui, entre 2013 et 2016, se sont vu prescrire par des comprimés de palmitoylethanolamide ultramicrosés (600 mg), quel que soit le traitement médicamenteux concomitant.<sup>1</sup>

Sur ces 407 patients 151 avaient abandonné le traitement par PEA. Mais chez les 359 restants les résultats ont été positifs :

- ◎ Diminution de la douleur à l'échelle visuelle analogique (EVA): - 30 % !
- ◎ Evolution dans le temps du score du *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) statistiquement significative : -28 %.

## Le PEA en combinaison avec la duloxétine et la prégabaline

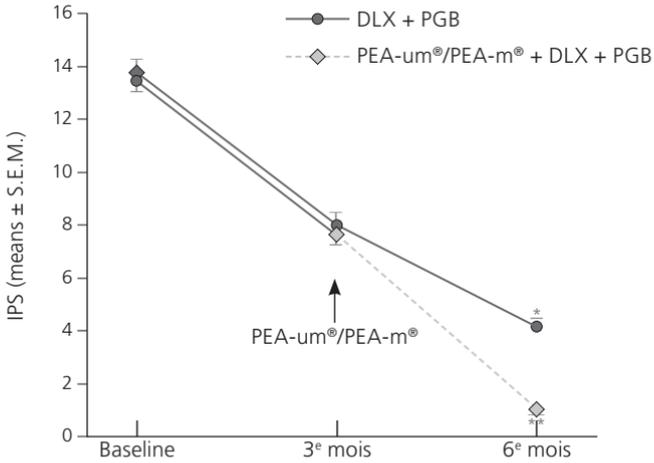
Au-delà des antalgiques et anti-inflammatoires classiques, d'autres médicaments sont souvent prescrits aux personnes atteintes de fibromyalgies. C'est le cas des antidépresseurs (ex: duloxétine) et des antiépileptiques (ex: prégabaline), notamment pour le traitement des douleurs neuropathiques.

L'efficacité du PEA a été évaluée en combinaison avec ces deux médicaments.<sup>2</sup>

Un total de 80 patients a été observé en deux étapes :

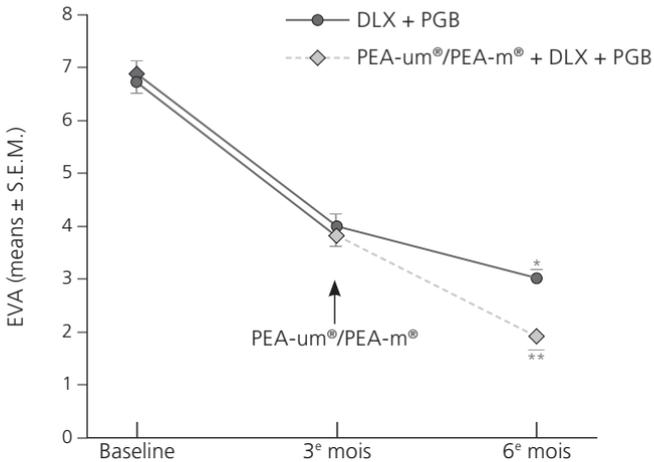
- ◎ La première était une étude sur 45 patients ayant reçu de la duloxétine et de la prégabaline précédemment pendant 6 mois (étude observationnelle rétrospective) ;
- ◎ La deuxième étape était une nouvelle étude, avec 35 patients (observationnelle prospective). Les patients ont pris les mêmes médicaments, à la même posologie, mais ont reçu également du PEA ultramicronisé (600 mg 2 fois par jour, 1 mois) puis du PEA micronisé (300 mg 2 fois par jour, pendant 2 mois).

Les points sensibles positifs (18 points douloureux) et l'intensité de la douleur ont été évalués au départ et après 3 et 6 mois dans les deux études. Des analyses statistiques ont été utilisées pour comparer les données au sein des deux études et entre elles. Les points sensibles positifs et l'intensité de la douleur ont diminué avec les traitements médicamenteux, mais d'avantage avec l'introduction du PEA :



**Figure 1 : Réduction du nombre de points sensibles positifs**

(DLX : duloxétine ; PGB : prégabaline ; PEA-um : PEA ultramicronisé ; PEA-m : PEA micronisé)



**Figure 2 : Réduction de l'intensité de la douleur évaluée par EVA**

## En résumé

*Dans la fibromyalgie le PEA constitue une thérapeutique complémentaire et efficace, en plus des traitements pharmacologiques.*

## Références

- 1 Schweiger V, Martini A, Bellamoli P, Donadello K, Schievano C, Balzo GD, Sarzi-Puttini P, Parolini M, Polati E. Ultramiconized Palmitoylethanolamide (um-PEA) as Add-on Treatment in Fibromyalgia Syndrome (FMS): Retrospective Observational Study on 407 Patients. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019;18(4):326-333.
- 2 Del Giorno R, Skaper S, Paladini A, Varrassi G, Coaccioli S. Palmitoylethanolamide in Fibromyalgia: Results from Prospective and Retrospective Observational Studies. Pain Ther. 2015 Dec;4(2):169-78.





## ENDOMÉTRIOSE ET AUTRES AFFECTIONS GYNÉCOLOGIQUES

### Une aide précieuse en cas d'endométriose

L'endométriose est une maladie qui concerne plus d'une femme sur dix. Elle est caractérisée par une inflammation systémique et la présence d'un tissu ressemblant à l'endomètre, en dehors de l'utérus. Environ 70 % de ces femmes souffrent de fortes douleurs, qui peuvent être très invalidantes.

L'efficacité du PEA a été évaluée dans plusieurs études, dans le cadre de l'amélioration des douleurs et de la qualité de vie chez des femmes atteintes d'endométriose.

### Moins de consommation d'antalgiques

Une toute petite étude (4 patientes) a évalué la prise de 400 mg de PEA associé à 40 mg de polydatine (un précurseur du resvératrol), deux fois par jour pendant 3 mois, chez des femmes atteintes d'endométriose.<sup>1</sup>

Les patientes ont ressenti un soulagement de la douleur dès 30 jours du protocole. De plus, il a été observé une réduction de la consommation de médicaments antalgiques habituellement utilisés chez tous les participantes. Par ailleurs certaines lésions endométriosiques semblaient être améliorées à l'imagerie.

## **Moins d'anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Le même protocole a été réutilisé, cette fois-ci sur 24 patientes et d'avantages d'évaluations par divers questionnaires.<sup>2</sup>

Des résultats statistiquement significatifs ont été trouvés en ce qui concerne la douleur pelvienne, la dysménorrhée et la dyspareunie (douleurs pendant les rapports sexuels) par rapport à l'évaluation initiale des patientes. Une diminution de la prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) a également été observée.

## **Réduction des dysménorrhées et dyspareunies**

Dans un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle en groupes parallèles, 61 patientes soumises à une chirurgie conservatrice de première intention par laparoscopie, ont été réparties en 3 groupes, recevant : soit PEA 400 mg + polydatine 40 mg deux fois par jour pendant 3 mois, soit un placebo, soit une cure unique de 200 mg de célécoxib (AINS) deux fois par jour pendant 7 jours consécutifs.<sup>3</sup>

Une diminution marquée des douleurs de règles, de la dyspareunie (douleurs pendant les rapports sexuels) et des douleurs pelviennes (bas ventre) a été observée dans tous les groupes. Bien que l'AINS ait entraîné la diminution des douleurs pelviennes la plus importante, l'association PEA + polydatine s'est avérée plus efficace que le placebo.

## Amélioration des symptômes douloureux et de la qualité de vie

Une étude a évalué l'efficacité du PEA ultra-micronisé et de l'association PEA + polydatine dans la gestion des douleurs pelviennes chroniques (liées à l'endométriose) chez des patientes désirant une grossesse.<sup>4</sup>

Les patientes ont été traitées par du PEA ultra-micronisés deux fois par jour pendant 10 jours suivi de de l'association PEA + polydatine deux fois par jour pendant 80 jours. À la fin du traitement, tous les patients ont montré une amélioration significative des douleurs pelviennes chroniques, de la dyspareunie profonde, de la dysménorrhée, de la dyschésie (gêne à la défécation), ainsi que de la qualité de vie et du bien-être psychologique.

## Un protocole autour des règles

Une autre étude au sujet des douleurs de règles, hors endométriose, est aussi intéressante : 220 jeunes femmes âgées de 16 à 24 ans qui présentaient une dysménorrhée primaire ont été incluses. Dans un suivi randomisé 110 ont pris l'association PEA + polydatine et 110 un placebo, une fois par jour, 10 jours par cycle de J24 à J5 du cycle suivant (5 jours avant les règles et les 5 jours de règles).<sup>5</sup>

Une amélioration de la douleur pelvienne a été observée dans 98,18 % des cas dans le groupe PEA contre 56,36 % dans le groupe placebo.

## Myrrhe et acide alpha-lipoïque, des associations intéressantes

L'acide alpha-lipoïque a montré, dans différents essais cliniques, sa capacité à soulager les douleurs neuropathiques. La myrrhe

est une gomme-résine aromatique produite par l'arbre à myrrhe (*Commiphora myrrha*). Elle possède des propriétés antalgiques et anti-inflammatoires.<sup>6</sup> Ces deux éléments peuvent se retrouver dans des formulations nutraceutiques en combinaison avec le PEA.

Une étude multicentrique a recruté 60 femmes (réparties dans trois centres: Sienne, Bologne et Udine en Italie) âgées de 20 à 39 ans souffrant d'endométriose ovarienne et de douleurs pelviennes chroniques.<sup>7</sup> Toutes les femmes ont pris un nutraceutique apportant 800 mg d'acide alpha-lipoïque, 600 mg de PEA et 200 mg de myrrhe par jour, pendant 6 mois. Les résultats ont montré une réduction significative des symptômes douloureux en ce qui concerne la dyspareunie, la dysménorrhée et les douleurs pelviennes chroniques, bien qu'il n'y ait pas eu de changement dans le diamètre moyen des kystes d'endométriose.

L'efficacité de cette association de trois principes actifs a aussi été révélée dans des rapports de cas de patientes.<sup>8</sup> Le traitement nutraceutique à base de PEA, acide alpha-lipoïque et myrrhe permet une réduction ou un arrêt de l'utilisation des médicaments antineuropathiques (gabapentine, prégabaline et amitriptyline), qui peuvent être mal tolérés.

Une autre étude avec des doses moindres (300 mg de PEA et 300 mg d'acide alpha-lipoïque) avait montré des résultats moins impressionnants, mais tout de même significatifs et progressifs à partir du sixième mois de traitement.<sup>9</sup>

## Néuralgie pudendale

La néuralgie pudendale est définie par des douleurs du périnée, aggravées par la position assise et qui sont liées à la compression du nerf pudendal. Les médicaments classiquement utilisés pour ce type de douleur neuropathique (antidépresseurs et

antiépileptiques) ne sont pas toujours efficaces et ont des effets secondaires. Des personnes traitées au PEA ont pu avoir une amélioration de leurs douleurs et de leur qualité de vie.<sup>10 11</sup>

## Vestibulodynie

Il s'agit d'une hypersensibilité douloureuse de la vulve, avec des douleurs tenaces et persistantes, provoquées ou spontanées.

Une étude sur 20 femmes atteintes de vestibulodynie a testé une association de PEA (400 mg) et de polydatine, ou un placebo, deux fois par jour pendant 60 jours.<sup>12</sup> Toutes les patientes ont bénéficié d'une électrostimulation TENS dans le cadre d'un protocole auto-administré à domicile. Les deux groupes se sont améliorés, mais la thérapie était plus efficace lorsque le PEA était inclus, notamment dans les cas d'apparition plus récente de la maladie, par rapport au groupe placebo.

### En résumé

*Le PEA peut être une aide dans les douleurs pelviennes (douleurs avant et pendant les règles, ou pendant les rapports sexuels), avec ou sans endométriose, et les douleurs à l'appareil génital.*

## Références

- 1 Indraccolo U, Barbieri F. Effect of palmitoylethanolamide-polydatin combination on chronic pelvic pain associated with endometriosis: preliminary observations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2010 May;150(1):76-9.
- 2 Lo Monte G, Soave I, Marci R. Administration of micronized palmitoylethanolamide (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain in women affected by endometriosis: preliminary results. *Minerva Ginecol.* 2013 Aug;65(4):453-63.
- 3 Cobellis L, Castaldi MA, Giordano V, Trabucco E, De Franciscis P, Torella M, Colacurci N. Effectiveness of the association micronized N-Palmitoylethanolamine (PEA)-transpolydatin in the treatment of chronic pelvic pain related to endometriosis after laparoscopic assessment: a pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Sep;158(1):82-6.
- 4 Stochino Loi E, Pontis A, Cofelice V, Pirarba S, Fais MF, Daniilidis A, Melis I, Paoletti AM, Angioni S. Effect of ultramicronized-palmitoylethanolamide and co-micronized palmitoylethanolamide/polydatin on chronic pelvic pain and quality of life in endometriosis patients: An open-label pilot study. *Int. J. Women's Health* 2019; 11 :443–449.
- 5 Tartaglia E, Armentano M, Giugliano B, Sena T, Giuliano P, Loffredo C, Mastrantonio P. Effectiveness of the Association N-Palmitoylethanolamine and Transpolydatin in the Treatment of Primary Dysmenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2015 Dec;28(6):447-50.
- 6 Su S, Wang T, Duan JA, Zhou W, Hua YQ, Tang YP, Yu L, Qian DW. Anti-inflammatory and analgesic activity of different extracts of *Commiphora myrrha*. *J Ethnopharmacol.* 2011 Mar 24;134(2):251-8.
- 7 De Leo V, Cagnacci A, Cappelli V, Biasioli A, Leonardi D, Seracchioli R. Role of a natural integrator based on lipoic acid, palmitoylethanolamide and myrrh in the treatment of chronic pelvic pain and endometriosis. *Minerva Ginecol.* 2019 Jun;71(3):191-195.
- 8 Nohales Alfonso F. Experience with nutraceutical supplements in the treatment of pelvic pain in gynaecology: case reports. *Drugs Context.* 2022 Jan 12;11 :2021-10-8.
- 9 Caruso S, Iraci Sareri M, Casella E, Ventura B, Fava V, Cianci A. Chronic pelvic pain, quality of life and sexual health of women treated with palmitoylethanolamide and  $\alpha$ -lipoic acid. *Minerva Ginecol.* 2015 Oct;67(5):413-9.
- 10 Calabrò RS, Gervasi G, Marino S, Mondo PN, Bramanti P. Misdiagnosed chronic pelvic pain: pudendal neuralgia responding to a novel use of palmitoylethanolamide. *Pain Med.* 2010 May;11(5):781-4.

- 11 Beerten SG, Calabrò RS. Pudendal Neuralgia: The Need for a Holistic Approach-Lessons From a Case Report. *Innov Clin Neurosci*. 2021 Apr-Jun;18(4-6):8-10.
- 12 Murina F, Graziottin A, Felice R, Radici G, Tognocchi C. Vestibulodynia: synergy between palmitoylethanolamide + transpodydatin and transcutaneous electrical nerve stimulation. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(2):111-6.







## Système endocannabinoïde et vessie

Des études ont montré des liens étroits entre le système endocannabinoïde et la fonction vésicale dans des conditions normales et pathologiques.<sup>1</sup> Des modulations du système endocannabinoïde se sont avérées bénéfiques dans les maladies urinaires, y compris les symptômes des voies urinaires inférieures, dans les syndromes de la vessie douloureuse et de la vessie hyperactive.<sup>2</sup>

## Enfin une solution pour la cystite interstitielle

La cystite interstitielle est une inflammation de la vessie sans cause infectieuse (sans prolifération bactérienne). Elle produit une douleur au-dessus de la vessie, dans le bassin ou dans la partie inférieure de l'abdomen et provoque une pollakiurie, c'est-à-dire une nécessité fréquente et impérieuse d'uriner.

Une étude préclinique (sur des rats) avait montré des effets bénéfiques sur la vessie dans un modèle de cystite interstitielle induite.<sup>3</sup>

Une étude pilote, ouverte et bicentrique (deux centres en Italie) a été menée auprès de 32 patients atteints de cystite

interstitielle ou syndrome de douleur vésicale (réfractaires aux thérapies conventionnelles), afin d'évaluer l'efficacité d'un produit à base de PEA micronisé et de polydatine sur la douleur pelvienne chronique et la sévérité d'autres symptômes.<sup>4</sup> Une réduction progressive de l'intensité de la douleur a été observée pendant le traitement avec le PEA. Il y a aussi eu une réduction significative au fil du temps de la fréquence urinaire évaluée avec le journal mictionnel.

## Le PEA protège les reins

Le PEA est un agent anti-inflammatoire et anti-fibrotique, respectueux des reins, avec un profil d'innocuité bien documenté, qui peut représenter un candidat potentiel dans le traitement de l'insuffisance rénale chronique (causée par le diabète et l'hypertension par exemple).

De nombreuses études animales ont montré que le PEA protège efficacement les reins.<sup>5 6 7 8</sup> Les mécanismes sont nombreux comme notamment une baisse de l'inflammation rénale, du stress oxydatif et du stress nitrosatif. NF-kappaB et l'apoptose sont inhibés, les enzymes ASAT et gamma-GT sont diminuées, ainsi que la créatinine. L'expression de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est réduite, ce qui implique une diminution de la synthèse de l'angiotensine II, donc moins d'hypertension artérielle (et indirectement moins de stress pour les reins).

C'est là tout l'intérêt du PEA. Alors que les anti-inflammatoires classiques (AINS) sont particulièrement toxiques pour les reins, le PEA ne l'est pas et semble au contraire être protecteur pour les reins.<sup>9 10</sup>

## Hyperplasie bénigne de la prostate : réduction du volume et modulation hormonale

Pour rappel l'hyperplasie bénigne de la prostate (HBP) est l'augmentation de la taille de la prostate causée par une prolifération (hyperplasie) des cellules dans la prostate. Des causes hormonales sont impliquées, notamment la dihydrotestostérone. La prostate « gonflée » obstrue le flux urinaire. Les hommes qui souffrent de HPB peuvent rencontrer des difficultés à déclencher la miction, laquelle peut également être ressentie comme incomplète. Étant donné que la vessie ne se vide pas entièrement, cela fait uriner plus fréquemment, souvent au cours de la nuit.

Une étude animale sur a évalué l'effet du PEA (associé à la polydatine) sur un modèle d'HBP induit sur des rats avec de la testostérone.<sup>11</sup> Les résultats ont montré que le PEA était capable de diminuer le poids de la prostate et la production de dihydrotestostérone. D'après les auteurs ces effets étaient très probablement corrélés aux effets anti-inflammatoires du PEA.

Une autre étude, sur des rats à qui une HBP a été induite expérimentalement par des injections de testostérone, a testé les effets du PEA ultra-micronisé en association avec de la baicaléine, un flavonoïde issu de la scutellaire (plante de la médecine chinoise).<sup>12</sup> Il a de nouveau été noté une diminution du poids de la prostate et de la production de dihydrostérone (par une diminution de l'enzyme 5- $\alpha$ -réductase), ainsi qu'une modulation des voies de l'inflammatoires et du stress oxydatif.

## Plus efficace dans la prostatite que le palmier nain de Floride

La prostatite chronique, ou le syndrome douloureux pelvien chronique, est un trouble courant caractérisé par des douleurs pelviennes ou la présence de symptômes gênants (ou les deux) lorsque les hommes urinent.

Une étude a évalué les effets du *Serenoa repens* (palmier nain de Floride) à hauteur de 320 mg, ou d'un complexe de PEA et d'acide alpha-lipoïque (300 mg / 300 mg) sur les symptômes ressentis.<sup>13</sup> A la fin des 12 semaines de traitement, le groupe ayant reçu le PEA a amélioré le score au questionnaire IPSS (International Prostate Score Symptom) plus efficacement que le groupe *Serenoa repens*.

### En résumé

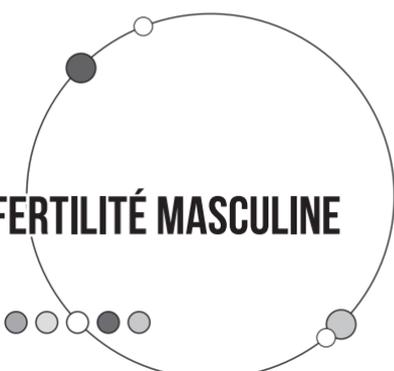
*Le PEA peut s'avérer utile pour réduire les douleurs et l'inflammation de la vessie. Le PEA n'est pas toxique pour les reins, à la différence des anti-inflammatoires classiques. Au contraire, il les protège ! Des études animales montrent que le PEA peut réduire le poids de la prostate et le taux de dihydrotestostérone dans l'hyperplasie bénigne de la prostate. Il peut également soulager dans la prostatite / syndrome douloureux pelvien chronique.*

## Références

- 1 Sultana S, Berger G, Lehmann C. Components of the Endogenous Cannabinoid System as Potential Biomarkers for Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Diagnostics* (Basel). 2021 Dec 23;12(1):19.
- 2 Christie S, Brookes S, Zagorodnyuk V. Endocannabinoids in Bladder Sensory Mechanisms in Health and Diseases. *Front Pharmacol*. 2021 Jul 5;12:708989.
- 3 Pessina F, Capasso R, Borrelli F, Aveta T, Buono L, Valacchi G, Fiorenzani P, Di Marzo V, Orlando P, Izzo AA. Protective effect of palmitoylethanolamide in a rat model of cystitis. *J Urol*. 2015 Apr;193(4):1401-8.
- 4 Cervigni M, Nasta L, Schievano C, Lampropoulou N, Ostardo E. Micronized Palmitoylethanolamide-Polydatin Reduces the Painful Symptomatology in Patients with Interstitial Cystitis/Bladder Pain Syndrome. *Biomed Res Int*. 2019 Nov 11;2019:9828397.
- 5 Impellizzeri D, Bruschetta G, Ahmad A, Crupi R, Siracusa R, Di Paola R, Paterniti I, Prosdociami M, Esposito E, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide and silymarin combination treatment in an animal model of kidney ischemia and reperfusion. *Eur J Pharmacol*. 2015 Sep 5;762:136-49.
- 6 Di Paola R, Impellizzeri D, Mondello P, Velardi E, Aloisi C, Cappellani A, Esposito E, Cuzzocrea S. Palmitoylethanolamide reduces early renal dysfunction and injury caused by experimental ischemia and reperfusion in mice. *Shock*. 2012 Oct;38(4):356-66.
- 7 Mattace Raso G, Simeoli R, Russo R, Santoro A, Pirozzi C, d'Emmanuele di Villa Bianca R, Mitidieri E, Paciello O, Pagano TB, Orefice NS, Meli R, Calignano A. N-Palmitoylethanolamide protects the kidney from hypertensive injury in spontaneously hypertensive rats via inhibition of oxidative stress. *Pharmacol Res*. 2013 Oct;76:67-76.
- 8 Cordaro M, Impellizzeri D, Bruschetta G, Siracusa R, Crupi R, Di Paola R, Esposito E, Cuzzocrea S. A novel protective formulation of Palmitoylethanolamide in experimental model of contrast agent induced nephropathy. *Toxicol Lett*. 2016 Jan 5;240(1):10-21.
- 9 Ejaz P, Bhojani K, Joshi VR. NSAIDs and kidney. *J Assoc Physicians India*. 2004 Aug;52:632-40.
- 10 Impellizzeri D, Esposito E, Attley J, Cuzzocrea S. Targeting inflammation: new therapeutic approaches in chronic kidney disease (CKD). *Pharmacol Res*. 2014 Mar;81:91-102.
- 11 Cordaro M, Impellizzeri D, Siracusa R, Gugliandolo E, Fusco R, Inferrera A, Esposito E, Di Paola R, Cuzzocrea S. Effects of a co-micronized composite containing palmitoylethanolamide and polydatin in an experimental model of benign prostatic hyperplasia. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2017 Aug 15;329:231-240.

- 12 D'Amico R, Genovese T, Cordaro M, Siracusa R, Gugliandolo E, Peritore AF, Interdonato L, Crupi R, Cuzzocrea S, Di Paola R, Fusco R, Impellizzeri D. Palmitoylethanolamide/Baicalein Regulates the Androgen Receptor Signaling and NF-κB/Nrf2 Pathways in Benign Prostatic Hyperplasia. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Jun 24;10(7):1014.
- 13 Giannusso B, Di Mauro R, Bernardini R. The efficacy of an association of palmitoylethanolamide and alpha-lipoic acid in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome : A randomized clinical trial. *Arch Ital Urol Androl*. 2017 Mar 31;89(1):17-21.





# INFERTILITÉ MASCULINE

Selon la définition de l'OMS, l'infertilité est une affection du système reproducteur (masculin ou féminin) définie par l'impossibilité d'aboutir à une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels non protégés réguliers. Il est important de noter que l'infertilité touche autant les hommes que les femmes.

En ce qui concerne le diagnostic chez l'homme, le spermogramme constitue l'examen médical de référence. Il permet d'analyser la quantité et la qualité des spermatozoïdes (nombre, mobilité et éventuelles anomalies morphologiques).

Il se trouve que le PEA, dans certains cas, peut améliorer le spermogramme.

## **Infertilité masculine, des causes nombreuses et complexes**

Les causes d'infertilité masculine peuvent être très nombreuses : génétique, anomalies uro-génitales, troubles sexuels, prise de certains médicaments, métaux lourds, perturbateurs endocriniens présents dans l'environnement et la nourriture, alcool, tabac...

Des carences peuvent aussi constituer un facteur, comme celle en vitamine D par exemple.<sup>1</sup>

Bien sûr pour espérer un impact sur la fertilité masculine il faut pouvoir identifier les causes et agir sur le maximum de facteurs possibles (stress oxydatif, inflammation, perturbateurs endocriniens, etc.). Ceci passe par l'alimentation<sup>2</sup> (réduction des oméga-6, des acides gras trans, augmentation des oméga-3) et par éventuellement des compléments alimentaires. Les formulations d'antioxydants<sup>3</sup> <sup>4</sup>sont déjà connues et utilisées en ce sens, mais un autre nutraceutique pourrait aider également. Il s'agit du PEA. Ce dernier pourrait être une aide dans l'infertilité idiopathique.

## **Du PEA pour améliorer la mobilité des spermatozoïdes**

Il est important de noter que le PEA est une molécule physiologiquement présente dans l'appareil reproducteur humain.

Des chercheurs ont examiné l'effet du PEA sur deux processus des mouvements des spermatozoïdes<sup>5</sup> :

- ⊙ La capacitation (modifications physiologiques des spermatozoïdes avant qu'ils puissent pénétrer dans la membrane cellulaire de l'ovule);
- ⊙ Et la motilité hyperactivée (augmentation de la fréquence et de l'amplitude des battements flagellaires des spermatozoïdes).

L'acquisition de l'hyperactivation rend les spermatozoïdes capables de générer la « puissance » nécessaire à la pénétration de la matrice extracellulaire de l'ovule. La fécondation n'est pas possible en l'absence de cette forme de motilité hautement active.<sup>6</sup>

Dans cette étude deux catégories de spermatozoïdes ont été identifiés. Dans le groupe 1 le PEA a significativement augmenté certains paramètres de motilité et de motilité

hyperactivée pendant la capacitation. Dans le groupe 2, qui n'a pas répondu au traitement, le PEA n'a pas modifié significativement ces paramètres.

L'hyperactivation est en lien avec une élévation de la concentration en calcium dans les spermatozoïdes. Dans cette expérience il a été démontré que le PEA augmentait l'influx externe de calcium dans le groupe 1, alors qu'aucun changement n'était mesuré dans le groupe 2. Ceci précise alors le mode d'action probable du PEA.

Les chercheurs ont conclu que le PEA agissait sur les fonctions physiologiques des spermatozoïdes impliquées dans la fécondation. Ils ont montré que le PEA modulait la motilité hyperactivée chez les hommes ayant de faibles paramètres cinétiques du sperme.

## Taux de PEA plus faible chez les hommes ayant un mauvais spermogramme

Une autre étude a été réalisée auprès de quatre-vingt-dix hommes fréquentant une clinique d'infertilité pour une analyse de sperme.<sup>7</sup> Les concentrations de PEA et d'OEA (oléoyléthanolamide) dans le liquide séminal étaient plus faibles chez les hommes atteints d'asthénozoospermie et d'oligoasthénotérazospermie (deux formes de mauvaise mobilité) que chez les hommes ayant des paramètres de sperme normaux. L'exposition *in vitro* au PEA et à l'OEA a rapidement et significativement amélioré la motilité des spermatozoïdes et maintenu leur viabilité.

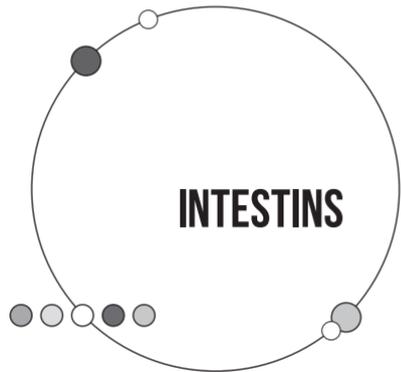
### En résumé

*Le PEA pourrait constituer une aide dans l'infertilité masculine idiopathique, en améliorant la mobilité des spermatozoïdes.*

## Références

- 1 Cito G, Cocci A, Micelli E, Gabutti A, Russo GI, Coccia ME, Franco G, Serni S, Carini M, Natali A. Vitamin D and Male Fertility: An Updated Review. *World J Mens Health*. 2020 Apr;38(2):164-177.
- 2 Skoracka K, Eder P, Łykowska-Szuber L, Dobrowolska A, Krela-Kaźmierczak I. Diet and Nutritional Factors in Male (In)fertility-Underestimated Factors. *J Clin Med*. 2020 May 9;9(5):1400.
- 3 Adewoyin M, Ibrahim M, Roszaman R, Isa MLM, Alewi NAM, Rafa AAA, Anuar MNN. Male Infertility: The Effect of Natural Antioxidants and Phytocompounds on Seminal Oxidative Stress. *Diseases*. 2017 Mar 1;5(1):9.
- 4 Kopets R, Kuibida I, Chernyavska I, Cherepanyn V, Mazo R, Fedevych V, Gerasyimov S. Dietary supplementation with a novel l-carnitine multi-micronutrient in idiopathic male subfertility involving oligo-, astheno-, teratozoospermia: A randomized clinical study. *Andrology*. 2020 Sep;8(5):1184-1193.
- 5 Ambrosini A, Zolese G, Ambrosi S, Bertoli E, Mantero F, Boscaro M, Balercia G. Idiopathic infertility: effect of palmitoylethanolamide (a homologue of anandamide) on hyperactivated sperm cell motility and Ca<sup>2+</sup> influx. *J Androl*. 2005 May-Jun;26(3):429-36.
- 6 Quill TA, Sugden SA, Rossi KL, Doolittle LK, Hammer RE, Garbers DL. Hyperactivated sperm motility driven by CatSper2 is required for fertilization. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Dec 9;100(25):14869-74.
- 7 Amoako AA, Marczylo TH, Elson J, Taylor AH, Willets JM, Konje JC. Relationship between seminal plasma levels of anandamide congeners palmitoylethanolamide and oleoylethanolamide and semen quality. *Fertil Steril*. 2014 Nov;102(5):1260-7.





### **Améliorer la santé du tube digestif grâce au système endocannabinoïde**

Tous les composants du système endocannabinoïde sont largement présents dans le tractus gastro-intestinal. Il existe de nombreuses preuves que ces éléments sont considérablement altérés en cas d'inflammation digestive. Par conséquent, le système endocannabinoïde peut être une cible thérapeutique potentielle pour réduire les lésions de la muqueuse gastro-intestinale, les hémorragies digestives et l'inflammation.<sup>1</sup> Il est aussi très présent dans le système nerveux. Le cibler permet également d'agir sur l'axe intestin-cerveau.

### **Intestins irritables, une affection courante**

Environ une personne sur dix dans le monde souffre du syndrome du côlon irritable (dit aussi syndrome de l'intestin irritable ou colopathie fonctionnelle).<sup>2 3</sup>

Selon les critères diagnostiques actuels de Rome IV, le syndrome du côlon irritable (SCI) est caractérisé par :<sup>4</sup>

- ⦿ des douleurs abdominales récurrentes, en moyenne au moins un jour par semaine ;

- ⊙ associées à au moins deux des critères suivants : liés à la défécation ; associé à un changement de fréquence des selles ; et associée à un changement de forme (apparence) des selles.

Les critères doivent être remplis pendant les 3 derniers mois avec l'apparition des symptômes au moins 6 mois avant le diagnostic.

De nombreux facteurs peuvent contribuer au SCI :

- ⊙ activation immunitaire intestinale (le système immunitaire réagit trop et de façon adverse) ;
- ⊙ augmentation de la perméabilité intestinale ;
- ⊙ un microbiote altéré (dysbiose) ;
- ⊙ hypersensibilités alimentaires (improprement appelées « intolérances ») ;
- ⊙ hypersensibilité viscérale (douleur) ;
- ⊙ motilité gastro-intestinale anormale ;
- ⊙ axe intestins-cerveau altéré ;
- ⊙ facteurs psychosociaux.

Le PEA est capable d'améliorer certains de ces facteurs.

## **Le PEA diminue les douleurs du côlon irritable**

Une étude pilote multicentrique (dans 5 centres européens) de 12 semaines, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo, a évalué l'effet de l'association PEA / polytadine (200 mg / 20 mg) ou un placebo sur l'activation immunitaire de bas grade, le système endocannabinoïde et les symptômes chez les patients atteints du syndrome du côlon irritable.<sup>5</sup>

Par rapport aux témoins, les patients atteints du syndrome du côlon irritable présentaient un nombre de mastocytes muqueux

plus élevé, une réduction de l'OEA et une expression accrue du récepteur CB2. Comparativement au placebo, l'association PEA / polytadine a nettement amélioré la sévérité de la douleur abdominale.

## Le PEA normalise le transit

Une étude sur les souris a montré que les endocannabinoïdes intestinaux et le canal TRPV1 étaient dérégulés dans un modèle fonctionnel de transit accéléré, présentant des aspects de syndrome du côlon irritable (induit par l'inflammation).<sup>6</sup> Le PEA a contrecarré le transit accéléré. L'effet était médié par les récepteurs CB1, via des niveaux plus élevés d'anandamide et modulé par les canaux TRPV1.

Le PEA pourrait donc être intéressant pour le syndrome de l'intestin irritable, particulièrement s'il y a une dominante de diarrhée.

Les patients atteints du syndrome de l'intestin irritable avec dominante de diarrhée ont des taux plus faibles d'OEA et de PEA. En revanche, les patients atteints de syndrome de l'intestin irritable avec dominante de constipation ont des niveaux plus élevés d'OEA, ce qu'a démontré une étude.<sup>7</sup>

Il faut donc attendre des résultats différents avec l'administration de PEA, selon le sous-type de côlon irritable.

## OEA, PEA et CBD modulent la perméabilité intestinale

Les cannabinoïdes modulent la perméabilité intestinale via le récepteur cannabinoïde CB1. Les composés de type endocannabinoïde, comme l'OEA (oléoyléthanolamine) et le PEA, jouent un rôle important dans la régulation digestive. Des chercheurs ont voulu vérifier si ces deux composés modifiaient

la perméabilité intestinale. Dans une étude *in vitro* des cellules Caco-2 ont été traitées avec des cytokines inflammatoires pour induire une hyperperméabilité.<sup>8</sup> L'OEA et le PEA ont empêché ou inversé l'hyperperméabilité induite par les cytokines. Les chercheurs ont conclu que l'OEA et le PEA ont des rôles physiologiques endogènes, mais également des applications thérapeutiques potentielles dans des conditions d'hyperperméabilité intestinale et d'inflammation.

Le CBD (cannabidiol), un phytocannabinoïde, agit de façon similaire au PEA. Tous deux préviennent l'hyperperméabilité de l'intestin humain *in vitro*, mais aussi *in vivo*, ce qu'a montré une étude.<sup>9</sup>

Dans l'expérience *in vitro* le PEA et le CBD ont diminué la perméabilité induite par l'inflammation (en agissant sur les PPAR $\alpha$  et CB1 respectivement).

*In vivo*, chez l'homme, lors d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle, l'effet du PEA ou du CBD ont été évalués avec un test lactulose mannitol, avec une prise de 600 mg d'aspirine. Le lactulose et le mannitol sont des sucres qui ne sont normalement pas absorbés. L'aspirine a provoqué une augmentation de l'absorption du lactulose et du mannitol (les intestins sont devenus « poreux » à cause de l'aspirine). Mais cette absorption a été réduite par le PEA ou le CBD, démontrant leur capacité à inverser le processus délétère d'hyperperméabilité intestinale.

## **Le PEA pourrait être une aide dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin**

Des modèles animaux de colite induite par du sulfate de dextran (produit inflammatoire), des biopsies coliques provenant de patients atteints de rectocolite hémorragique, ainsi que des

cultures de cellules gliales entériques (cellules du système nerveux intestinal) murines et humaines, ont été utilisés pour évaluer les effets du PEA.<sup>10</sup> Le traitement au PEA améliore tous les signes de la rectocolite hémorragique (RCH) et diminue tous les marqueurs pro-inflammatoires testés. Les chercheurs ont conclu que, de par son absence de toxicité, sa capacité à réduire l'inflammation et son action sélective du PPAR $\alpha$ , le PEA pourrait être une molécule innovante pour élargir les stratégies pharmacologiques contre la RCH.

Une autre étude animale expérimentale a montré que le PEA atténue l'inflammation et la perméabilité intestinale et stimule la prolifération des cellules coliques (et augmente l'expression des récepteurs TRPV1 et CB 1 du côlon).<sup>11</sup>

Dans une autre expérimentation le PEA micronisé, associé à la polydatine, a été capable de diminuer la maladie inflammatoire de l'intestin induite par le DNBS (produit inflammatoire) chez la souris.<sup>12</sup>

## **Le PEA pourrait être utile dans la dyspepsie**

Quand le duodénum (première partie de l'intestin grêle) est exposé à l'acide de l'estomac, il s'initie une cascade d'événements à médiation neuronale aboutissant à l'activation des mastocytes (cellules immunitaires impliquées dans les réactions allergiques) et à la surexpression des récepteurs TRPV. Ceci est observé à la fois chez les patients dyspeptiques et chez les témoins. Cette réponse est cependant amplifiée de manière significative dans la dyspepsie fonctionnelle. Ces phénomènes sont les conséquences d'une altération de la libération du PEA endogène.<sup>13</sup> Selon les chercheurs le PEA pourrait être considéré comme une stratégie thérapeutique intéressante pour le traitement de la dyspepsie fonctionnelle.

### En résumé

*Il est possible d'utiliser le PEA pour soulager, voire traiter, de nombreuses affections du tube digestif. Il peut calmer les douleurs abdominales, réduire l'inflammation de la muqueuse, inhiber l'hyperperméabilité intestinale et normaliser le transit (si trop rapide).*

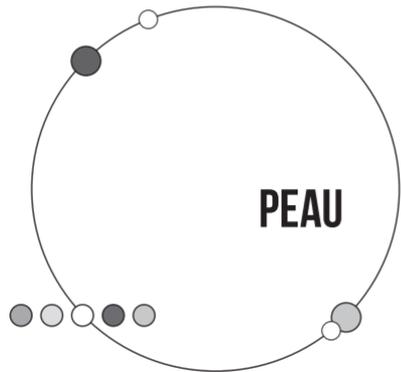
### Références

- 1 Gyires K, Zádori ZS. Role of Cannabinoids in Gastrointestinal Mucosal Defense and Inflammation. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(8):935-951.
- 2 Canavan C, West J, Card T. The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol.* 2014 Feb 4;6:71-80.
- 3 Oka P, Parr H, Barberio B, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 Oct;5(10):908-917.
- 4 Algera J, Colomier E, Simrén M. The Dietary Management of Patients with Irritable Bowel Syndrome: A Narrative Review of the Existing and Emerging Evidence. *Nutrients.* 2019 Sep 9;11(9):2162. doi: 10.3390/nu11092162.



- 5 Cremon C, Stanghellini V, Barbaro MR, Cogliandro RF, Bellacosa L, Santos J, Vicario M, Pigrau M, Alonso Cotoner C, Lobo B, Azpiroz F, Bruley des Varannes S, Neunlist M, DeFilippis D, Iuvone T, Petrosino S, Di Marzo V, Barbara G. Randomised clinical trial : the analgesic properties of dietary supplementation with palmitoylethanolamide and polydatin in irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Apr;45(7):909-922.
- 6 Capasso R, Orlando P, Pagano E, Aveta T, Buono L, Borrelli F, Di Marzo V, Izzo AA. Palmitoylethanolamide normalizes intestinal motility in a model of post-inflammatory accelerated transit: involvement of CB1 receptors and TRPV1 channels. *Br J Pharmacol.* 2014 Sep;171(17):4026-37.
- 7 Fichna J, Wood JT, Papanastasiou M, Vadivel SK, Oprocha P, Sałaga M, Sobczak M, Mokrowiecka A, Cygankiewicz AI, Zakrzewski PK, Małecka-Panas E, Krajewska WM, Kościelniak P, Makriyannis A, Storr MA. Endocannabinoid and cannabinoid-like fatty acid amide levels correlate with pain-related symptoms in patients with IBS-D and IBS-C : a pilot study. *PLoS One.* 2013 Dec 27;8(12):e85073.
- 8 Karwad MA, Macpherson T, Wang B, Theophilidou E, Sarmad S, Barrett DA, Larvin M, Wright KL, Lund JN, O'Sullivan SE. Oleoylethanolamine and palmitoylethanolamine modulate intestinal permeability in vitro via TRPV1 and PPAR $\alpha$ . *FASEB J.* 2017 Feb;31(2):469-481.
- 9 Couch DG, Cook H, Ortori C, Barrett D, Lund JN, O'Sullivan SE. 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.* 2019 May 4;25(6):1006-1018.
- 10 Esposito G, Capoccia E, Turco F, Palumbo I, Lu J, Steardo A, Cuomo R, Sarnelli G, Steardo L. Palmitoylethanolamide improves colon inflammation through an enteric glia/toll like receptor 4-dependent PPAR- $\alpha$  activation. *Gut.* 2014 Aug;63(8):1300-12.
- 11 Borrelli F, Romano B, Petrosino S, Pagano E, Capasso R, Coppola D, Battista G, Orlando P, Di Marzo V, Izzo AA. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. *Br J Pharmacol.* 2015 Jan;172(1):142-58.
- 12 Peritore AF, D'Amico R, Cordaro M, Siracusa R, Fusco R, Gugliandolo E, Genovese T, Crupi R, Di Paola R, Cuzzocrea S, Impellizzeri D. PEA/ Polydatin : Anti-Inflammatory and Antioxidant Approach to Counteract DNBS-Induced Colitis. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 16;10(3):464.
- 13 Sarnelli G, Pesce M, Seguella L, Lu J, Effie E, Tack J, Elisa De Palma FD, D'Alessandro A, Esposito G. Impaired Duodenal Palmitoylethanolamide Release Underlies Acid-Induced Mast Cell Activation in Functional Dyspepsia. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2021;11(3):841-855.





### **Le système endocannabinoïde et la peau**

Des études récentes ont mis en lumière l'existence d'un système endocannabinoïde fonctionnel dans la peau. Il serait impliqué dans divers processus cellulaires, comme la prolifération, la croissance, la différenciation et l'apoptose, mais aussi la production de cytokines, de médiateurs ou d'hormones de divers types de cellules de la peau et de ses appendices, tels que le follicule pileux et glande sébacée. Il semble que la principale fonction physiologique du système endocannabinoïde cutané soit de contrôler la prolifération, la différenciation et la survie des cellules, ainsi que les réactions immunitaires et/ou la tolérance des cellules cutanées. La perturbation de cet équilibre pourrait faciliter le développement de multiples pathologies et maladies de la peau : acné, dermatite allergique, démangeaisons et douleurs, psoriasis, troubles de la croissance des cheveux, sclérose systémique et cancer.<sup>1</sup>

Les cannabinoïdes ont une influence sur l'homéostasie (équilibre physiologique) des kératinocytes, des mélanocytes et des sébocytes par le biais de mécanismes dépendants et indépendants des récepteurs CB1 et CB2.

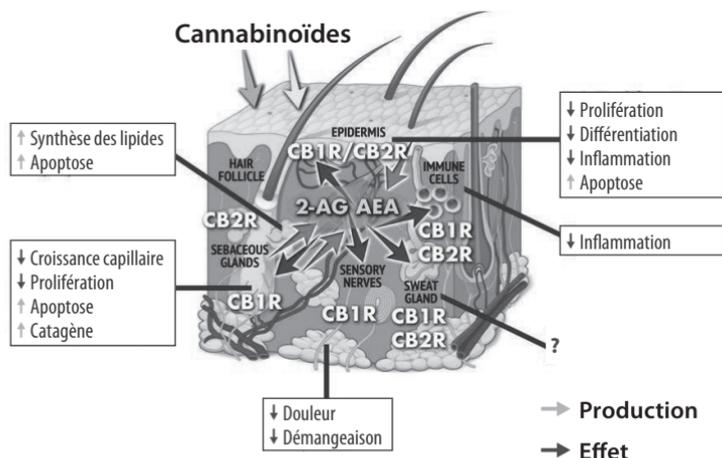


Figure 1 : Système endocannabinoïde de la peau (Marks, 2018)<sup>2</sup>

Le PEA agit indirectement sur le système endocannabinoïde ; il augmente notamment les concentrations d’anandamide (AEA) via l’effet d’entourage. Il existe quelques études sur l’utilisation du PEA par voie orale et topique dans des affections cutanées.

## Des études sur les bienfaits du PEA chez nos animaux de compagnie

Les effets du PEA ont été largement étudiés dans les affections cutanées, notamment chez le chien.

Il a été démontré que les niveaux de PEA et d’autres médiateurs lipidiques bioactifs augmentaient dans la peau des chiens atteints de dermatite atopique. Ceci a conduit à l’hypothèse que le PEA pourrait faire partie des mécanismes innés de l’organisme pour maintenir l’homéostasie cellulaire (l’équilibre physiologique) face à une inflammation liée à cette affection cutanée.<sup>3</sup> Le PEA abaisse l’activation des mastocytes cutanés, ce qui réduit la libération de médiateurs inflammatoires et

allergiques. Chez le chien cela a été démontré aussi bien dans des études *in vitro* (études cellulaires) que lors d'essais avec une prise par voie orale.<sup>4 5</sup> Par exemple une étude multicentrique a été réalisée dans 39 cliniques vétérinaires, où 160 chiens atteints de dermatite atopique non saisonnière et de prurit modéré ont été suivis. La prise par voie orale de PEA ultra-micronisé a été jugée efficace et sûre pour réduire le prurit et les lésions cutanées.<sup>6</sup> Par ailleurs le PEA pourrait avoir un rôle protecteur dans les dermatites allergiques de contact.<sup>7</sup>

## Des effets largement prouvés en application cutanée

Diverses études ont évalué les effets de substances agissant directement ou indirectement sur le système endocannabinoïde (CBD, THC, AEA, PEA ou analogues du PEA). Précisément 7 études ont testé le PEA dans des pathologies cutanées variées, telles que la dermatite atopique, le prurit de divers origines, le prurigo nodulaire et le lichen simplex chronique.<sup>8</sup>

Globalement il en ressort une réduction des démangeaisons, de la desquamation de la peau, de la sécheresse, des excoriations (lésions de grattage), de la lichénification, et de l'érythème.

## Une nouvelle étude sur l'eczéma

Un essai clinique récent, randomisé en double aveugle, a comparé l'application d'une crème contenant 1,5 % de PEA Levagen+™ à une simple crème hydratante, 2 fois par jour sur une durée de 4 semaines, chez des sujets souffrant d'eczéma.<sup>9</sup>

Le PEA Levagen+™ a réduit la sévérité des symptômes de l'eczéma, plus précisément la sécheresse et de la rougeur de la peau. Les rougeurs ont diminué dès la deuxième semaine de traitement et la sécheresse dès la quatrième semaine.

## Une preuve de son efficacité également par voie orale

Il existe une étude à propos des effets du PEA sur l'inflammation cutanée liée au traitement immunomodulateur par injection dans la sclérose en plaques (SEP), une maladie chronique auto-immune et inflammatoire du système nerveux central, c'est-à-dire du cerveau et de la moelle épinière. Bien que les injections d'interféron- $\beta$ 1a soient approuvées comme traitement de première intention pour le traitement de la SEP récurrente-rémittente, cette thérapie a de nombreux effets indésirables, tels que la douleur, la myalgie et l'érythème au site d'injection, et tout ceci affectent profondément la qualité de vie des patients.

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle a été réalisée pour vérifier les effets du PEA ultra-micronisé sur la douleur et la rougeur au point d'injection.<sup>10</sup>

Les patients ayant reçu le PEA ont perçu une amélioration de la sensation de douleur sans réduction de l'érythème au site d'injection. Une amélioration significative de la qualité de vie a été observée.

Par ailleurs le PEA a réduit les cytokines pro-inflammatoires circulantes dans le sang.

### En résumé

*Le système endocannabinoïde a de nombreux rôles dans les tissus cutanés. L'application topique de substance agissant directement ou indirectement sur le système endocannabinoïde, telles que le CBD, le THC ou le PEA, peuvent réduire très efficacement les symptômes, voire améliorer l'évolution de différentes affections cutanées.*

*Par voie orale le PEA pourrait avoir un intérêt mais des études sont nécessaires.*

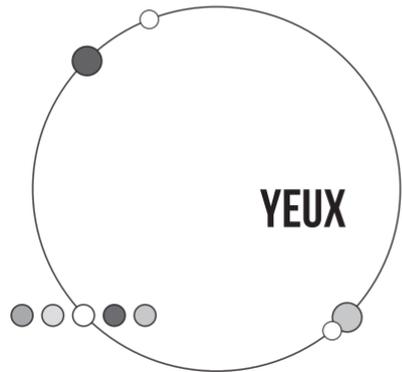
## Références

- 1 Bíró T, Tóth BI, Haskó G, Paus R, Pacher P. The endocannabinoid system of the skin in health and disease: novel perspectives and therapeutic opportunities. *Trends Pharmacol Sci.* 2009 Aug;30(8):411-20.
- 2 Marks DH, Friedman A. The Therapeutic Potential of Cannabinoids in Dermatology. *Skin Therapy Lett.* 2018 Nov;23(6):1-5.
- 3 Abramo F, Campora L, Albanese F, della Valle MF, Cristino L, Petrosino S, Di Marzo V, Miragliotta V. Increased levels of palmitoylethanolamide and other bioactive lipid mediators and enhanced local mast cell proliferation in canine atopic dermatitis. *BMC Vet Res.* 2014 Jan 14;10:21.
- 4 Cerrato S, Brazis P, della Valle MF, Miolo A, Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFalpha release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol.* 2010 Jan 15;133(1):9-15.
- 5 Cerrato S, Brazis P, Della Valle MF, Miolo A, Petrosino S, Di Marzo V, Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet J.* 2012 Mar;191(3):377-82.
- 6 Noli C, Della Valle MF, Miolo A, Medori C, Schievano C; Skinalia Clinical Research Group. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis: an open-label multi-centre study. *Vet Dermatol.* 2015 Dec;26(6):432-40, e101.
- 7 Petrosino S, Cristino L, Karsak M, Gaffal E, Ueda N, Tüting T, Bisogno T, De Filippis D, D'Amico A, Saturnino C, Orlando P, Zimmer A, Iuvone T, Di Marzo V. Protective role of palmitoylethanolamide in contact allergic dermatitis. *Allergy.* 2010 Jun 1;65(6):698-711.
- 8 Sivesind TE, Maghfour J, Rietcheck H, Kamel K, Malik AS, Dellavalle RP. Cannabinoids for the Treatment of Dermatologic Conditions. *JID Innov.* 2022 Jan 13;2(2):100095.
- 9 RDC Clinical. The effectiveness of a topical Palmitoylethanolamide formulation (Levagen+) for reducing the symptoms of eczema versus a comparator cream. *ClinicalTrials.gov* : NCT05003453.
- 10 Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, Calignano A, Muccioli GG, Orefice G. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon-β1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics.* 2016 Apr;13(2):428-38.





## CHAPITRE 12



Les récepteurs cannabinoïdes CB1 sont impliqués dans la régulation de la pression intraoculaire. L'anandamide (AEA), le 2-arachidonoylglycérol (2-AG) et le PEA ont été détectés dans tous les tissus humains examinés. Dans les yeux de patients atteints de glaucome, une diminution significative des niveaux de 2-AG et de PEA a été détectée dans le corps ciliaire, un tissu important dans la régulation de la pression intraoculaire.<sup>1</sup>

Au contraire dans la rétinopathie diabétique et la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) les taux de ces médiateurs lipidiques augmentent.<sup>2</sup> Cela traduit probablement une lutte des cellules contre les processus inflammatoires et de dégénérescence...

Les maladies oculaires dégénératives associées à l'âge telles que le glaucome, la DMLA et la rétinopathie diabétique ont en commun la neuro-inflammation. Et le PEA exogène (en complément alimentaire) semble être le candidat idéal pour ses propriétés anti-inflammatoires et neuro-protectrices...

Le PEA pourrait être un rétino-protecteur, car il possède des propriétés cytoprotectrices et immuno-modulatrices et agit sur de multiples cibles tissulaires (mastocytes, cellules gliales et cellules de la rétine).

## Du PEA contre le glaucome

Le glaucome est la deuxième cause de cécité dans le monde.

Dans cette pathologie, les canaux lacrymaux sont obstrués, bouchés ou recouverts. Le liquide ne peut pas s'écouler de l'œil, malgré la production de nouveau liquide dans la cavité postérieure.

La pression intraoculaire élevée a été reconnue comme le principal facteur de risque de développement du glaucome et le seul facteur modifiable associé à la maladie.

Les réponses neuro-inflammatoires précoces semblent suggérer un rôle de l'inflammation dans le glaucome, ceci menant aux lésions et à la dégénérescence des axones des cellules ganglionnaires de la rétine.

Or nous savons que le PEA est le candidat idéal pour lutter contre la neuro-inflammation. En outre les messagers (auto-coïdes) lipidiques de la famille du PEA sont synthétisés dans le tissu oculaire et ont été identifiés comme des composés réduisant la pression intraoculaire.

Le mécanisme par lequel le PEA agit sur la pression oculaire a été exploré à l'aide d'un modèle de culture d'organe perfusé (segment antérieur porcin).<sup>3</sup> Il a été remarqué que le PEA améliore la capacité d'écoulement de l'humeur aqueuse, ceci de façon dépendante de la concentration. Le PEA possède également un certain nombre de propriétés protectrices des cellules, qui mis ensemble, pourraient avoir une importance significative dans le traitement à long terme du glaucome.

Plusieurs études sur l'homme ont montré que la prise orale de 600 mg de PEA par jour, sur des durées de 2 à 6 mois, diminuait la pression intraoculaire.<sup>4 5 6</sup>

Du fait que l'effet du PEA est dose-dépendante dans cette pathologie, certains auteurs préconisent 1200 mg par jour.<sup>7</sup>

## **Inhibe l'augmentation de la pression intraoculaire après l'iridotomie au laser**

L'iridotomie (traitement au laser du glaucome) peut augmenter transitoirement la pression intraoculaire post intervention. Une étude clinique sur une quinzaine de patients a vérifié si le PEA était capable de contrer l'augmentation de la pression intraoculaire pouvant survenir après une iridotomie au laser dopé au néodyme (Nd:YAG).<sup>8</sup> Contrôlé contre placebo, le prétraitement par voie orale avec 600 mg PEA par jour a bel et bien évité l'augmentation de la pression intraoculaire (et ce n'était pas le cas avec le placebo), ceci probablement en contrôlant le processus inflammatoire.

## **Un remède contre les yeux secs**

Le manque de sommeil est un facteur associé à la sécheresse oculaire. Une étude animale a révélé que la privation de sommeil induit une accumulation de lipides, une hypertrophie et un dysfonctionnement de la glande lacrymale.<sup>9</sup> Ces changements entraînent une diminution de la production de larmes et des signes cliniques de sécheresse oculaire. Dans cette étude il a été constaté que la privation de sommeil diminuait le PEA dans la glande lacrymale. Ceci était principalement lié à la diminution de l'expression de N-phosphatidyléthanolamine-phospholipase D acylée, l'enzyme qui permet la synthèse du PEA. Le traitement avec du PEA a permis de revenir à l'équilibre. Ce changement s'est accompagné entre autres d'une réduction des dépôts lipidiques et d'une amélioration de la fonction sécrétoire des cellules acineuses. Le traitement au PEA a également empêché les dommages à la fonction de barrière cornéenne et amélioré les signes cliniques de sécheresse oculaire causée par la privation de sommeil. Les chercheurs ont découvert que ces effets étaient liés à l'activation des récepteurs PPAR.

## **Réduit l'inflammation et les dommages aux tissus oculaires dans l'uvéïte**

L'uvéïte est une inflammation de la tunique vasculaire de l'œil, nommée l'uvé. Cette partie de l'œil comprend l'iris, le corps ciliaire et la choroïde. Il existe plusieurs types d'uvéïtes et les causes peuvent être diverses : corps étranger, plaie, infections bactériennes, virales ou fongiques, ou bien associée à une maladie rhumatismale auto-immune, ou encore à d'autres maladies.

Une étude animale a évalué les effets du PEA dans une uvéïte induite expérimentalement.<sup>10</sup> Le traitement au PEA a diminué l'infiltration des cellules inflammatoires et amélioré les dommages aux tissus oculaires.

## **Un rapport de cas de traction vitréo-maculaire traité au PEA**

La traction vitréo-maculaire se caractérise par un étirement des couches rétinienne en regard d'une attache vitréenne sur la macula, sans discontinuité entre les couches. Les troubles de la vision peuvent être variables fonction de l'étendue de la traction. Cela peut engendrer des métamorphopsies (déformations des lignes), voire une baisse d'acuité visuelle.

Un cas clinique d'un patient atteint de traction vitréo-maculaire et traité par du PEA a été décrit dans la littérature scientifique.<sup>11</sup> Le voici : un patient de 69 ans a rapporté une baisse significative de la vue, une métamorphopsie et une photopsie (trouble de la vision avec impressions lumineuses). Une évaluation de l'acuité visuelle, un examen du fond d'œil dilaté, et une imagerie (OCT) ont été pratiqués avant et après le traitement. Celui-ci consistait en l'administration de deux comprimés de PEA par jour pendant 7 jours. Il a été observé que, alors que l'acuité visuelle

de l'œil droit était de 2/10 contre 11/10 initialement, l'examen du fond d'œil dilaté mettait en évidence un trou fovéal. De plus, l'OCT a confirmé la présence d'une traction vitréo-maculaire due au décollement postérieur incomplet du vitré. A la fin du traitement au PEA, l'acuité visuelle était égale à 8/10 et l'OCT montrait une disparition de la raie hyperréfléctive avec récupération du profil physiologique rétinien et fovéal. La thérapie a finalement été poursuivie pendant 10 jours supplémentaires avec une acuité visuelle finale de 10/10. En conclusion, le PEA administré par voie orale, au-delà d'une rare possibilité de résolution spontanée de la traction vitréo-maculaire, a probablement contribué, par action anti-inflammatoire, à la vitréolyse et donc à la disparition de la traction vitréo-maculaire et du trou fovéal avec une récupération ultérieure de la vue et de la métamorphopsie.

### En résumé

*Le PEA est particulièrement important pour la santé des yeux. Il protège la rétine en inhibant la neuro-inflammation. Pris par voie orale, avec un apport minimum de 600 mg par jour, il réduit la pression intraoculaire dans le glaucome. Ses propriétés anti-inflammatoires le rendent intéressant dans l'uvéite, et il serait une aide dans le syndrome de l'œil sec.*

## Références

- 1 Chen J, Matias I, Dinh T, Lu T, Venezia S, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. Finding of endocannabinoids in human eye tissues: implications for glaucoma. *Biochem Biophys Res Commun*. 2005 May 20;330(4):1062-7.
- 2 Matias I, Wang JW, Moriello AS, Nieves A, Woodward DF, Di Marzo V. Changes in endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in eye tissues of patients with diabetic retinopathy and age-related macular degeneration. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2006 Dec;75(6):413-8.
- 3 Kumar A, Qiao Z, Kumar P, Song ZH. Effects of palmitoylethanolamide on aqueous humor outflow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Jul 3;53(8):4416-25.
- 4 Gagliano C, Ortisi E, Pulvirenti L, Reibaldi M, Scollo D, Amato R, Avitabile T, Longo A. Ocular hypotensive effect of oral palmitoyl-ethanolamide: a clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Aug 3;52(9):6096-100.
- 5 Strobbe E, Cellini M, Campos EC. Effectiveness of palmitoylethanolamide on endothelial dysfunction in ocular hypertensive patients: a randomized, placebo-controlled cross-over study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Feb 1;54(2):968-73.
- 6 Costagliola C, Romano MR, dell'Omo R, Russo A, Mastropasqua R, Semeraro F. Effect of palmitoylethanolamide on visual field damage progression in normal tension glaucoma patients: results of an open-label six-month follow-up. *J Med Food*. 2014 Sep;17(9):949-54.
- 7 Keppel Hesselink JM, Costagliola C, Fakhry J, Kopsky DJ. Palmitoylethanolamide, a Natural Retinoprotectant: Its Putative Relevance for the Treatment of Glaucoma and Diabetic Retinopathy. *J Ophthalmol*. 2015;2015:430596.
- 8 Pescosolido N, Librando A, Puzzono M, Nebbioso M. Palmitoylethanolamide effects on intraocular pressure after Nd:YAG laser iridotomy: an experimental clinical study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2011 Dec;27(6):629-35.
- 9 Chen Q, Ji C, Zheng R, Yang L, Ren J, Li Y, Han Y, Zhou P, Liu Z, Qiu Y. N-Palmitoylethanolamine Maintains Local Lipid Homeostasis to Relieve Sleep Deprivation-Induced Dry Eye Syndrome. *Front Pharmacol*. 2020 Jan 28;10:1622.
- 10 Impellizzeri D, Ahmad A, Bruschetta G, Di Paola R, Crupi R, Paterniti I, Esposito E, Cuzzocrea S. The anti-inflammatory effects of palmitoylethanolamide (PEA) on endotoxin-induced uveitis in rats. *Eur J Pharmacol*. 2015 Aug 15;761:28-35.
- 11 Pescosolido N, Puzzono M. First clinical case of effective medical treatment of the vitreoretinal traction with recovery of the visual acuity. *Clin Ter*. 2010;161(4):e143-7.



## Les effets antiallergiques du PEA

Les réactions allergiques telles que la rhinite allergique, la dermatite allergique et l'asthme allergique sont caractérisées par une inflammation et une infiltration de cellules inflammatoires.

Les mastocytes sont des cellules immunitaires (globules blancs) impliquées dans l'inflammation et l'allergie.

Les mastocytes jouent un rôle clé dans le processus inflammatoire. Lorsqu'ils sont activés, ils régulent les réponses immunitaires innées et adaptatives en libérant rapidement leurs granules caractéristiques et divers médiateurs hormonaux dans l'interstitium (histamine, sérotonine, prostaglandines, cytokines, chimiokines, etc.).

En fait l'activation des mastocytes conduit à la production de PEA endogène, qui à son tour agit comme un régulateur local autocrine ou paracrine par un mécanisme de rétrocontrôle négatif.<sup>1</sup>

L'inhibition de l'activation des mastocytes par le PEA est un mécanisme qui fut découvert par le professeur Rita Levi Montalcini et ses collègues, et qui l'ont qualifié d'antagonisme de l'inflammation locale autacoïde (ALIA).<sup>2</sup>

L'hyperactivation des mastocytes, qui peut être invalidante voire mortelle, est traitée par des antihistaminiques et des antileucotriènes. Ces médicaments ont des effets secondaires sérieux. Le PEA semble alors indiqué comme une solution sûre.

## **Des effets démontrés chez les animaux**

Des études animales ont montré que le PEA régule à la baisse le recrutement et la dégranulation des mastocytes.

Dans une étude menée sur des mastocytes cutanés canins, le PEA a induit une inhibition significative et dose-dépendante de la prostaglandine D2, du TNF- $\alpha$  et de la libération d'histamine.<sup>3</sup>

Chez des chiens hypersensibles aux *Ascaris*, une dose orale unique de PEA ultra-micronisé (à des doses de 3, 10 et 30 mg par kg) a significativement réduit les réactions allergiques cutanées.<sup>4</sup>

Une autre étude a montré que le PEA était efficace pour réduire les lésions cutanées et le prurit chez des chiens atteints de dermatite atopique.<sup>5</sup>

Le traitement par PEA a également montré des effets bénéfiques chez les chats atteints de complexe granulome éosinophilique.<sup>6</sup>

## **Rhinite allergique : des effets démontrés chez l'humain**

Un tout nouvel essai clinique randomisé en double aveugle, contrôlé par placebo, a été réalisé chez des sujets souffrant de rhinite allergique.<sup>7</sup> Le PEA utilisé était du Levagen+™, à la dose journalière de 350 mg. Les résultats ont montré que le Levagen+™ peut réduire les symptômes de la rhinite allergique. Cela a été confirmé par la diminution significative des niveaux d'histamine dans le sang dans le groupe

de traitement Levagen+™, alors qu'elle augmentait dans le groupe placebo. Ceci démontre que la supplémentation en PEA chez des personnes présentant des symptômes de rhinite allergique réduit l'activation des mastocytes, et donc la libération d'histamine.

Il existe aussi un rapport de cas intrigant d'un enfant de 13 ans atteint d'autisme, présentant une maladie atopique importante, notamment de l'eczéma chronique, de la rhinite allergique et de l'asthme. Les médecins ont rapporté que la prise orale quotidienne de PEA pendant un mois (initialement à 600 mg par jour, puis augmentée à 1 200 mg) a entraîné une réduction marquée des symptômes d'allergie, de l'eczéma cutané et de l'urticaire !<sup>8</sup>

### En résumé

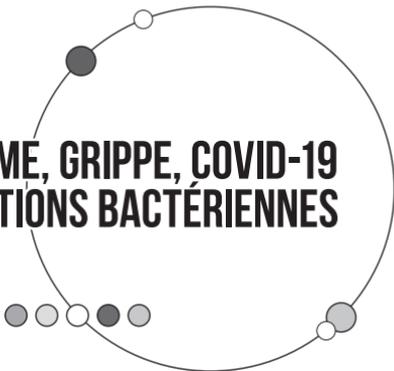
*L'inhibition de l'activation des mastocytes et l'effet antiallergique du PEA est clairement et largement démontré chez l'animal.*

*Chez l'humain nous disposons de nouvelles preuves encourageantes.*

*Vu l'innocuité du PEA, il pourrait tout à fait être utilisé dans les phénomènes allergiques, conjointement à une thérapeutique classique.*

## Références

- 1 Aloe L, Leon A, Levi-Montalcini R. A proposed autacoid mechanism controlling mastocyte behaviour. *Agents Actions*. 1993;39 Spec No:C145-7.
- 2 Levi-Montalcini R, Skaper SD, Dal Toso R, Petrelli L, Leon A. Nerve growth factor : from neurotrophin to neurokine. *Trends Neurosci*. 1996 Nov;19(11):514-20.
- 3 Cerrato S, Brazis P, della Valle MF, Miolo A, Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on immunologically induced histamine, PGD2 and TNFalpha release from canine skin mast cells. *Vet Immunol Immunopathol*. 2010 Jan 15;133(1):9-15.
- 4 Cerrato S, Brazis P, Della Valle MF, Miolo A, Petrosino S, Di Marzo V, Puigdemont A. Effects of palmitoylethanolamide on the cutaneous allergic inflammatory response in *Ascaris* hypersensitive Beagle dogs. *Vet J*. 2012 Mar;191(3):377-82.
- 5 Noli C, Della Valle MF, Miolo A, Medori C, Schievano C ; Skinalia Clinical Research Group. Efficacy of ultra-micronized palmitoylethanolamide in canine atopic dermatitis : an open-label multi-centre study. *Vet Dermatol*. 2015 Dec;26(6):432-40, e101.
- 6 Scarpampella F, Abramo F, Noli C. Clinical and histological evaluation of an analogue of palmitoylethanolamide, PLR 120 (comicronized Palmidrol INN) in cats with eosinophilic granuloma and eosinophilic plaque: a pilot study. *Vet Dermatol*. 2001 Feb;12(1):29-39.
- 7 RDC Clinical. The effect of Levagen+ (PEA) supplementation on the symptoms of allergic rhinitis - A double-blind placebo-controlled trial. *ClinicalTrials.gov* : NCT05003453.
- 8 Antonucci N, Cirillo A, Siniscalco D. Beneficial Effects of Palmitoylethanolamide on Expressive Language, Cognition, and Behaviors in Autism: A Report of Two Cases. *Case Rep Psychiatry*. 2015;2015:325061.



## **RHUME, GRIPPE, COVID-19 ET INFECTIONS BACTÉRIENNES**

### **Le PEA est historiquement un traitement contre la grippe et le rhume**

Un nouvel intérêt pour le PEA est apparu à la fin des années 60 quand SPOFA United Pharmaceutical Works (en ancienne Tchécoslovaquie) a mis le PEA sur le marché en comprimés de 300 mg sous la marque Impulsin<sup>®</sup>, pour traiter la grippe et le rhume. Différents essais cliniques ont confirmé l'utilité du PEA pour ces indications.<sup>1</sup>

En effet l'efficacité et l'innocuité du PEA dans le traitement de la grippe et du rhume a été démontré le siècle dernier (avec Impulsin<sup>®</sup>) dans 6 essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle contre placebo, sur près de 4000 individus !

Fièvre, toux, maux de tête, maux de gorge, myalgie, température ont été amélioré en comparaison avec un placebo, avec un pourcentage de protection allant de 16 % à 59 %.<sup>2 3</sup>

Tous ces essais cliniques pointaient dans la même direction : le PEA a des effets thérapeutiques dans les infections respiratoires et peut être utilisé dans la grippe et le rhume. Il est sûr dans cette utilisation et aucun effet secondaire n'a été signalé.

Mais très récemment, avec la nouvelle pandémie, le PEA a suscité de nouveau un grand intérêt...

## **Le PEA comme arsenal thérapeutique dans la COVID-19**

Alors que les antiviraux développés contre COVID semble toxiques et peu efficaces, que la balance bénéfices risques du vaccin (thérapie génique pour être juste) est vraiment plus que questionnable, le PEA semble être intéressant pour ses effets anti-inflammatoires, mais aussi antiviraux !

## **L'immuno-modulation par le PEA et son intérêt dans COVID-19**

Le principal effet immunomodulateur du PEA semble être lié aux mastocytes, qui sont généralement impliqués dans les infections respiratoires causées par les coronavirus, ou d'autres virus comme celui de la grippe.

De nombreux organes peuvent être atteints par l'infection à COVID-19 :

- ◎ Les poumons sont les plus touchés. Mais d'autres organes peuvent être atteints et les manifestations extra-respiratoires sont nombreuses ;
- ◎ Des complications cardiaques telles qu'insuffisance cardiaque aiguë, myocardite, arythmie ;
- ◎ Des symptômes gastro-intestinaux tels que diarrhée, nausées, vomissements et douleurs abdominales ;
- ◎ Des lésions hépatiques avec des taux élevés de transaminases (ASAT et ALAT) ;
- ◎ Des éruptions et lésions cutanées ;
- ◎ Enfin des manifestations neurologiques ont également été documentés, telles que la perte de l'odorat et du goût, les maux de tête et les étourdissements.

Toutes les lésions organiques graves observées dans l'infection par le SARS-CoV-2 sont principalement caractérisées par un processus inflammatoire.

L'intérêt du PEA est le fait qu'il est capable d'inhiber la libération et l'action des mastocytes, de réduire l'expression de la COX-2 (enzyme favorisant la formation d'éicosanoïdes inflammatoires) et de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et de contrecarrer la libération de protéases pro-inflammatoires, d'histamine, de cytokines, et les chimiokines (qui sont également impliquées dans COVID-19).<sup>4</sup>

Lutter contre l'inflammation des poumons (et éviter la fibrose), le stress oxydatif et la neuro-inflammation sont les enjeux potentiel du traitement adjuvant par le PEA en cas de COVID-19.

## **Le SARS-CoV-2 prive indirectement l'organisme de PEA**

Le SARS-CoV-2 consomme les phospholipides membranaires des cellules infectées, pour équiper sa propre enveloppe. La conséquence de ceci est que l'organisme souffre alors d'un déficit aigu en précurseur (phosphatidyléthanolamine) pour synthétiser le PEA endogène, indispensable au contrôle de la neuro-inflammation et de l'hyperréactivité systémique. Prendre du PEA « exogène » en complément alimentaire permet finalement de compenser efficacement ce phénomène.

## **Le potentiel antiviral du PEA contre le SARS-CoV-2**

Une étude publiée en mai 2022 a mis en lumière l'effet antiviral spécifique du PEA contre le SARS-Cov-2.<sup>5</sup> Il y aurait deux mécanismes distincts :

- ◎ Il se lie à la Spike Protein, ce qui provoque une baisse de l'infection virale d'environ 70 %. Il a été démontré que cette activité est spécifique du SARS-CoV-2, car elle n'empêche pas l'infection par le VSV ou le HSV-2, d'autres virus enveloppés qui utilisent différentes glycoprotéines et récepteurs pour entrer dans la cellule ;
- ◎ A l'intérieur des cellules infectées le traitement au PEA démantèle les gouttelettes lipidiques, empêchant l'utilisation de ces corps vésiculaires par le SARS-CoV-2 comme source d'énergie et de protection contre les défenses cellulaires innées.

Les chercheurs ont conclu à des effets antiviraux directs et indirects du PEA sur le SARS-Cov-2 !

## **Des effets démontrés chez des patients atteints de COVID-19**

Une étude a recruté 90 patients avec un diagnostic confirmé de COVID-19 (asymptomatiques et légèrement symptomatiques). Les sujets ont été randomisés en deux groupes. Le premier a reçu une supplémentation orale à base de PEA ultra-micronisé à la dose de 1 800 mg par jour, pendant 28 jours. Le deuxième groupe servait de témoin (sans traitement).<sup>6</sup>

A l'issue des 28 jours le groupe traité au PEA a présenté une réduction significative de l'inflammation par rapport au groupe témoin. Ces derniers ont montré une augmentation significative du stress oxydatif par rapport au groupe PEA.

A la fin de la période de traitement, le groupe PEA, comparativement aux témoins, a présenté une diminution significative des niveaux de D-dimères (marqueur de l'activation de la coagulation et du risque de caillots) et des niveaux plus élevés d'anticorps IgG dirigés contre le SRAS-CoV-2 !

## Utile si perte d'odorat

Les troubles de l'odorat après une infection par le SRAS-CoV-2 sont causés par des processus neuro-inflammatoires dans le bulbe olfactif et le système nerveux central. Par conséquent cibler la neuro-inflammation peut être une stratégie pour favoriser la récupération d'un dysfonctionnement olfactif chronique post-COVID-19. Or le PEA est LA substance idéale pour cibler la neuro-inflammation !

Une étude pilote randomisée a été menée chez 12 patients ayant des antécédents de COVID-19, avec une altération olfactive post-infection qui a persisté plus de 90 jours après un test négatif. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir deux fois par jour une rééducation olfactive seule (5 sujets), ou une rééducation olfactive hebdomadaire avec un complément alimentaire quotidien composé de PEA et de lutéoline (7 sujets). Les évaluations olfactives ont été effectuées au départ et 30 jours après le traitement.<sup>7</sup>

Les résultats ont montré que le traitement combinant la réhabilitation olfactive avec une supplémentation PEA / lutéoline était associé à une meilleure récupération de la fonction olfactive, par ailleurs plus marquée chez les patients présentant un dysfonctionnement olfactif de longue date.

Ces résultats ont été corroborés par d'autres études : chez les patients atteints de COVID long et de perte olfactive chronique, une supplémentation en PEA et lutéoline et un entraînement olfactif ont amélioré le dysfonctionnement olfactif et la mémoire.<sup>8</sup> Dans un essai clinique multicentrique contrôlé randomisé en double aveugle, comprenant 185 participants (130 avec le PEA, 55 avec le placebo) la combinaison de PEA et lutéoline avec l'entraînement olfactif ont entraîné une plus grande récupération de l'odorat que l'entraînement olfactif seul.<sup>9</sup>

## Un traitement utile et sans effets secondaires en cas de COVID long

Une étude italienne a pu évaluer les effets du PEA chez des patients atteints de COVID long, dans la « vraie vie ». Il s'agit d'une étude de cohorte rétrospective sur des patients qui ont fréquenté une clinique de neurologie d'août 2020 à septembre 2021, à qui il avait été prescrit du PEA à raison de 600 mg 2 fois par jour pendant environ 3 mois.<sup>10</sup>

L'échelle de l'état fonctionnel post-COVID-19 (PCFS) permet d'évaluer les symptômes persistants après l'épisode aigu de COVID et ses retentissements dans la vie de tous les jours (atteintes fonctionnelles).

La plupart des patients ont obtenu une amélioration significative du score PCFS après traitement par PEA, et ce, sans aucun effet secondaire.

Bien que les preuves soient limitées car il n'y avait pas de groupe témoin dans cette étude (un groupe placebo pour comparer), pour les auteurs l'efficacité du PEA pourrait s'expliquer par ses propriétés anti-inflammatoires ainsi que par son activité antivirale.

## Renforce contre les infections bactériennes

La capacité des cellules microgliales (petites cellules spécifiques du système nerveux central) à phagocyter, c'est-à-dire « gober » les bactéries, après stimulation avec du PEA, a été étudiée *in vitro*.<sup>11</sup> Le PEA augmente la phagocytose des bactéries *Streptococcus pneumoniae* R6 non encapsulé et *Escherichia coli* K1 encapsulée par les cellules microgliales murines de manière significative après 30 minutes. Cela suggère que la stimulation des cellules microgliales par le PEA peut augmenter la résistance du cerveau contre les infections.

Une autre étude à la fois *in vitro* et *in vivo* chez la souris a montré que le PEA renforce les défenses antibactériennes, dans un modèle d'infection par la bactérie *Escherichia coli* K1.<sup>12</sup> *In vitro* la stimulation des macrophages (globules blancs « gobeurs » de microbes) avec du PEA pendant 30 minutes a augmenté la phagocytose de *Escherichia coli* K1 sans induire la libération de molécule inflammatoire (TNF $\alpha$ ). Dans la partie animale de l'étude le PEA (administré avant la bactérie) augmente de manière significative la survie des souris. Finalement le PEA peut améliorer la résistance aux infections bactériennes sans risque de dommages collatéraux par une stimulation excessive des phagocytes.

Enfin, une étude toujours sur des souris dans un modèle de méningite bactérienne, infection intracérébrale à *E. coli* K1. En l'absence d'antibiotique le traitement par PEA (injecté en intrapéritonéale, liquide de l'abdomen) la survie des souris a été prolongée. Cet effet protecteur était associé à des charges bactériennes plus faibles dans la rate, le foie et le sang. Les animaux prétraités au PEA ont montré des niveaux réduits de cytokines inflammatoires. Dans le cerveau, le PEA avait tendance à réduire les bactéries et à atténuer l'activation microgliale chez les animaux âgés infectés. Pour les chercheurs, dans un contexte clinique, ces résultats démontrent que l'administration préventive de PEA pourrait étendre la fenêtre thérapeutique, où une antibiothérapie peut être initiée pour sauver les patients âgés.

## En résumé

*Les études du siècle dernier ont largement démontré l'intérêt du PEA dans le traitement de la grippe ou du rhume. Plus récemment des recherches ont été menées pour son potentiel dans l'infection par le SARS-CoV-2. Il aurait une action spécifique contre ce virus en ciblant la protéine Spike. Il a été démontré que le PEA, pris précocement chez des sujets COVID-19 peu symptomatiques, permet de réduire l'inflammation, le stress oxydatif et les altérations de la coagulation. Par ailleurs il permet une meilleure récupération de l'odorat, y compris en cas de COVID long. Cela reste à confirmer chez les humains, mais le PEA pourrait renforcer les défenses antimicrobiennes, tout en diminuant l'inflammation (qui normalement augmente avec l'infection).*

## Références

- 1 Keppel Hesselink JM, de Boer T, Witkamp RF. Palmitoylethanolamide : A Natural Body-Owned Anti-Inflammatory Agent, Effective and Safe against Influenza and Common Cold. *Int J Inflam.* 2013;2013:151028.
- 2 Plesník V, Havrlantová M, Jancová J, Januska J, Macková O. Impulsin v prevenci akutních respiračních onemocnění školáků [Impulsin in the prevention of acute respiratory diseases in school children]. *Cesk Pediatr.* 1977 Jun;32(6):365-9.
- 3 Kahlich R, Klíma J, Cihla F, Franková V, Masek K, Rosický M, Matousek F, Bruthans J. Studies on prophylactic efficacy of N-2-hydroxyethyl palmitamide (Impulsin) in acute respiratory infections. Serologically controlled field trials. *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol.* 1979;23(1):11-24.

- 4 Noce A, Albanese M, Marrone G, Di Lauro M, Pietroboni Zaitseva A, Palazzetti D, Guerriero C, Paolino A, Pizzenti G, Di Daniele F, Romani A, D'Agostini C, Magrini A, Mercuri NB, Di Daniele N. Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA): A New Possible Adjuvant Treatment in COVID-19 patients. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Apr 6;14(4):336.
- 5 Fonnesu R, Thunuguntla VBSC, Veeramachaneni GK, Bondili JS, La Rocca V, Filipponi C, Spezia PG, Sidoti M, Plicanti E, Quaranta P, Freer G, Pistello M, Mathai ML, Lai M. Palmitoylethanolamide (PEA) Inhibits SARS-CoV-2 Entry by Interacting with S Protein and ACE-2 Receptor. *Viruses*. 2022 May 17;14(5):1080.
- 6 Albanese M, Marrone G, Paolino A, Di Lauro M, Di Daniele F, Chiamonte C, D'Agostini C, Romani A, Cavaliere A, Guerriero C, Magrini A, Mercuri NB, Di Daniele N, Noce A. Effects of Ultramicronized Palmitoylethanolamide (um-PEA) in COVID-19 Early Stages: A Case-Control Study. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2022 Feb 19;15(2):253.
- 7 D'Ascanio L, Vitelli F, Cingolani C, Maranzano M, Brenner MJ, Di Stadio A. Randomized clinical trial « olfactory dysfunction after COVID-19: olfactory rehabilitation therapy vs. intervention treatment with Palmitoylethanolamide and Luteolin » : preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021 Jun;25(11):4156-4162.
- 8 De Luca P, Camaioni A, Marra P, Salzano G, Carriere G, Ricciardi L, Pucci R, Montemurro N, Brenner MJ, Di Stadio A. Effect of Ultra-Micronized Palmitoylethanolamide and Luteolin on Olfaction and Memory in Patients with Long COVID: Results of a Longitudinal Study. *Cells*. 2022 Aug 17;11(16):2552.
- 9 Di Stadio A, D'Ascanio L, Vaira LA, Cantone E, De Luca P, Cingolani C, Motta G, De Riu G, Vitelli F, Spriano G, De Vincentis M, Camaioni A, La Mantia I, Ferrelli F, Brenner MJ. Ultramicronized Palmitoylethanolamide and Luteolin Supplement Combined with Olfactory Training to Treat Post-COVID-19 Olfactory Impairment: A Multi-Center Double-Blinded Randomized Placebo- Controlled Clinical Trial. *Curr Neuropharmacol*. 2022;20(10):2001-2012.
- 10 Raciti L, De Luca R, Raciti G, Arcadi FA, Calabrò RS. The Use of Palmitoylethanolamide in the Treatment of Long COVID: A Real-Life Retrospective Cohort Study. *Med Sci (Basel)*. 2022 Jul 14;10(3):37.
- 11 Redlich S, Ribes S, Schütze S, Czesnik D, Nau R. Palmitoylethanolamide stimulates phagocytosis of *Escherichia coli* K1 and *Streptococcus pneumoniae* R6 by microglial cells. *J Neuroimmunol*. 2012 Mar;244(1-2):32-4.
- 12 Redlich S, Ribes S, Schütze S, Nau R. Palmitoylethanolamide stimulates phagocytosis of *Escherichia coli* K1 by macrophages and increases the resistance of mice against infections. *J Neuroinflammation*. 2014 Jun 14;11:108.





## DÉPRESSION ET ANXIÉTÉ

### **La dépression touche près d'une personne sur cinq**

On estime que 15 à 20 % de la population générale a eu ou aura dans sa vie un trouble dépressif caractérisé (ou majeur).<sup>1</sup> La prévalence chez les personnes de 18 à 29 ans est 3 fois plus élevée que la prévalence chez les personnes âgées de 60 ans ou plus. Par ailleurs les femmes connaissent des taux de 1,5 à 3 fois plus élevés que les hommes à partir du début de l'adolescence.<sup>2</sup>

Cette pathologie est multifactorielle. Des troubles neurobiologiques ont été identifiés comme des perturbations de la sérotonine (et d'autres neurotransmetteurs comme la dopamine et la noradrénaline, ainsi que la balance entre glutamate et GABA), mais des facteurs comme la neuro-inflammation et l'influence du microbiote intestinal intéressent de plus en plus les chercheurs.

## **Les endocannabinoïdes et les NAE sont impliqués dans le comportement et l'humeur**

Les endocannabinoïdes et les NAE (dont fait partie le PEA) sont impliqués dans la régulation du comportement, de l'humeur et de la cognition.<sup>3</sup> Leurs niveaux sont généralement dérégulés dans l'anxiété, la dépression, les troubles du stress post-traumatique et le TSA (trouble du spectre de l'autisme).<sup>4</sup>

Les niveaux de PEA sont augmentés par un stress psychosocial aigu, vraisemblablement en tant que réponse protectrice à des situations aversives et / ou dangereuses.<sup>5 6</sup>

Les niveaux de PEA sont plus élevés chez les personnes souffrant de troubles de stress post-traumatique (TSPT) que chez les personnes exposées à un traumatisme sans TSPT et corrélés à une plus grande sévérité des symptômes. Cela suggère que les niveaux de NAE endogènes (dont le PEA) sont insuffisants pour rétablir l'homéostasie, c'est-à-dire l'équilibre physiologique, dans les états aversifs chroniques, ce qui expliquerait pourquoi les patients atteints de TSPT s'auto-médamentent avec du cannabis.

## **PPAR, GABA et système endocannabinoïde : les cibles du PEA**

Il y a maintenant des preuves scientifiques convaincantes qui démontrent que la neuro-inflammation contribue à la physiopathologie des troubles de l'humeur.

Plusieurs études ont récemment observé des marqueurs neuro-inflammatoires périphériques et centraux élevés dans les troubles psychiatriques, tels que les troubles du stress post-traumatique, le comportement suicidaire et la schizophrénie.<sup>7 8 9</sup> Etant donné que les ligands des PPAR résolvent

les processus neuro-inflammatoires, le PEA semble tout à fait indiqué dans les pathologies neuropsychiatriques.

Ceci est encore étayé par la découverte récente que la stimulation des récepteurs PPAR- $\alpha$  peut améliorer la biosynthèse des neurostéroïdes, notamment de l'alloprégnanolone, qui est impliquée dans l'étiologie des troubles de l'humeur et leur traitement.<sup>10 11</sup> (l'alloprégnénone est utilisée en médicament dans la dépression *post-partum*).

Le GABA et un neurotransmetteur inhibiteur, calmant, anxiolytique. Une étude a récemment mis en lumière l'effet du PEA sur ce neurotransmetteur et sa régulation. Le PEA, agissant sur le GPR55, améliore la transmission du GABA dans le striatum (une région du cerveau).<sup>12</sup> Il a aussi été découvert que le PEA déclenche une synthèse parallèle de l'endocannabinoïde 2-AG au niveau du site postsynaptique, qui à son tour agit par rétrocontrôle pour inhiber la libération de GABA par la stimulation des récepteurs cannabinoïdes CB1 présynaptiques. En termes plus simples tout ceci permet une boucle de régulation.

Au cours des dernières années, de nombreuses preuves ont démontré l'implication du système endocannabinoïde dans la physiopathologie des troubles de l'humeur.<sup>13</sup> Or le PEA interagit indirectement avec le système endocannabinoïde via l'effet d'entourage.

## L'axe intestin-cerveau : une autre cible du PEA

L'axe intestin-cerveau est un système de communication bidirectionnel entre les systèmes nerveux central (cerveau) et entérique, reliant les centres cognitifs et émotionnels du cerveau à la fonction intestinale. La communication se fait par le nerf vague, mais aussi par voie sanguine (cytokines, peptides, neurotransmetteurs...).

Le maintien de la symbiose microbienne et de l'intégrité de la barrière intestinale est considéré comme crucial pour un développement cérébral et un fonctionnement neurologique adéquats.<sup>14</sup>

La capacité du PEA à moduler la santé intestinale peut avoir un impact indirect sur le cerveau. L'intestin hyperperméable, ou « leaky gut » (littéralement « intestin qui fuit » en anglais) joue un grand rôle dans la neuro-inflammation, via la production de cytokines pro-inflammatoires intestinales et via des réactions immuno-inflammatoires causées par la translocation de débris bactériens (lipopolysaccharides ou LPS) dans le sang, ainsi que d'autres antigènes. Par ailleurs les LPS peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et agir comme des ligands pour les récepteurs du cerveau. Ils initient des cascades neuro-inflammatoires, une caractéristique des maladies neurodégénératives et des troubles psychiatriques.<sup>15</sup>

Or le PEA peut diminuer l'inflammation de la muqueuse intestinale et empêcher l'hyperperméabilité.<sup>16 17</sup> Finalement le PEA peut lui aussi agir les deux entités de l'axe intestin-cerveau : il agit directement sur le système nerveux central, mais aussi sur l'intestin, qui a son tour communiquera avec le cerveau.

Le PEA a donc de multiples cibles dans les pathologies neuropsychiatriques. Des études précliniques, puis une étude clinique, ont démontré l'effet antidépresseur du PEA pris seul ou en combinaison avec un traitement médicamenteux.<sup>18</sup>

## **Des études animales concluantes**

Il a été démontré chez l'animal que l'association de PEA et de lutéoline (flavone, polyphénol) exerce un effet antidépresseur significatif à faible dose (1 mg / kg). Différents paramètres ont été étudiés (neurogenèse, plasticité neuronale de l'hippocampe

et l'expression du facteur neurotrophique dérivé du cerveau, entre autres) et ont permis d'arriver à ces conclusions.<sup>19</sup>

Une autre étude sur des souris a évalué les effets du PEA sur les dysfonctionnements sensoriels et neuropsychiatriques associés au traumatisme crânien, lequel engendre souvent différents symptômes comme l'anxiété, des déficits de mémoire et d'apprentissage et la dépression.<sup>20</sup> Le PEA a restauré le comportement et partiellement normalisé les changements biochimiques et fonctionnels se produisant au niveau supraspinal (structures profondes du cerveau).

## **Le PEA en associations avec un antidépresseur**

Nous disposons également d'une étude chez les humains, et de très bonne qualité puisqu'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle.<sup>21</sup> Dans celle-ci 54 personnes souffrant de dépression et prenant un traitement antidépresseur à base de citalopram, ont été randomisés pour recevoir soit 600 mg de PEA 2 fois par jour, soit un placebo. Leurs symptômes dépressifs ont été évalués grâce à l'échelle de dépression de Hamilton. Le groupe PEA a montré une amélioration significativement plus importante des symptômes dépressifs par rapport au groupe placebo tout au long de la période d'essai. Les patients du groupe PEA ont présenté un taux de réponse supérieur celui du groupe placebo à la fin de l'essai.

### En résumé

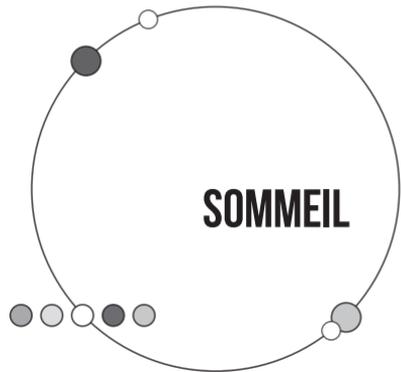
*Le PEA agit sur différentes cibles régissant le comportement et l'équilibre émotionnel (système endocannabinoïde, récepteurs PPAR et GPR55, neurotransmetteur GABA). Son action se porte à la fois sur le système nerveux central, mais aussi sur l'intestin, et donc l'axe intestin-cerveau. Il a des propriétés antidépresseuses et anxiolytiques. Une étude clinique montre qu'il peut être pris en complément d'un traitement médical par antidépresseur (citalopram).*

## Références

- 1 Dépression. Mieux la comprendre pour la guérir durablement.  
<https://www.inserm.fr/dossier/depression/>
- 2 Chand SP, Arif H. Depression. 2022 Jul 18. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–.
- 3 Kruk-Slomka M, Dzik A, Budzynska B, Biala G. Endocannabinoid System: the Direct and Indirect Involvement in the Memory and Learning Processes-a Short Review. *Mol Neurobiol*. 2017 Dec;54(10):8332-8347.
- 4 Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci*. 2021 May 18;22(10):5305.
- 5 Karabatsiakos A, Atsak P, Vogeser M, Kolassa IT. Plasma concentrations of endocannabinoids and related primary fatty acid amides in patients with post-traumatic stress disorder. *PLoS One*. 2013 May 7;8(5):e62741.
- 6 Hill MN, Miller GE, Carrier EJ, Gorzalka BB, Hillard CJ. Circulating endocannabinoids and N-acyl ethanolamines are differentially regulated in major depression and following exposure to social stress. *Psychoneuroendocrinology*. 2009 Sep;34(8):1257-62.
- 7 Passos IC, Vasconcelos-Moreno MP, Costa LG, Kunz M, Brietzke E, Quevedo J, Salum G, Magalhães PV, Kapczinski F, Kauer-Sant'Anna M. Inflammatory markers in post-traumatic stress disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Lancet Psychiatry*. 2015 Nov;2(11):1002-12.
- 8 Tomasik J, Rahmoune H, Guest PC, Bahn S. Neuroimmune biomarkers in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2016 Sep;176(1):3-13.
- 9 Coryell W, Wilcox H, Evans SJ, Pandey GN, Jones-Brando L, Dickerson F, Yolken R. Aggression, impulsivity and inflammatory markers as risk factors for suicidal behavior. *J Psychiatr Res*. 2018 Nov;106:38-42.
- 10 Locci A, Pinna G. Stimulation of Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- $\alpha$  by N-Palmitoylethanolamine Engages Allopregnanolone Biosynthesis to Modulate Emotional Behavior. *Biol Psychiatry*. 2019 Jun 15;85(12):1036-1045.
- 11 Nisbett KE, Pinna G. Emerging Therapeutic Role of PPAR- $\alpha$  in Cognition and Emotions. *Front Pharmacol*. 2018 Oct 2;9:998.
- 12 Musella A, Fresegna D, Rizzo FR, Gentile A, Bullitta S, De Vito F, Guadalupi L, Centonze D, Mandolesi G. A novel crosstalk within the endocannabinoid system controls GABA transmission in the striatum. *Sci Rep*. 2017 Aug 4;7(1):7363.
- 13 Coppola M, Mondola R. Is there a role for palmitoylethanolamide in the treatment of depression? *Med Hypotheses*. 2014 May;82(5):507-11.

- 14 Lach G, Schellekens H, Dinan TG, Cryan JF. Anxiety, Depression, and the Microbiome: A Role for Gut Peptides. *Neurotherapeutics*. 2018 Jan;15(1):36-59.
- 15 Maes M, Kubera M, Leunis JC, Berk M. Increased IgA and IgM responses against gut commensals in chronic depression: further evidence for increased bacterial translocation or leaky gut. *J Affect Disord*. 2012 Dec 1;141(1):55-62.
- 16 Borrelli F, Romano B, Petrosino S, Pagano E, Capasso R, Coppola D, Battista G, Orlando P, Di Marzo V, Izzo AA. Palmitoylethanolamide, a naturally occurring lipid, is an orally effective intestinal anti-inflammatory agent. *Br J Pharmacol*. 2015 Jan;172(1):142-58.
- 17 Couch DG, Cook H, Ortori C, Barrett D, Lund JN, O'Sullivan SE. 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*. 2019 May 4;25(6):1006-1018.
- 18 De Gregorio D, Manchia M, Carpiniello B, Valtorta F, Nobile M, Gobbi G, Comai S. Role of palmitoylethanolamide (PEA) in depression: Translational evidence: Special Section on « Translational and Neuroscience Studies in Affective Disorders ». Section Editor, Maria Nobile MD, PhD. This Section of JAD focuses on the relevance of translational and neuroscience studies in providing a better understanding of the neural basis of affective disorders. The main aim is to briefly summaries relevant research findings in clinical neuroscience with particular regards to specific innovative topics in mood and anxiety disorders. *J Affect Disord*. 2019 Aug 1;255:S0165-0327(18)31599-4.
- 19 Crupi R, Paterniti I, Ahmad A, Campolo M, Esposito E, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide and luteolin in an animal model of anxiety/depression. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2013 Nov;12(7):989-1001.
- 20 Guida F, Boccella S, Iannotta M, De Gregorio D, Giordano C, Belardo C, Romano R, Palazzo E, Scafuro MA, Serra N, de Novellis V, Rossi F, Maione S, Luongo L. Palmitoylethanolamide Reduces Neuropsychiatric Behaviors by Restoring Cortical Electrophysiological Activity in a Mouse Model of Mild Traumatic Brain Injury. *Front Pharmacol*. 2017 Mar 6;8:95.
- 21 Ghazizadeh-Hashemi M, Ghajar A, Shalbfafan MR, Ghazizadeh-Hashemi F, Afarideh M, Malekpour F, Ghaleiha A, Ardebili ME, Akhondzadeh S. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy in major depressive disorder: A double-blind, randomized and placebo-controlled trial. *J Affect Disord*. 2018 May;232:127-133.





### **Sommeil et système endocannabinoïde**

Le système endocannabinoïde régule de nombreux processus circadiens, y compris le cycle veille / sommeil.

Agir sur le système endocannabinoïde a donc un potentiel pour la gestion du sommeil.<sup>1</sup>

### **Le PEA dans la gestion du sommeil**

Le PEA agit en synergie avec l'anandamide, un endocannabinoïde.<sup>2</sup> Alors que les concentrations d'anandamide sont faibles au début du sommeil, elles augmentent jusqu'à être élevées au réveil. La signalisation de l'anandamide pourrait faciliter le sommeil lent (NREM). Il est suggéré que la prise de PEA pourrait restaurer la signalisation de l'anandamide, si celle-ci est dérégulée, et faciliter un meilleur sommeil.

### **Le PEA améliore la qualité du sommeil en cas de douleurs neuropathiques**

Les personnes atteintes du syndrome du canal carpien souffrent souvent d'un sommeil fragmenté, et donc d'une mauvaise qualité de sommeil.

Une étude a été menée sur 42 patients souffrant de douleurs neuropathiques dues au syndrome du canal carpien.<sup>3</sup> Ils ont été randomisés en deux groupes : le premier a reçu du PEA ultramicrosés (600 mg deux fois par jour) pendant les périodes pré- et postopératoires, tandis que l'autre n'a reçu aucun traitement à l'exception d'un traitement chirurgical.

Les résultats ont montré une amélioration très significative de la qualité globale du sommeil, avec une augmentation du temps de sommeil continu, une réduction du temps d'endormissement et des perturbations du sommeil, mais aussi une atténuation des symptômes douloureux dans le groupe PEA.

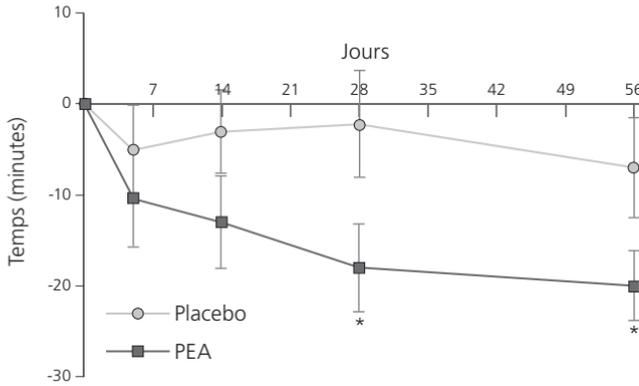
## **Du PEA Levagen+™ pour s'endormir plus vite et être plus opérationnel au réveil**

Une étude contrôlée randomisée en double aveugle, réalisée sur 103 adultes, a comparé l'efficacité de 8 semaines de supplémentation quotidienne en PEA (350 mg de Levagen+™) à un placebo.<sup>4</sup> Quantité et qualité du sommeil ont été mesurées à l'aide d'un actimètre de poignet (sorte de petite montre), d'un journal du sommeil et de questionnaires.

Les chercheurs n'ont pas trouvé de différence significative dans la quantité ou la qualité du sommeil pour les mesures d'actigraphie ou les journaux de sommeil au départ, ou à 8 semaines entre les groupes.

Cependant il a été noté une réduction significative du temps de latence d'endormissement dans le groupe PEA, par rapport au groupe placebo :

Par ailleurs il y avait une différence significative pour le temps de se sentir complètement éveillé (inertie du sommeil) et les scores du questionnaire dans le domaine de la cognition dans le groupe PEA, par rapport au placebo.



*Figure 1 : Modification de la latence d'endormissement (temps avant de s'endormir) sur 8 semaines*

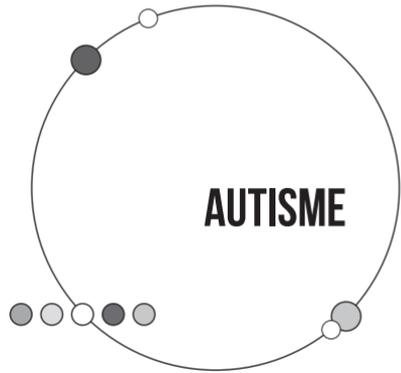
### En résumé

*Le PEA peut être une aide pour le sommeil en réduisant le temps d'endormissement (chez les personnes ayant des problèmes de latence d'endormissement) et en améliorant la cognition au réveil. Si des douleurs sont présentes, alors l'action antalgique du PEA peut améliorer la qualité du sommeil.*

## Références

- 1 Murillo-Rodriguez E, Poot-Ake A, Arias-Carrion O, Pacheco-Pantoja E, Fuente-Ortegon Ade L, Arankowsky-Sandoval G. The emerging role of the endocannabinoid system in the sleep-wake cycle modulation. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2011 Sep 1;11(3):189-96.
- 2 Ho WS, Barrett DA, Randall MD. 'Entourage' effects of N-palmitoylethanolamide and N-oleoylethanolamide on vasorelaxation to anandamide occur through TRPV1 receptors. *Br J Pharmacol*. 2008 Nov;155(6):837-46.
- 3 Evangelista M, Cilli, De Vitis R, Militerno A, Fanfani F. Ultra-micronized Palmitoylethanolamide Effects on Sleep-wake Rhythm and Neuropathic Pain Phenotypes in Patients with Carpal Tunnel Syndrome: An Open-label, Randomized Controlled Study. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2018;17(4):291-298.
- 4 Rao A, Ebelt P, Mallard A, Briskey D. Palmitoylethanolamide for sleep disturbance. A double-blind, randomised, placebo-controlled interventional study. *Sleep Sci Pract*. 2021;5(1):12.





## L'autisme, un problème de santé publique

L'autisme, ou troubles du spectre de l'autisme (TSA), sont des troubles chroniques du neuro-développement. Ils recouvrent des situations cliniques et de handicap très variées.

Selon l'INSERM, l'Institut national de la santé et de la recherche médicale, il a été dénombré environ 700 000 personnes avec un TSA en France, dont 100 000 ont moins de 20 ans. Actuellement, 8 000 enfants autistes naîtraient tous les ans, soit environ une personne sur 100.<sup>1</sup>

Chez des enfants d'un âge de 7 ans, les garçons ont 3,7 fois plus de chance d'être touchés que les filles.<sup>2</sup>

## Des mécanismes maintenant mieux compris

Bien que la physiopathologie des TSA ne soit pas totalement comprise, les études menées au cours des deux dernières décennies ont permis de clarifier certains des mécanismes de progression de la maladie. Seraient impliqués la neuro-inflammation et l'excitotoxicité du glutamate, un neurotransmetteur dit excitateur.

## Pourquoi du PEA ?

Des études indiquent une altération des taux sériques et cérébraux de PEA et d'autres endocannabinoïdes et NAE dans les TSA.

Une régulation à la baisse des récepteurs PPAR- $\alpha$  et de l'expression cérébrale de l'ARNm cible du récepteur GPR55 ont aussi été rapportés. Or le PEA cible précisément les récepteurs PPAR- $\alpha$  et GPR55.

De plus il lutte contre la neuro-inflammation et a un rôle neuro-protecteur contre la toxicité du glutamate.

Par ailleurs il y a une hyperactivation des mastocytes dans l'autisme.<sup>3</sup> Or le PEA est un inhibiteur de l'activation des mastocytes.

L'axe intestin-cerveau pourrait aussi être une cible importante. Une étude sur des souris a révélé un potentiel thérapeutique du PEA pour limiter les symptômes des TSA, grâce à ses mécanismes d'action pléiotropes, à savoir la neuroprotection, les effets anti-inflammatoires, mais aussi la modulation de l'axe intestin-cerveau.<sup>4</sup>

Enfin de PEA possède des effets nootropiques (qui améliorent les capacités cognitives) et des effets neuroprotecteurs.

Dans des études animales (modèle murin d'autisme) le PEA augmente la neurogenèse et la neuroplasticité de l'hippocampe établi et prévient la diminution du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et du facteur neurotrophique dérivé de la lignée cellulaire gliale.<sup>5</sup> Cela renforce encore l'utilisation potentielle du PEA en tant que composé naturel améliorant la santé du cerveau.

Tous ces effets du PEA, y compris la signalisation du glutamate, pourraient représenter des mécanismes neurobiologiques

prometteurs dans les TSA.<sup>6</sup> Et ceci a été démontré dans différentes études et rapports de cas...

## Les études et rapports de cas sur le PEA et l'autisme

En 2015 ont été rapportés les premiers cas d'administration de PEA à deux enfants autistes.<sup>7</sup> Le premier garçon de 13 ans présentait un eczéma important et des stigmates allergiques. Le langage expressif, mesuré par la longueur moyenne de l'énoncé, et la gravité globale de l'autisme telle que mesurée par l'échelle d'évaluation de l'autisme infantile, s'est considérablement amélioré. Les symptômes atopiques ont diminué. Aucun effet secondaire n'a été signalé. Le deuxième enfant, garçon âgé de 15 ans, a également présenté des améliorations notables et rapides de ses capacités cognitives, de ses comportements et de sa sociabilité.

En 2017 des chercheurs italiens ont publié deux séries d'expériences. Dans la première, ils ont étudié l'effet de l'association du PEA ultra-micronisé avec de la lutéoline, dans un modèle animal (souris) de comportements autistiques, tandis que dans la seconde, l'effet de l'administration de PEA + lutéoline chez un patient atteint de TSA a été examiné.<sup>8</sup> Le traitement a amélioré les comportements sociaux et non sociaux chez les souris autistes induites par l'acide valproïque, et amélioré le tableau clinique avec réduction des stéréotypes chez un garçon de 10 ans. Les chercheurs ont conclu que la symptomatologie des TSA peut être améliorée par des agents (ici le PEA) pouvant contrôler l'activation des mastocytes et de la microglie.

Enfin, en 2018 ont été publiés les résultats d'un essai contrôlé randomisé en double aveugle.<sup>9</sup> C'est la toute première étude évaluant les effets du PEA en association avec la rispéridone, un médicament neuroleptique, chez des enfants (4 à 12 ans)

autistes. Ils ont donc reçu soit rispéridone + PEA, soit rispéridone + placebo. L'association PEA + rispéridone a eu une efficacité supérieure dans l'amélioration des symptômes d'irritabilité et d'hyperactivité, par rapport au groupe rispéridone + placebo. Les chercheurs ont alors conclu que le PEA peut augmenter les effets thérapeutiques de la rispéridone sur l'irritabilité et l'hyperactivité liées à l'autisme.

## **Les autres études associant rispéridone et PEA**

Une autre étude contrôlée randomisée en double aveugle a testé le PEA chez des sujets atteints de manie aiguë.<sup>10</sup> Ils ont reçu un traitement à base de lithium et de rispéridone, additionné soit de PEA, soit d'un placebo. Il y a eu une diminution significativement plus importante des scores à l'échelle YMRS (échelle d'évaluation de la manie de Young) dans le groupe PEA, comparativement au groupe placebo. Les chercheurs ont conclu que ces résultats fournissent des preuves préliminaires selon lesquelles le PEA constitue un traitement d'appoint efficace améliorant les symptômes maniaques et l'état clinique général dans les épisodes aigus de manie.

Une autre étude du même type a été conduite chez des sujets atteints de schizophrénie.<sup>11</sup> Un total de 50 patients a été randomisé pour recevoir soit de la rispéridone additionnée de PEA, soit de la rispéridone et un placebo. Il a été noté une plus grande amélioration des symptômes dans le groupe PEA.

## **Le PEA utile dans d'autres affections neurologiques: exemple de l'épilepsie**

Bien qu'il n'y ait pas encore d'étude chez les humains, le PEA pourrait être fort utile dans l'épilepsie. En effet, 8 études animales ont présenté des effets positifs, réduisant la fréquence

et la gravité des crises.<sup>12</sup> Ceci converge d'ailleurs sur le CBD (qui agit sur les mêmes voies que le PEA) pour lequel il a également des recherches dans cette maladie.

### En résumé

*Le PEA, en luttant contre la neuro-inflammation, l'excitotoxicité du glutamate et en agissant par bien d'autres mécanismes, peut être une aide dans la gestion des symptômes liés à l'autisme. Il améliore le langage expressif et réduit la gravité globale de l'autisme. Le PEA augmente les effets de la rispéridone, un neuroleptique, dans les domaines de l'irritabilité et de l'hyperactivité chez des enfants autistes. Le PEA pourrait aussi être une aide dans d'autres maladies neurologiques et neuropsychiatriques.*

### Références

- 1 Autisme Info Service. Autisme : chiffres et statistiques. <https://www.autismeinfoservice.fr/adapter/essentiel/chiffres-statistiques>
- 2 Santé publique France. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/sante-mentale/autisme>
- 3 Theoharides TC, Kavalioti M, Tsilioni I. Mast Cells, Stress, Fear and Autism Spectrum Disorder. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 24;20(15):3611.
- 4 Cristiano C, Pirozzi C, Coretti L, Cavaliere G, Lama A, Russo R, Lembo F, Mollica MP, Meli R, Calignano A, Mattace Raso G. Palmitoylethanolamide counteracts autistic-like behaviours in BTBR T+tf/J mice: Contribution of central and peripheral mechanisms. *Brain Behav Immun.* 2018 Nov;74:166-175.
- 5 Clayton P, Hill M, Bogoda N, Subah S, Venkatesh R. Palmitoylethanolamide: A Natural Compound for Health Management. *Int J Mol Sci.* 2021 May 18;22(10):5305.

- 6 Colizzi M, Bortoletto R, Costa R, Zoccante L. Palmitoylethanolamide and Its Biobehavioral Correlates in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review of Human and Animal Evidence. *Nutrients*. 2021 Apr 18;13(4):1346.
- 7 Antonucci N, Cirillo A, Siniscalco D. Beneficial Effects of Palmitoylethanolamide on Expressive Language, Cognition, and Behaviors in Autism: A Report of Two Cases. *Case Rep Psychiatry*. 2015;2015:325061.
- 8 Bertolino B, Crupi R, Impellizzeri D, Bruschetta G, Cordaro M, Siracusa R, Esposito E, Cuzzocrea S. Beneficial Effects of Co-Ultramicronized Palmitoylethanolamide/Luteolin in a Mouse Model of Autism and in a Case Report of Autism. *CNS Neurosci Ther*. 2017 Jan;23(1):87-98.
- 9 Khalaj M, Saghazadeh A, Shirazi E, *et al*. Palmitoylethanolamide as adjunctive therapy for autism: efficacy and safety results from a randomized controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2018;103:104–111.
- 10 Abedini T, Hosseyni R, Ghannadi F, Moghaddam HS, Ardakani MK, Talaei A, Akhondzadeh S. Efficacy and safety of palmitoylethanolamide as an adjunctive treatment for acute mania: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2022 Oct;76(10):505-511.
- 11 Salehi A, Namaei P, TaghaviZanjani F, Bagheri S, Moradi K, Khodaei Ardakani MR, Akhondzadeh S. Adjuvant palmitoylethanolamide therapy with risperidone improves negative symptoms in patients with schizophrenia: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res*. 2022 Oct;316:114737.
- 12 Bortoletto R, Balestrieri M, Bhattacharyya S, Colizzi M. Is It Time to Test the Antiseizure Potential of Palmitoylethanolamide in Human Studies? A Systematic Review of Preclinical Evidence. *Brain Sci*. 2022 Jan 12;12(1):101.



# MALADIES NEURODÉGÉNÉRATIVES



## PEA et cerveau

Dans le cerveau, le PEA est produit « à la demande » par les neurones, la microglie (ensembles des cellules immunitaires du système nerveux central) et les astrocytes (cellules gliales en forme d'étoile), et joue ainsi des rôles multiples, ramenant à l'équilibre physiologique, face à des facteurs de stress externes provoquant une inflammation. Le PEA exerce une fonction anti-lésionnelle locale en modulant à la baisse l'activation des mastocytes et en protégeant les neurones de l'excitotoxicité. Le PEA agit comme médiateur neuro-protecteur local.

## Du vieillissement à la neurodégénérescence

Le vieillissement cérébral se caractérise par une accumulation progressive et permanente de dommages cellulaires et moléculaires, comme par exemple une dynamique anormale de certaines protéines (ex : protéine Tau dans Alzheimer), un dysfonctionnement mitochondrial, des dommages à l'ADN, un stress oxydatif, un dysfonctionnement des neurotrophines (NGF - facteur de croissance nerveuse ; BDNF - facteur neurotrophique issu du cerveau), des modifications structurelles progressives des neurones (dérégulation des neurotransmetteurs et des neuro-sinaux), une perte de fonction des tissus et des organes et des processus neuro-inflammatoires.

## **Du PEA pour diminuer la neuro-inflammation et moduler la transmission synaptique**

De plus en plus de preuves soutiennent le rôle clé de la neuro-inflammation dans le développement des maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, la démence frontotemporale et la sclérose latérale amyotrophique (maladie de Charcot). La neuro-inflammation peut compromettre la transmission synaptique, c'est-à-dire la transmission d'un message d'un neurone à l'autre, contribuant à la progression de la neurodégénérescence.

La neuro-inflammation est un processus complexe médié par les cytokines, qui sont produites par la microglie et les astrocytes et dont l'activation peut être nocive ou protectrice pour les neurones. Une signalisation pro-inflammatoire prolongée et anormale est cependant responsable de la neurodégénérescence.

Il a été démontré que le PEA exerce des effets neuroprotecteurs et restaure le dysfonctionnement cognitif dans différentes conditions de douleur chronique en rétablissant le fonctionnement des synapses glutamatergiques.<sup>1 2</sup> Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur. En excès il est bien sûr nocif et induit de l'excitotoxicité, provoquant la mort des neurones. Mais en concentration normale le glutamate est très important : il est impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Le PEA restaure la transmission glutamatergique tout en inhibant l'excitotoxicité.

Le PEA, notamment en association avec la lutéoline, remplit les critères d'un rôle potentiel prometteur dans la modulation de la neuro-inflammation et neurotransmission synaptique, en particulier aux stades précoces, modifiant ainsi la progression des maladies neurodégénératives.<sup>3</sup>

## Trouble cognitif léger

Le déficit cognitif léger représente un trouble cognitif particulier, intermédiaire entre les changements cognitifs liés à l'âge et les pathologies dégénératives responsables de troubles cognitifs évolutifs, en particulier la maladie d'Alzheimer.

Une seule étude a évalué les effets du PEA sur la symptomatologie du trouble cognitif léger (amnésique), décrivant l'efficacité d'une supplémentation de 9 mois de PEA et lutéoline ultra-micronisés chez un patient.<sup>4</sup> Alors qu'après 3 mois de supplémentation, une amélioration cognitive légère a été enregistrée, à la fin du traitement, l'évaluation neuropsychologique a atteint des valeurs presque typiques pour l'âge et le niveau d'éducation, et l'imagerie cérébrale (SPECT) était quasiment dans la norme.

## Démence frontotemporale

La démence frontotemporale, qui désigne un groupe de démences, provient de troubles héréditaires ou spontanés (survenant pour des raisons inconnues) qui provoquent la dégénérescence (atrophie) du lobe frontal et parfois temporal. Les signes et les symptômes varient selon la partie du cerveau qui est touchée. Elle débute souvent entre 40 et 65 ans. Il n'existe aucun traitement pharmacologique efficace. Récemment, un lien a été proposé entre la neuro-inflammation et cette pathologie.

Une seule étude a évalué le PEA dans la démence frontotemporale : 17 patients ont reçu du PEA (+ lutéoline) à raison de 700 mg 2 fois par jour pendant 4 semaines.<sup>5</sup> Il a été noté une réduction des troubles du comportement et une amélioration de la fonction du lobe frontal, grâce à la modulation de l'activité oscillatoire corticale et de la transmission GABAergique.

## Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales et notamment de la mémoire. C'est la cause la plus fréquente de démence chez l'être humain. Les principales caractéristiques physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer comprennent l'accumulation extracellulaire de fibrilles bêta-amyloïdes (A $\beta$ ) dans les plaques séniles et les enchevêtrements neurofibrillaires intraneuronaux (agrégats de la protéine Tau). La neuro-inflammation persistante provoque une augmentation de la synthèse amyloïde.<sup>6</sup>

Plusieurs études *in vitro* et animales ont démontré que le PEA est capable de réduire la neuro-inflammation induite par A $\beta$  et d'atténuer ses conséquences neurodégénératives.<sup>7</sup> Le PEA atténue l'activation des astrocytes induite par A $\beta$  et améliore la survie neuronale grâce à l'activation sélective des récepteurs PPAR- $\alpha$ . Par exemple dans une étude *in vitro* (cellules neuronales humaines), mais aussi *in vivo* sur des souris, l'association PEA / lutéoline a été capable d'atténuer l'activation des astrocytes induite par A $\beta$  et d'exercer un effet protecteur marqué sur les cellules gliales.<sup>8</sup> Les auteurs de l'étude ont conclu que ce traitement naturel pourrait fournir une stratégie efficace pour la maladie d'Alzheimer.

## Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson est une maladie neurodégénérative caractérisée par une perte progressive des neurones dopaminergiques. Le déficit en dopamine engendre alors des tremblements, une raideur, des difficultés d'équilibre, de marche et de coordination. Alors que 5 à 10 % des cas de Parkinson sont d'origine génétique, entraînant une apparition précoce de la maladie, la plupart des cas restent idiopathiques et sont associés au vieillissement, et par conséquent à la neuro-inflammation.<sup>9</sup>

De nombreuses études précliniques ont montré le potentiel du PEA dans des modèles animaux de la maladie de Parkinson. Il a notamment été démontré que le PEA permet de diminuer la neuro-inflammation, améliore l'activité de la tyrosine hydroxylase, l'enzyme permettant la formation de la L-dopa, diminue les troubles moteurs et améliore le comportement. Mais il existe tout de même deux études sur les humains.

Une étude a été réalisée auprès de 30 patients parkinsoniens : du PEA ultra-micronisé (600 mg) a été ajouté à leur traitement par lévodopa (médicament de base contre Parkinson), lequel a ralenti la progression de la maladie et le score d'invalidité, réduisant considérablement la plupart des symptômes moteurs et non moteur.<sup>10</sup>

Un rapport de cas de patient a été publié en 2021 : un cas inhabituel de présentant une camptocormie (courbure de la colonne vertébrale, la personne restant constamment penchée vers l'avant) qui n'a émergé que pendant l'état « off » de la maladie de Parkinson.<sup>11</sup> Le patient a été traité avec une thérapie antiparkinsonienne dopaminergique classique à laquelle a été ajoutée une formulation de PEA co-ultramicronisée avec de la lutéoline. Il a été observé une amélioration de la dyskinésie (mouvements anormaux) et une réduction de la camptocormie. Le patient a poursuivi le traitement pendant 4 mois, ce qui a entraîné une résolution complète de la dyskinésie des jambes et du tronc et une réduction marquée de l'apparition de la camptocormie pendant les états « off ».

## Maladie de Huntington

La maladie de Huntington est une maladie héréditaire et rare, qui se traduit par une dégénérescence neurologique provoquant d'importants troubles moteurs, cognitifs et psychiatriques, et évoluant jusqu'à la perte d'autonomie puis la mort. L'âge moyen

du diagnostic est d'environ 40 ans. Elle est autosomique dominante, causée par une expansion répétée des trinuécléotides CAG dans le gène de la huntingtine sur le chromosome 4, qui conduit à la production de la protéine huntingtine mutante. Elle se caractérise par une perte de neurones épineux moyens et une astrogliose (augmentation anormale du nombre d'astrocytes). Il existe des preuves d'une relation entre la maladie de Huntington et le système endocannabinoïde, étant donné que la réduction spectaculaire des récepteurs cannabinoïdes dans toutes les régions des ganglions de la base est l'une des altérations les plus précoces et les plus graves de cette maladie.

Dans une étude de modèle animal de maladie de Huntington il a été remarqué une altération du système endocannabinoïde et une diminution des niveaux de PEA dans le striatum.<sup>12</sup> Les résultats ont permis de conclure qu'un système endocannabinoïde altéré est une caractéristique de la maladie de Huntington symptomatique. La prise de PEA pourrait être une piste dans cette maladie.

## Sclérose en plaques

La sclérose en plaques (SEP) est une maladie auto-immune qui affecte le système nerveux central. Une dysfonction du système immunitaire y entraîne des lésions qui provoquent des perturbations motrices, sensitives, cognitives, visuelles ou encore sphinctériennes (le plus souvent urinaires et intestinales). La SEP est une pathologie liée à la dégradation de la myéline, une gaine qui entoure les fibres nerveuses et est essentielle à la conduction de l'influx nerveux.

La progression de la SEP est causée par des épisodes d'inflammation croissante due à la libération d'antigènes, plus précisément la glycoprotéine oligodendrocyte de la myéline. Ces antigènes déclenchent une réponse auto-immune par laquelle

les lymphocytes T, les lymphocytes B et les macrophages traversent la barrière hémato-encéphalique et attaquent la myéline. Ceci déclenche des processus inflammatoires. Une libération supplémentaire d'antigènes entraîne une dégénérescence ultérieure, provoquant une inflammation supplémentaire contribuant à la perte de matière grise. En plus des lésions de la substance grise et de la substance blanche, une autre caractéristique de la SEP est la présence de cellules progénitrices d'oligodendrocytes (OPC) indifférenciées, en raison de leur incapacité à évoluer vers un phénotype producteur de myéline.

Des découvertes récentes ont montré la capacité des formulations contenant du PEA à favoriser la différenciation des oligodendrocytes, qui représente la première étape pour la bonne formation de la myéline, ce qui ouvre de nouvelles perspectives de recherche prometteuses.<sup>13</sup>

De plus en plus de preuves issues d'études animales suggèrent que les cannabinoïdes pourraient lutter efficacement contre la démyélinisation, l'inflammation et les processus auto-immuns survenant dans des pathologies telles que la SEP.<sup>14</sup>

Dans un modèle animal de SEP, les effets du cannabidiol (CBD) et du PEA, en combinaison ou séparément, ont été évalués. Les résultats ont montré que, alors que l'administration concomitante CBD + PEA n'était pas aussi efficace que l'un ou l'autre séparément, l'administration intra-péritonéale unique de PEA (ou de CBD), réduisait la sévérité de l'altération neurocomportementale, diminuait l'inflammation, la démyélinisation, l'expression des cytokines et les dommages aux axones.<sup>15</sup>

La seule étude humaine sur la SEP et le PEA disponible a montré une diminution des effets indésirables cutanés (douleur et érythème) au point d'injection de l'interféron-β1a (un traitement immunomodulateur donné dans cette maladie), avec une prise de 600 mg de PEA.<sup>16</sup> Il a aussi été noté une

augmentation des taux sanguins de PEA, OEA et anandamide, ainsi qu'une baisse de médiateurs inflammatoires tels que le TNF-alpha et l'IL-17.

## **Sclérose latérale amyotrophique**

La sclérose latérale amyotrophique (SLA), ou maladie de Charcot, est une maladie neurodégénérative mortelle caractérisée par une dégénérescence progressive des motoneurons qui entraîne une atrophie musculaire, une paralysie et le décès dans les 3 à 5 ans suivant le début des symptômes.

Cette maladie s'accompagne d'une inflammation rachidienne notable médiée notamment par la microglie et les mastocytes. Aucun traitement efficace n'est disponible. C'est là que le PEA pourrait intervenir, pour sa capacité à freiner l'activation des mastocytes et de la microglie.

La supplémentation en PEA ultra-micronisé, chez un patient atteint de SLA, a entraîné une amélioration du tableau clinique, du tonus musculaire, des fonctions respiratoires et motrices, via un contrôle de la neuro-inflammation.<sup>17</sup>

Un essai clinique sur 64 patients a démontré que l'administration pendant 6 mois de PEA ultra-micronisé, en plus du traitement standard (riluzole), ralentissait considérablement le déclin de la fonctionnalité pulmonaire et l'aggravation des symptômes de la SLA.<sup>18</sup>

### En résumé

*De par ses nombreux effets bénéfiques sur le système nerveux central, comme la lutte contre la neuro-inflammation et la démyélinisation, la modulation de la transmission synaptique, le PEA pourrait constituer une aide dans les maladies neurodégénératives telles le trouble cognitif léger, la démence frontotemporale, les maladies d'Alzheimer, de Parkinson et de Huntington, ainsi que dans la sclérose en plaques et la sclérose latérale amyotrophique. Bien sûr des essais cliniques sont encore requis, mais vu l'absence de traitement efficace dans ces maladies et le profil d'innocuité du PEA, il mérite d'être essayé.*

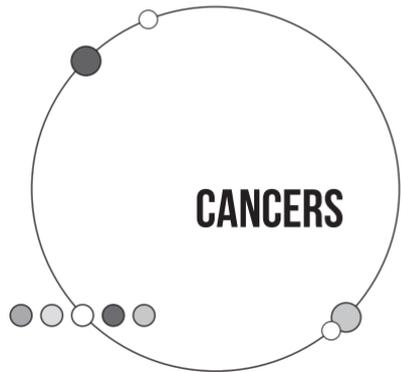
## Références

- 1 Guida F, Luongo L, Marmo F, Romano R, Iannotta M, Napolitano F, Belardo C, Marabese I, D'Aniello A, De Gregorio D, Rossi F, Piscitelli F, Lattanzi R, de Bartolomeis A, Usiello A, Di Marzo V, de Novellis V, Maione S. Palmitoylethanolamide reduces pain-related behaviors and restores glutamatergic synapses homeostasis in the medial prefrontal cortex of neuropathic mice. *Mol Brain*. 2015 Aug 12;8:47.
- 2 Boccella S, Marabese I, Iannotta M, Belardo C, Neugebauer V, Mazzitelli M, Pieretti G, Maione S, Palazzo E. Metabotropic Glutamate Receptor 5 and 8 Modulate the Ameliorative Effect of Ultramicronized Palmitoylethanolamide on Cognitive Decline Associated with Neuropathic Pain. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 9;20(7):1757.
- 3 Assogna M, Di Lorenzo F, Martorana A, Koch G. Synaptic Effects of Palmitoylethanolamide in Neurodegenerative Disorders. *Biomolecules*. 2022 Aug 22;12(8):1161.
- 4 Calabrò RS, Naro A, De Luca R, Leonardi S, Russo M, Marra A, Bramanti P. PEALut efficacy in mild cognitive impairment: evidence from a SPECT case study! *Aging Clin Exp Res*. 2016 Dec;28(6):1279-1282.
- 5 Assogna M, Casula EP, Borghi I, Bonni S, Samà D, Motta C, Di Lorenzo F, D'Acunto A, Porrazzini F, Minei M, Caltagirone C, Martorana A, Koch G. Effects of Palmitoylethanolamide Combined with Luteoline on Frontal Lobe Functions, High Frequency Oscillations, and GABAergic Transmission in Patients with Frontotemporal Dementia. *J Alzheimers Dis*. 2020;76(4):1297-1308.
- 6 Alasmari F, Alshammari MA, Alasmari AF, Alanazi WA, Alhazzani K. Neuroinflammatory Cytokines Induce Amyloid Beta Neurotoxicity through Modulating Amyloid Precursor Protein Levels/Metabolism. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 25;2018:3087475.
- 7 Beggiano S, Tomasini MC, Ferraro L. Palmitoylethanolamide (PEA) as a Potential Therapeutic Agent in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol*. 2019 Jul 24;10:821.
- 8 Paterniti I, Cordaro M, Campolo M, Siracusa R, Cornelius C, Navarra M, Cuzzocrea S, Esposito E. Neuroprotection by association of palmitoylethanolamide with luteolin in experimental Alzheimer's disease models: the control of neuroinflammation. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2014;13(9):1530-41.
- 9 Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscà L, Cuadrado A. Inflammation in Parkinson's Disease: Mechanisms and Therapeutic Implications. *Cells*. 2020 Jul 14;9(7):1687.
- 10 Brotini S, Schievano C, Guidi L. Ultra-micronized Palmitoylethanolamide: An Efficacious Adjuvant Therapy for Parkinson's Disease. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2017;16(6):705-713.

- 11 Brotini S. Palmitoylethanolamide/Luteolin as Adjuvant Therapy to Improve an Unusual Case of Camptocormia in a Patient with Parkinson's Disease: A Case Report. *Innov Clin Neurosci*. 2021 Oct-Dec;18(10-12):12-14.
- 12 Bisogno T, Martire A, Petrosino S, Popoli P, Di Marzo V. Symptom-related changes of endocannabinoid and palmitoylethanolamide levels in brain areas of R6/2 mice, a transgenic model of Huntington's disease. *Neurochem Int*. 2008 Jan;52(1-2):307-13.
- 13 Valenza M, Facchinetti R, Steardo L, Scuderi C. Palmitoylethanolamide and White Matter Lesions: Evidence for Therapeutic Implications. *Biomolecules*. 2022 Aug 27;12(9):1191.
- 14 Baker D, Pryce G, Croxford JL, Brown P, Pertwee RG, Makriyannis A, Khanolkar A, Layward L, Fezza F, Bisogno T, Di Marzo V. Endocannabinoids control spasticity in a multiple sclerosis model. *FASEB J*. 2001 Feb;15(2):300-2.
- 15 Rahimi A, Faizi M, Talebi F, Noorbakhsh F, Kahrizi F, Naderi N. Interaction between the protective effects of cannabidiol and palmitoylethanolamide in experimental model of multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Neuroscience*. 2015 Apr 2;290:279-87.
- 16 Orefice NS, Alhouayek M, Carotenuto A, Montella S, Barbato F, Comelli A, Calignano A, Muccioli GG, Orefice G. Oral Palmitoylethanolamide Treatment Is Associated with Reduced Cutaneous Adverse Effects of Interferon- $\beta$ 1a and Circulating Proinflammatory Cytokines in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016 Apr;13(2):428-38.
- 17 Clemente S. Amyotrophic lateral sclerosis treatment with ultramicronized palmitoylethanolamide: a case report. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2012 Nov 1;11(7):933-6.
- 18 Palma E, Reyes-Ruiz JM, Lopergolo D, Roseti C, Bertollini C, Ruffolo G, Cifelli P, Onesti E, Limatola C, Miledi R, Inghilleri M. Acetylcholine receptors from human muscle as pharmacological targets for ALS therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 15;113(11):3060-5.







Agir sur le système endocannabinoïde serait aussi un moyen de lutter contre les cancers. En effet la modulation du système endocannabinoïde interfère avec la prolifération des cellules cancéreuses soit en inhibant les boucles mitogènes auto-crines / paracrines, soit en induisant directement l'apoptose. L'anandamide possède un effet pro-apoptose qui ne semble pas être présent pour d'autres endocannabinoïdes.<sup>1</sup> Il existe d'autres mécanismes notamment liés aux récepteurs PPAR- $\alpha$ .

### **Le PEA protégerait contre le cancer du côlon**

Le PEA exerce des effets anti-inflammatoires sur l'intestin, mais pourrait aussi prévenir le cancer du côlon.

Les résultats d'une étude *in vitro* ont montré que le PEA ultra-micronisé inhibe la prolifération des cellules tumorales via l'activation des récepteurs PPAR- $\alpha$  et GPR55, et induit l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G2 / M (régulation à la hausse de la cycline B1 / CDK1). De plus, il réduit la migration des cellules tumorales.<sup>2</sup> Ces découvertes ont amené les preuves du potentiel du PEA dans la prévention du cancer du côlon.

D'autres travaux ont également démontré son effet inhibiteur sur l'angiogenèse dans un modèle *in vitro* de carcinome du côlon humain.<sup>3</sup> Le VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) stimule la croissance de nouveaux vaisseaux qui nourrissent les tumeurs. Or l'administration de PEA réduit la concentration de VEGF et l'expression des récepteurs du VEGF.

## **Son effet d'entourage serait bénéfique contre le cancer du sein**

*In vitro* l'endocannabinnoïde anandamide (AEA) possède un effet antiprolifératif sur les cellules cancéreuses du sein humain MCF-7. Une étude a montré que le PEA inhibe l'enzyme FAAH, ce qui a pour conséquence d'augmenter les taux d'AEA (car non détruit par la FAAH, effet d'entourage), ceci aboutissant à une plus grande efficacité de l'AEA !<sup>4</sup>

## **Le PEA lutte contre la neuropathie induite par la chimio**

La neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie est un effet secondaire courant et malheureusement persistant après la fin des chimiothérapies neurotoxiques.

Une étude a évalué les effets d'un produit nutraceutique contenant un mélange d'acides gras et de PEA chez des patients préalablement traités par des thérapies (néo)adjuvantes à base de paclitaxel (cancer du sein) ou d'oxaliplatine (cancer du côlon).<sup>5</sup>

Ce traitement s'est avéré bénéfique pour réduire la sévérité de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie et limiter sa progression, pour les deux types de chimiothérapie, mais plus nettement chez les patients traités par paclitaxel.

## En résumé

*Bien que les preuves soient très limitées, le PEA semble posséder des propriétés anti-cancer, notamment dans les cancers du côlon et du sein, via différents mécanismes.*

*Par ailleurs le PEA peut réduire la sévérité de la neuropathie périphérique induite par la chimiothérapie.*

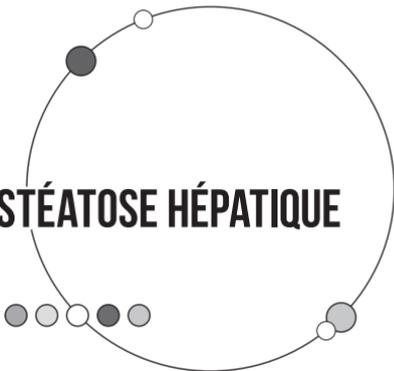
## Références

- 1 Parolaro D, Massi P, Rubino T, Monti E. Endocannabinoids in the immune system and cancer. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. 2002 Feb-Mar;66(2-3):319-32.
- 2 Pagano E, Venneri T, Lucariello G, Cicia D, Brancaleone V, Nani MF, Cacciola NA, Capasso R, Izzo AA, Borrelli F, Romano B. Palmitoylethanolamide Reduces Colon Cancer Cell Proliferation and Migration, Influences Tumor Cell Cycle and Exerts In Vivo Chemopreventive Effects. Cancers (Basel). 2021 Apr 16;13(8):1923.
- 3 Sarnelli G, Gigli S, Capoccia E, Iuvone T, Cirillo C, Seguella L, Nobile N, D'Alessandro A, Pesce M, Steardo L, Cuomo R, Esposito G. Palmitoylethanolamide Exerts Antiproliferative Effect and Downregulates VEGF Signaling in Caco-2 Human Colon Carcinoma Cell Line Through a Selective PPAR- $\alpha$ -Dependent Inhibition of Akt/mTOR Pathway. Phytother Res. 2016 Jun;30(6):963-70.
- 4 Di Marzo V, Melck D, Orlando P, Bisogno T, Zagoory O, Bifulco M, Vogel Z, De Petrocellis L. Palmitoylethanolamide inhibits the expression of fatty acid amide hydrolase and enhances the anti-proliferative effect of anandamide in human breast cancer cells. Biochem J. 2001 Aug 15;358(Pt 1):249-55.
- 5 Zaiss M, Uhlig J, Zahn MO, Decker T, Lehmann HC, Harde J, Hogrefe C, Vannier C, Marschner N. Improving Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Breast or Colon Cancer after End of (Neo) adjuvant Therapy: Results from the Observational Study STEFANO. Oncol Res Treat. 2021;44(11):613-621.





# OBÉSITÉ ET STÉATOSE HÉPATIQUE



En France la prévalence de l'obésité est d'environ 15 %. Pire encore, la prévalence de la stéatose hépatique, ou maladie du foie gras, est de plus de 18 % ! Des projections estiment que ce nombre va plus que doubler d'ici à 2030, et que les complications de cirrhose ainsi que les cancers du foie liés à la stéatose hépatique non alcoolique vont tripler à cet horizon. Les personnes diabétiques, en surpoids ou souffrant d'affections liées au syndrome métabolique sont particulièrement à risque.

Ces maladies dites « de civilisation » sont un véritable fléau en occident. Le mode de vie, qui comprend l'activité physique et l'alimentation, sont des facteurs majeurs.

Alors que le PEA est généralement utilisé pour lutter contre les douleurs et l'inflammation, il pourrait aussi avoir un intérêt dans ces maladies métaboliques.

## Les récepteurs PPAR et les maladies métaboliques

Les PPAR- $\alpha$  sont fortement exprimés dans les organes et les tissus caractérisés par un taux élevé de combustion des acides gras pour la production d'énergie, comme entre autres le foie et le tissu adipeux brun.<sup>1</sup>

Les PPAR- $\alpha$  augmentent la production d'enzymes responsables de la combustion des acides gras et de la synthèse des corps cétoniques à partir des acides gras dans le foie. Ainsi, les PPAR- $\alpha$  fonctionnent comme une plaque tournante intégrant plusieurs signaux métaboliques pour orchestrer le passage du glucose à l'utilisation des acides gras pour la production d'énergie.<sup>2</sup>

Etant donné que le PEA active les récepteurs PPAR- $\alpha$ , on comprend alors son rôle possible dans la prévention des maladies métaboliques telles que l'obésité et la stéatose hépatique (maladie du foie gras).

## **Le PEA aussi efficace que l'OEA dans l'obésité**

L'oléoyléthanolamide, ou OEA, est un membre de la famille des NAE, au même titre que le PEA. Il favorise la satiété et réduit la lipogenèse (formation du tissu gras).<sup>3 4</sup>

Une étude sur des rats a évalué les effets de l'administration d'OEA ou de PEA conjointement à une alimentation standard ou riche en graisses (High Fat Diet ou HFD).<sup>5</sup> L'administration d'OEA et de PEA a induit une perte de poids corporel chez les rats nourris de façons standard et HFD. Fait intéressant, cet effet amincissant était plus prononcé chez les rats nourris avec la HFD, en particulier dans le groupe traité avec OEA.

Il convient de noter que les effets amincissants et anorexigènes de l'OEA et du PEA étaient également accompagnés d'une amélioration significative des paramètres sanguins (glycémie, triglycérides, HDL, bilirubine, urée, acide urique, créatinine et enzymes hépatiques ALAT). De plus, ces paramètres biochimiques ont récupéré des niveaux très proches de ceux trouvés chez les rats nourris avec l'alimentation standard. Le traitement aux NAE exerce une action protectrice spécifique sur l'intégrité des tissus hépatiques et rénaux.

Au total les résultats indiquent que le PEA est capable d'améliorer l'état de santé dans l'obésité induite par l'alimentation, la perte de poids, la stéatose hépatique, l'inflammation et la dyslipémie. L'action du PEA s'est avérée presque identique à celle de l'OEA.

## **Le PEA améliore la signalisation de la leptine**

La leptine est une hormone peptidique qui contrôle la satiété. Elle agit comme un régulateur métabolique. En conditions normales la leptine empêche de développer du surpoids. Mais dans l'obésité, qui est une véritable maladie métabolique, la leptine, bien que produite en quantité, ne fonctionne pas. Son effet de signalisation est inefficace. On parle alors de résistance à la leptine.

Une étude animale a évalué l'effet du PEA sur l'apport alimentaire et le poids corporel, ainsi que l'interaction entre le PEA et la signalisation de la leptine produite par l'hypothalamus, chez des rats femelles à qui on a retiré les ovaires.<sup>6</sup> L'ovariectomie a produit une hyperphagie et une augmentation de la prise de poids.

Il a été montré que le PEA entraîne une réduction de l'apport alimentaire, du poids corporel et de la masse grasse. Les mécanismes sous-jacents impliquent une amélioration de la signalisation de la leptine.

Pour les auteurs de l'étude les résultats fournissent une justification de l'utilisation thérapeutique du PEA chez la femme ménopausée obèse.

## **De la graisse blanche vers la graisse brune**

Dans le corps on distingue deux types de tissus adipeux : la graisse blanche et la graisse brune. Dans l'obésité, les calories en excès sont principalement stockées dans la graisse blanche. En revanche, la graisse brune brûle de l'énergie et génère de la chaleur. En simplifiant on peut dire que la graisse blanche est mauvaise alors que la brune est bonne et aide à perdre du poids.

Or une étude sur des souris a montré que le PEA favorise la conversion de la graisse blanche en graisse brune et la reprogrammation métabolique des adipocytes !<sup>7</sup>

## **Un protecteur contre le foie gras**

Une étude a révélé que l'administration à long terme de PEA chez des souris nourries avec un régime HFD limite l'accumulation de graisses dans le foie, augmente la dépense énergétique et réduit considérablement la résistance à l'insuline.<sup>8</sup> Dans des mitochondries (centrales énergétiques des cellules) hépatiques isolées, il a été démontré que le PEA pouvait améliorer la fonction mitochondriale et l'efficacité énergétique, conduisant à la réduction de l'accumulation de lipides intracellulaires et du stress oxydatif.

## **Permet de lutter contre l'inflammation et la fibrose hépatique**

La stéatohépatite non alcoolique, ou NASH est un stade avancé de stéatose hépatique où une fibrose s'est développée. La NASH peut d'ailleurs évoluée vers une cirrhose...

Une étude a évalué les effets du PEA sur des souris atteintes de NASH induite par un régime déficient en méthionine et en choline.<sup>9</sup> Les résultats ont montré que le PEA améliore

significativement la fonction hépatique, atténue les changements pathologiques hépatiques, l'accumulation de lipides et la fibrose. Il inhibe l'inflammation et restaure l'autophagie (auto-nettoyage cellulaire). Les auteurs ont conclu que le PEA peut représenter un agent thérapeutique efficace pour traiter la NASH.

### En résumé

*Le PEA s'avère être un régulateur métabolique : il permet une meilleure signalisation de la leptine, favorise la conversion de la graisse blanche en graisse brune, augmente la combustion des graisses, normalise les paramètres sanguins et protège le foie de la stéatose et de la fibrose.*

## Références

- 1 Iannotti FA, Vitale RM. The Endocannabinoid System and PPARs: Focus on Their Signalling Crosstalk, Action and Transcriptional Regulation. *Cells*. 2021 Mar 7;10(3):586.
- 2 Patsouris D, Mandard S, Voshol PJ, Escher P, Tan NS, Havekes LM, Koenig W, März W, Tafuri S, Wahli W, Müller M, Kersten S. PPARalpha governs glycerol metabolism. *J Clin Invest*. 2004 Jul;114(1):94-103
- 3 Rodríguez de Fonseca F, Navarro M, Gómez R, Escuredo L, Nava F, Fu J, Murillo-Rodríguez E, Giuffrida A, LoVerme J, Gaetani S, Kathuria S, Gall C, Piomelli D. An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature*. 2001 Nov 8;414(6860):209-12.
- 4 Fu J, Gaetani S, Oveisi F, Lo Verme J, Serrano A, Rodríguez De Fonseca F, Rosengarth A, Luecke H, Di Giacomo B, Tarzia G, Piomelli D. Oleylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR-alpha. *Nature*. 2003 Sep 4;425(6953):90-3.
- 5 Tovar R, Gavito AL, Vargas A, Soverchia L, Hernandez-Folgado L, Jagerovic N, Baixeras E, Ciccocioppo R, Rodríguez de Fonseca F, Decara J. Palmitoleylethanolamide Is an Efficient Anti-Obesity Endogenous Compound: Comparison with Oleylethanolamide in Diet-Induced Obesity. *Nutrients*. 2021 Jul 28;13(8):2589.
- 6 Mattace Raso G, Santoro A, Russo R, Simeoli R, Paciello O, Di Carlo C, Diano S, Calignano A, Meli R. Palmitoylethanolamide prevents metabolic alterations and restores leptin sensitivity in ovariectomized rats. *Endocrinology*. 2014 Apr;155(4):1291-301.
- 7 Annunziata C, Pirozzi C, Lama A, Senzacqua M, Comella F, Bordin A, Monnolo A, Pelagalli A, Ferrante MC, Mollica MP, Iossa A, De Falco E, Mattace Raso G, Cinti S, Giordano A, Meli R. Palmitoylethanolamide Promotes White-to-Beige Conversion and Metabolic Reprogramming of Adipocytes: Contribution of PPAR- $\alpha$ . *Pharmaceutics*. 2022 Jan 31;14(2):338.
- 8 Annunziata C, Lama A, Pirozzi C, Cavaliere G, Trinchese G, Di Guida F, Nitrato Izzo A, Cimmino F, Paciello O, De Biase D, Murru E, Banni S, Calignano A, Mollica MP, Mattace Raso G, Meli R. Palmitoylethanolamide counteracts hepatic metabolic inflexibility modulating mitochondrial function and efficiency in diet-induced obese mice. *FASEB J*. 2020 Jan;34(1):350-364.
- 9 Hu J, Ying H, Yao J, Yang L, Jin W, Ma H, Li L, Zhao Y. Micronized Palmitoylethanolamide Ameliorates Methionine- and Choline-Deficient Diet-Induced Nonalcoholic Steatohepatitis via Inhibiting Inflammation and Restoring Autophagy. *Front Pharmacol*. 2021 Oct 12;12:744483.



## RÉCUPÉRATION ET CROISSANCE MUSCULAIRE CHEZ LES SPORTIFS



### Trouver des solutions saines pour la récupération des sportifs

L'entraînement sportif est un stress pour l'organisme. Physiologiquement ce dernier s'adapte pour mieux supporter ce stress s'il revient. Ainsi la progression dans le sport fait intervenir le système stress / surcompensation : le stimulus de l'entraînement engendre une adaptation, amenant les capacités physiques, après la récupération et au fur et à mesure, à un niveau supérieur.

Cependant si les dommages musculaires induits par l'exercice sont trop importants, cela peut limiter la récupération, et donc prolonger le temps avant de pouvoir réaliser la séance suivante...

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS. ex : diclofenac, naproxène) sont couramment prescrits pour soulager les symptômes des lésions musculaires induites par la pratique sportive. Mais ils ont deux grands inconvénients : leur utilisation à long terme peut altérer la réponse adaptative des muscles à l'exercice, et ils sont délétères pour différents organes (reins, cœur, estomac et intestins).

Il est primordial pour les sportifs de rechercher des alternatives plus saines. Le PEA est un candidat sérieux !

## Levagen+™ et récupération après l'exercice physique

Dans une étude contrôlée randomisé en double aveugle Levagen+™ a été évalué sur la récupération après un exercice de musculation endommageant les muscles.<sup>1</sup>

Vingt-huit jeunes hommes en bonne santé ont été assignés au hasard pour prendre soit du PEA liquide (167,5 mg de Levagen+™ - dont 150 mg de PEA - avec 832,5 mg de malto-dextrine) soit un placebo (1 g de maltodextrine). Chaque traitement a été administré avant l'exercice, juste après l'exercice, 24 h et 48 h après l'exercice.

Les tests physiques (musculation) étaient les suivants :

- ◎ 4 séries de presse à cuisse à 80 % de la charge maximale pour 1 répétition (1-RM) ;
- ◎ Exécution la plus rapide possible pour pouvoir mesurer l'explosivité ;
- ◎ 60 secondes de pause entre les séries ;
- ◎ 5 minutes après la fin de la quatrième série les participants ont re-testé leur 1-RM (charge maximale pour une seule répétition) ;
- ◎ 2h45 après ce nouveau test, il leur a été demandé d'effectuer le maximum de répétitions à 70 % de 1-RM.

Les douleurs musculaires, le tour de cuisse, la concentration de lactate dans le sang, les biomarqueurs des lésions musculaires et de l'inflammation et les voies des facteurs de transcription ont été mesurés avant et immédiatement après l'exercice, puis à 1, 2, 3, 24, 48 et 72 heures après l'exercice.

Levagen+™ s'est avéré statistiquement significatif (lorsque comparé au placebo) pour :

- ◎ diminuer des taux de myoglobine après l'exercice ;

- baisser la concentration sanguine de lactate après l'exercice ;
- augmenter des taux de protéine kinase B (mTOR) associée à l'entraînement en résistance, qui est un marqueur de l'anabolisme !

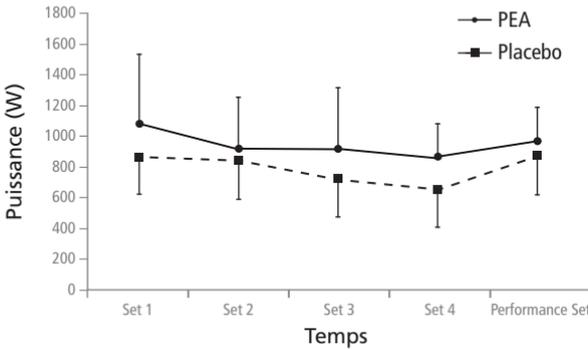


Figure 1 : Puissance moyenne pendant l'exercice de presse jambes pour les groupes palmitoléthanamide (PEA) et placebo.

## Une protection contre les dégâts intestinaux de l'ischémie-reperfusion

L'ischémie-reperfusion intestinale est très fréquente dans les sports d'endurance. Pendant l'effort, alors que le sang est dérivé vers les muscles, les intestins en sont privés. Ils sont alors mal irrigués et manquent d'oxygène.

Après l'effort, les vaisseaux sanguins se dilatent et irriguent de nouveau les intestins. Cette revascularisation, amène une arrivée importante d'oxygène. C'est l'ischémie-reperfusion intestinale. Ceci engendre un stress oxydatif important et une inflammation intestinale. Une porosité intestinale peut être induite, avec ses fâcheuses conséquences.

Une étude animale (sur des souris) a démontré que le PEA atténue considérablement le degré de lésion intestinale et d'inflammation causée par une lésion ischémie-reperfusion.<sup>2</sup>

Dans cette étude il a été démontré que l'administration de PEA 5 minutes avant la reperfusion, réduisait significativement tous les paramètres impliqués lors de l'inflammation, tels que la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ ), les molécules d'adhésion (ICAM-1, sélectine P), l'expression de NF- $\kappa$ B et l'activation de l'apoptose. En termes plus simples le PEA protège les intestins après l'effort.

### En résumé

*Le PEA Levagen+™ améliore la performance, la récupération et stimule la croissance musculaire !*

*Il constitue une alternative saine aux AINS. Le PEA serait aussi intéressant pour éviter les dommages intestinaux causés par l'ischémie-reperfusion, particulièrement présente dans les sports d'endurance.*

### Références

- 1 Mallard A, Briskey D, Richards A, Mills D, Rao A. The Effect of Orally Dosed Levagen+™ (palmitoylethanolamide) on Exercise Recovery in Healthy Males-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020 Feb 25;12(3):596.
- 2 Di Paola R, Impellizzeri D, Torre A, Mazzone E, Cappellani A, Faggio C, Esposito E, Trischitta F, Cuzzocrea S. Effects of palmitoylethanolamide on intestinal injury and inflammation caused by ischemia-reperfusion in mice. *J Leukoc Biol*. 2012 Jun;91(6):911-20.





## TOUS LES PEA NE SE VALENT PAS

### Pas un PEA mais des PEA

Sur le marché il existe différentes sortes de PEA. La molécule de palmitoylethanolamide en elle-même est identique, mais elle peut être « travaillée » pour améliorer son absorption et donc sa biodisponibilité.

Sont disponibles sous forme de compléments alimentaires des PEA simples, mais aussi des PEA micronisés, ultra-micronisés, hydro-dispersibles...

### Levagen™, un PEA étudié

Les produits de PEA sont donc nombreux. Mais attention, tous ne se valent pas ! Leur solubilité, leur biodisponibilité peuvent être largement différentes. Certains ont été évalués dans des études cliniques, d'autres non...

Les PEA Levagen™ et Levagen+™, développés par Gencor®, ont été évalués dans de nombreuses études cliniques : arthrose, maux de tête, neuropathies périphériques chez des sujets diabétiques, sommeil, récupération chez les sportifs, COVID-19, survenue des symptômes en cas de rhume ou de grippe.<sup>1 2 3 4 5 6 7</sup>

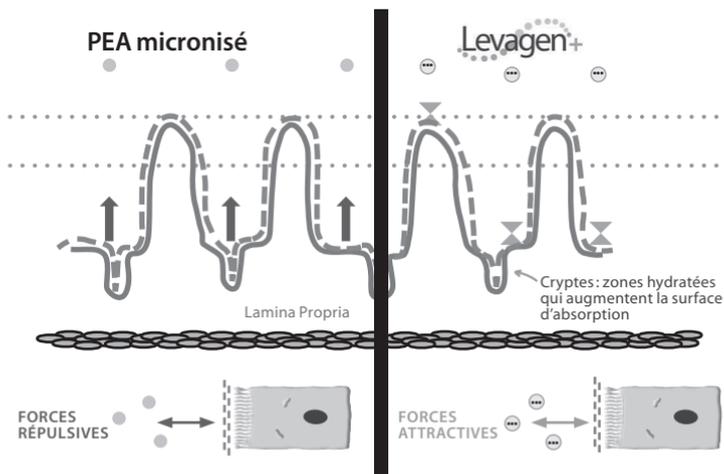
De nouvelles études cliniques sont encore en cours dans différents domaines comme les douleurs menstruelles, le

microbiome (flore intestinale), et même en application topique pour les douleurs musculaires !

## Levagen Plus™, PEA hydrodispersible à biodisponibilité augmentée

# Levagen®+

Une technologie a été ajoutée au PEA Levagen™ pour le rendre plus biodisponible. LipiSpense® est un nouveau système d'administration qui utilise la technologie de dispersion pour améliorer la biodisponibilité des agents hydrophobes. Le PEA à l'origine hydrophobe devient alors hydro-dispersible.



Sur ce schéma, le PEA micronisé est comparé à Levagen+™. Dans le premier cas le PEA a tendance à se rapprocher, mais aussi, mais aussi à être rejeté, ceci étant dû aux forces d'adhésion,

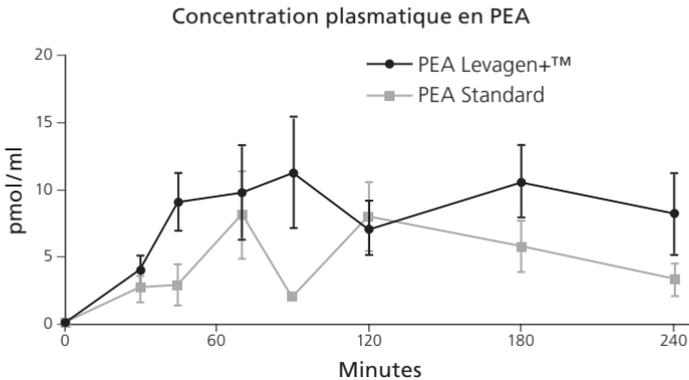
ou dû aux forces entre les différentes entités moléculaires, lipophile versus hydrophile. Dans le cas de Levagen+™ (avec LipiSpurse™), les forces sont toutes de cohésion ou ont toutes la même nature moléculaire. La couche d'eau de Levagen+™ rencontre l'eau présente sur les muqueuses, à la suite de quoi, le lipide rencontre la couche lipidique de la membrane plasmique qui facilite l'absorption.

## Une biodisponibilité supérieure prouvée par la science

Dans une étude clinique, en parallèle et en double aveugle, deux groupes ont pris soit une dose unique de simple PEA, soit une dose unique de PEA Levagen+™.<sup>8</sup> Les taux sanguins ont été mesurés au bout de 30, 45, 60, 70, 90, 120, 180 et 240 minutes.

La biodisponibilité de Levagen+™ avec LipiSpurse® était 1,75 fois supérieure au simple PEA !

La concentration maximale de PEA a été observée 45 minutes après l'ingestion.



*Concentration de PEA dans le sang après ingestion de PEA Levagen+™ et de EA standard*

## Levagen+™, un ingrédient primé dans la recherche sur les nutraceutiques aux Nutra Ingredients Awards

Levagen+™ a été nommé en tant que finaliste des Nutraingredients-Asia Awards en 2021 dans la catégorie « Recherche en nutrition de l'année ».

En outre, Levagen+™ a remporté les Nutraingredients-USA Awards dans la catégorie « Ingrédient de l'année: Vieillir en bonne santé ».

Voici les détails des critères de sélection :

La recherche et le développement sont au cœur de tout ce qui se fait dans l'industrie de la nutrition. Une science solide est indispensable pour étayer les allégations de produits et éclairer les décisions commerciales. Cette catégorie récompense les meilleurs projets de recherche en nutrition révolutionnaires qui repoussent les limites de la science nutritionnelle.

Les juges examinent comment les projets de recherche ont le potentiel d'avoir un impact positif sur l'industrie de la nutrition, sur la base des critères suivants :

- Comment le projet de recherche est conçu pour répondre à une demande réelle des consommateurs, à un besoin nutritionnel, à un problème politique ou à un risque pour les soins de santé ;
- Si la recherche a fourni des preuves scientifiques solides pour démontrer une solution nutritionnelle unique à ce besoin ou problème, y compris des données évaluées par des pairs pour étayer ces résultats ;
- Preuve d'une bonne méthodologie de recherche, d'une analyse et de résultats conformes aux meilleures pratiques ;

- ⊙ Le potentiel d'applications commerciales ou de changements de grande envergure dans l'industrie grâce à la recherche;
- ⊙ Qu'est-ce qui donne au projet de recherche le « facteur X », ce qui le distingue des autres et devance la concurrence, y compris les preuves pour étayer les affirmations.

Ainsi, à partir de toutes les études qui ont été menées, Levagen+™ a été reconnu comme une marque qui valorise la recherche et qui est soutenue par la science.

### En résumé

*Tous les PEA ne se valent pas ! Choisir un PEA à la fois étudié dans sa capacité à être bien absorbé, mais aussi dans son efficacité par des études cliniques publiées est indéniablement un avantage. Levagen+™ correspond à ces critères.*

## Références

- 1 Steels E, Venkatesh R, Steels E, Vitetta G, Vitetta L. A double-blind randomized placebo controlled study assessing safety, tolerability and efficacy of palmitoylethanolamide for symptoms of knee osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2019 Jun;27(3):475-485.
- 2 Briskey D, Ebelt P, Steels E, Subah S, Bogoda N, Rao A. Efficacy of Palmitoylethanolamide (Levagen+™) Compared to Ibuprofen for Reducing Headache Pain Severity and Duration in Healthy Adults: A Double-Blind, Parallel, Randomized Clinical Trial. *Food and Nutrition Sciences*. 2022 Jul;13, 690-701.
- 3 Pickering E, Steels EL, Steadman KJ, Rao A, Vitetta L. A randomized controlled trial assessing the safety and efficacy of palmitoylethanolamide for treating diabetic-related peripheral neuropathic pain. *Inflammopharmacology*. 2022 Sep 4.
- 4 Rao A, Ebelt P, Mallard A, Briskey D. Palmitoylethanolamide for sleep disturbance. A double-blind, randomised, placebo-controlled interventional study. *Sleep Sci Pract*. 2021;5(1):12.
- 5 Mallard A, Briskey D, Richards A, Mills D, Rao A. The Effect of Orally Dosed Levagen+™ (palmitoylethanolamide) on Exercise Recovery in Healthy Males-A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2020 Feb 25;12(3):596.
- 6 Fonnesu R, Thunuguntla VBSC, Veeramachaneni GK, Bondili JS, La Rocca V, Filipponi C, Spezia PG, Sidoti M, Plicanti E, Quaranta P, Freer G, Pistello M, Mathai ML, Lai M. Palmitoylethanolamide (PEA) Inhibits SARS-CoV-2 Entry by Interacting with S Protein and ACE-2 Receptor. *Viruses*. 2022 May 17;14(5):1080.
- 7 Johnston C, Chang Y, Liu L. Effect of Levagen+, a highly bioavailable Palmitoylethanolamide (PEA) compared to a placebo on incidence and symptomatic relief of upper respiratory tract infection (URTI) in an Adult Population – A double blind, randomised controlled trial. *RDC Clinical*. 6th June 2022.
- 8 Briskey D, Mallard AR, Rao A. Increased Absorption of Palmitoylethanolamide Using a Novel Dispersion Technology System (LipiSpense®). *J Nutraceuticals Food Sci*. 2020 Vol.5 No.2:3.





## LES SYNERGIES AVEC LE PEA

### Les polyphénols en synergie avec le PEA

Dans de nombreuses études le PEA a été testé en synergie avec des polyphénols. En effet ces derniers, grâce à leur fort potentiel antioxydant, mais aussi leurs mécanismes anti-inflammatoires différents du palmitoyléthanolamide, se présentent comme les compléments idéaux du PEA.

Voici les polyphénols qui ont déjà été utilisé en formulation avec le PEA dans divers études :<sup>1</sup>

Polyphénols associés au OEA	Types de polyphénols	Source
<b>Lutéoline</b>	Flavone	Sophora du Japon, olive, cacahuète
<b>Quercétine</b>	Flavonol	Sophora du Japon, câpre, oignon
<b>Polydatine</b>	Glucoside de resvératrol, stilbène	Raisin
<b>Baïcaline</b>	Flavone	Scutellaire
<b>Silymarine</b>	Flavolignanes comprenant la silybine, la silycristine et la silydianine	Chardon-Marie

## Substances synergiques dans les douleurs neuropathiques

L'**acétyl-L-carnitine** est en effet un très bon complément du PEA dans les douleurs neuropathiques, car en plus de diminuer les douleurs, ce composé améliore la régénération des fibres nerveuses.<sup>2 3</sup>

L'**acide alpha-lipoïque**, un antioxydant, est aussi utilisé dans les douleurs neuropathiques, particulièrement dans les neuropathies diabétiques.<sup>4</sup> Les formulations PEA / acide alpha-lipoïque ont été évaluées dans divers études sur les douleurs pelviennes.

## Autres synergies

La **curcumine**, faisant aussi partie de la famille des polyphénols semble être un très bon complément du PEA. Il a été scientifiquement démontré qu'elle régule de nombreux facteurs de transcription, cytokines, protéines kinases, molécules d'adhésion, statut redox et enzymes qui sont liés à l'inflammation.<sup>5</sup> Elle a un potentiel dans les maladies inflammatoires, neuro-dégénératives, cardiovasculaires, pulmonaires, métaboliques, auto-immunes et néoplasiques (cancers).

La curcumine a été testé conjointement à un autre ALIamide que le PEA, le palmitoyl-glucosamine dans une étude animale sur l'arthrose.<sup>6</sup> Les résultats ont été satisfaisants et les chercheurs ont conclu qu'un complément alimentaire à base de palmitoyl-glucosamine co-micronisé avec de la curcumine pourrait aider à gérer l'arthrose.

Enfin la **boswellia serrata** (oléorésine de bois d'encens) semble être le complément idéal du PEA en raison de ses propriétés anti-inflammatoires puissantes via l'inhibition de la 5-lipoxygénase (5-LOX) et donc des leucotriènes (médiateurs

inflammatoires). Elle contient des acides boswelliques, et notamment l'acide acétyl-11-céto- $\beta$ -boswellique est l'inhibiteur le plus puissant de la 5-LOX.

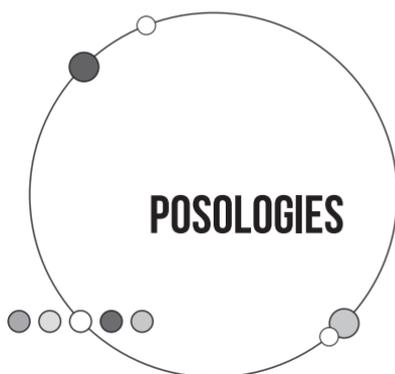
## Références

- 1 Peritore AF, Siracusa R, Crupi R, Cuzzocrea S. Therapeutic Efficacy of Palmitoylethanolamide and Its New Formulations in Synergy with Different Antioxidant Molecules Present in Diets. *Nutrients*. 2019 Sep 11;11(9):2175.
- 2 Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A; Acetyl-L-Carnitine Study Group. Acetyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibratory perception in patients with chronic diabetic neuropathy: an analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care*. 2005 Jan;28(1):89-94.
- 3 McKay Hart A, Wiberg M, Terenghi G. Pharmacological enhancement of peripheral nerve regeneration in the rat by systemic acetyl-L-carnitine treatment. *Neurosci Lett*. 2002 Dec 16;334(3):181-5.
- 4 Abubaker SA, Alonazy AM, Abdulrahman A. Effect of Alpha-Lipoic Acid in the Treatment of Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Jun 8;14(6):e25750.
- 5 Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol*. 2009 Jan;41(1):40-59.
- 6 Gugliandolo E, Peritore AF, Impellizzeri D, Cordaro M, Siracusa R, Fusco R, D'Amico R, Paola RD, Schievano C, Cuzzocrea S, Crupi R. Dietary Supplementation with Palmitoyl-Glucosamine Co-Micronized with Curcumin Relieves Osteoarthritis Pain and Benefits Joint Mobility. *Animals (Basel)*. 2020 Oct 8;10(10):1827.





## ANNEXE 2



Voici, par ordre alphabétique, une liste des posologies issues d'études pour différents problème de santé et pathologies. A noter qu'elles ne sont données qu'à titre indicatif. Elles peuvent bien évidemment être adaptées au cas de chacun (augmentées dans certains cas).

Pathologies / indications	Dosages totaux en milligrammes par jour
Alzheimer	700
Arthrose	300 - 600
Autisme	1 200 – 1400
Canal carpien	1 200
Chirurgie du dos (après)	600 – 1 200
Démence frontotemporale	1 400
Dépression	1 200
Douleurs de règles	400
Endométriose	400
Fibromyalgie	600 – 1 200
Glaucome	600
Hyperperméabilité intestinale	600

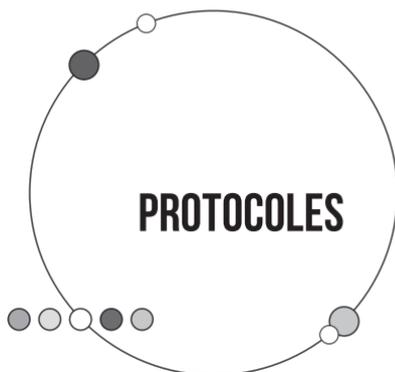
Pathologies / indications	Dosages totaux en milligrammes par jour
Intestins irritables	200
Lombalgies	1 200
Migraine	600 – 1 200
Myasthénie grave	1 200
Neuropathies diabétiques	600
Néuralgie pudendale	900
Parkinson	1 200
Prostatite	300
Récupération chez le sportif	150
Rhinite allergique	350
Sciatique	1 200
Sclérose en plaques	600
SLA (maladie de Charcot)	1 200
Sommeil	350 – 1 200
Vestibulodynie	800
Virus	1 200-1 800

Il existe d'autres domaines qui ont été traités dans le livre. Si ceux-ci ne figurent pas dans le tableau, c'est tout simplement parce qu'il n'y a pas eu d'essais cliniques, ou même de rapports de cas, seulement des études *in vitro* ou animales.

Dans ces autres domaines on pourra alors envisager une posologie classique, allant de 400 à 1 200 mg par jour.



## ANNEXE 3



Voici des protocoles permettant au PEA d'agir en synergie avec d'autres nutraceutiques :

<b>Arthrose</b>	<b>PEA calm NATURAMedicatrix®</b> (PEA Levagen+™ : 400 mg + boswellia serrata 65 % acide boswelliques : 50 mg) : 1 gélule 2 fois par jour ; <b>Articulo-Mix NATURAMedicatrix®</b> : 1 à 2 gélules 2 fois par jour. 3 mois, puis réévaluer.
<b>Douleurs neuropathiques sciatique, névralgie cervico- brachiale, névralgie pudendale, canal carpien...</b>	<b>PEA calm NATURAMedicatrix®</b> : 1 gélule 3 fois par jour ; On peut y ajouter, si besoin, <b>Acétyl-L-carnitine 250 mg</b> : 2 gélules 2 fois par jour. 6 mois, puis réévaluer.
<b>Fibromyalgie</b>	<b>PEA calm NATURAMedicatrix®</b> : 1 gélule 2 fois par jour ; <b>Q10 Extra Forte NATURAMedicatrix®</b> (Coenzyme Q10 Phytosome UbiQsome®) : 2 gélules le matin ; <b>CogniMag NATURAMedicatrix®</b> (magnésiums citrate et acétyl-taurinate, vit. B6 active et arginine) : 3 gélules le matin, 3 gélules à midi. Pendant 6 mois.

<p><b>Endométriose</b></p>	<p><b>Endocriway Ai NATURAMedicatrix® :</b> 1 gélule matin, 1 gélule à midi ; (peut être remplacé par : <b>Endocriway Digest NATURAMedicatrix®</b>) <b>PEA calm NATURAMedicatrix® :</b> 1 gélule au repas du soir. Le tout en continu pendant 6 mois.</p>
<p><b>Hyperperméabilité intestinale</b></p>	<p><b>Permea Mix NATURAMedicatrix® :</b> 1 dose de poudre le matin (ou ½ dose matin, ½ dose midi) ; <b>PEA calm NATURAMedicatrix® :</b> 1 gélule au repas du soir. Pendant 3 mois.</p>
<p><b>Syndrome prémenstruel et douleurs de règles</b></p>	<p>A commencer 7 jours avant les règles et à continuer jusqu'au 3<sup>e</sup> jour des règles (10 jours par cycle) : <b>Endocriway Ai NATURAMedicatrix® :</b> 1 gélule matin, 1 gélule à midi ; <b>PEA calm NATURAMedicatrix® :</b> 1 gélule au repas du soir. On peut aussi faire 5 jours avant les règles et les 5 jours de règles. Durée : aussi longtemps que nécessaire car le protocole est discontinu.</p>





# TABLE DES MATIÈRES

Préface du Dr Stéphane Résimont ..... 5

## CHAPITRE 1

PEA, le nutraceutique à tout faire : son histoire et son potentiel ..... 9

## CHAPITRE 2

Qu'est-ce que le PEA et comment agit-il ? ..... 15

## CHAPITRE 3

Le PEA dans l'alimentation : peut-il suffire et faut-il se supplémenter ? ..... 25

## CHAPITRE 4

Le devenir du PEA dans l'organisme ..... 31

## CHAPITRE 5

Efficace contre tous types de douleurs ..... 35

## CHAPITRE 6

Fibromyalgie ..... 47

	<b>CHAPITRE 7</b>	
Endométriose et autres affections gynécologiques .		51
	<b>CHAPITRE 8</b>	
Système urinaire . . . . .		59
	<b>CHAPITRE 9</b>	
Infertilité masculine . . . . .		65
	<b>CHAPITRE 10</b>	
Intestins . . . . .		69
	<b>CHAPITRE 11</b>	
Peau . . . . .		77
	<b>CHAPITRE 12</b>	
Yeux . . . . .		83
	<b>CHAPITRE 13</b>	
Allergies . . . . .		89
	<b>CHAPITRE 14</b>	
Rhume, grippe, COVID-19 et infections bactériennes		93
	<b>CHAPITRE 15</b>	
Dépression et anxiété . . . . .		103
	<b>CHAPITRE 16</b>	
Sommeil . . . . .		111
	<b>CHAPITRE 17</b>	
Autisme . . . . .		115

<b>CHAPITRE 18</b>	
Maladies neurodégénératives . . . . .	121
<b>CHAPITRE 19</b>	
Cancers . . . . .	133
<b>CHAPITRE 20</b>	
Obésité et stéatose hépatique . . . . .	137
<b>CHAPITRE 21</b>	
Récupération et croissance musculaire chez les sportifs . . . . .	143
<b>CHAPITRE 22</b>	
Tous les PEA ne se valent pas . . . . .	147
<b>ANNEXE 1</b>	
Les synergies avec le PEA . . . . .	153
<b>ANNEXE 2</b>	
Posologies . . . . .	157
<b>ANNEXE 3</b>	
Protocoles . . . . .	159



