

Intérêt anti-inflammatoire  
en clinique humaine d'un extrait  
lipidique de moules vertes,  
*Perna Canaliculus*

« sous forme du complément alimentaire  
*Lyprinol*<sup>®</sup> »

*Michel Massol*<sup>(1)</sup>

La biodiversité si menacée aujourd'hui nous réserve encore d'agréables surprises pour des applications en santé humaine. A ce titre les ressources marines ne cessent de nous étonner ! Ainsi en est-il -après deux décennies de travaux scientifiques par des équipes Australiennes- des **constituants lipidiques<sup>(2)</sup> de moules aux orles verts, la *Perna Canaliculus***. Des extraits huileux de ces bivalves ont pu être formulés comme **compléments alimentaires** et expérimentés chez l'animal comme chez l'homme en vue d'applications cliniques. L'**action anti-inflammatoire** a conquis ses lettres de noblesse dans les domaines de la rhumatologie (arthrose), de la pneumologie (asthme), de la neurophysiologie et du cancer, en raison de résultats particulièrement séduisants. Les mécanismes de ces effets positifs sont en grande partie élucidés, au bénéfice intellectuel des prescripteurs en **Nutrithérapie**, par comparaison avec l'action classique des médicaments classiques anti-inflammatoires non stéroïdiens, les AINS.

La *P. Canaliculus* est une espèce particulière de moules endémiques des eaux de l'océan pacifique en rivages de la Nouvelle Zélande. Leur consommation par les populations côtières Maori, moins touchées par des

pathologies ostéo-articulaires que les populations de l'intérieur, attira l'attention des chercheurs sur les bienfaits de cette nourriture d'origine marine. Les constituants protéiques, lipidiques et glucidiques de ces moules sont en effet d'excellents nutriments, facteurs de protection pour la santé humaine (Grienke et al. 2014). Divers peptides bioactifs sont des agents antimicrobiens et antihypertenseurs, plusieurs polysaccharides et glycoprotéines participent aux défenses immunitaires et à la protection hépatique. Mais dès 1997 les composants lipidiques ont montré de remarquables propriétés **anti-inflammatoires** (Whitehouse et al. 1997 ; Halpern, 2000 ), en raison de leur richesse en **acides gras polyinsaturés AGPI de la famille n-3** (Figure 1). L'idée de créer un supplément nutri-

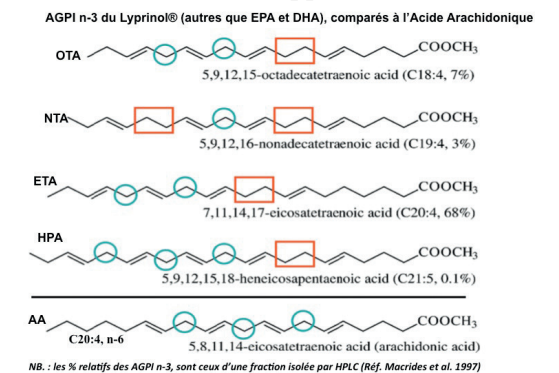


Figure 1 Composition du Lyprinol en AGPI oméga 3

<sup>(2)</sup>PCSO-524<sup>TM</sup> extrait lipidique constituant du Lyprinol® ; laboratoire distributeur en France Health Prevent.

<sup>(1)</sup>Dr Sc., Dr Med., Professeur Honoraire de Chimie Biologique et Médicale, Université Paul Sabatier Toulouse, Médecin Nutrithérapeute..

tionnel à partir d'extraits de ces moules était née.

Le procédé d'extraction lipidique -sans solvant et à basse température (par « CO<sub>2</sub> *supercritical fluid extraction*»)- mis au point en 1998 à partir de poudre sèche et stabilisée, a permis -après addition d'huile d'olive et de traces de vitamine E (comme protecteur antioxydant)- de créer la formulation commerciale du **Lyprinol®** (Whitehouse et al. 1997 ; Singh et al. 2008). Il se présente aujourd'hui sous forme de capsules (en gélatine de poisson) de 250 mg d'un mélange huileux complexe, contenant pour 1,6 kcal/cap. 61,3 mg de protéines, 150 mg de lipides (dont 0,03 mg d'acides gras saturés et 149,9 mg insaturés sous forme libre et combinée dans des triglycérides) ainsi que 43,3 mg de glucides (glycoprotéines et non sucre simple). Considéré comme parfaitement sûr au plan diététique, ce complément est exempt de dénaturation moléculaire lipidique (d'origine thermique ou enzymatique) qui pourrait altérer la **structure et la fonction métabolique des cellules du receveur**. A la dose de quelques dizaines de mg/j d'acides gras polyinsaturés AGPI pour 2 à 4 capsules, ce complément améliore le rapport diététique entre les deux séries d'AGPI n-6 et n-3. Ce rapport « **oméga-6/oméga-3** » est en

effet dans l'alimentation courante occidentale de l'ordre de 20 à 30, avec un large déficit en **AGPI ω3**, très éloigné de la valeur «souhaitable » de l'ordre de 7 (celle du lait maternel précisément !) Tout apport supplémentaire d'AGPI ω3 ne peut que retentir favorablement sur les fonctions structurales et métaboliques cellulaires.

Au plan structural, les deux AGPI à longue chaîne AA C20:4 n-6 (eicosatétraénoïque) et EPA C20:5 n-3 (eicosapentaénoïque) sont issus respectivement des deux AG essentiels LA (acide linoléique) et ALA (acide alpha linoléique) par élongation et désaturation (Figure 2). Ils sont constituants des phospholipides membranaires (phosphatidyl choline majoritairement), garants avec leur structure polyinsaturée de la bonne déformabilité (fluidité) des membranes cellulaires. Celle-ci est déterminante pour les activités protéiques d'échange cellulaire et de reconnaissance de multiples effecteurs (substrats d'enzymes, cytokines immunitaires, hormones et neuromédiateurs) à tous les niveaux de l'organisme. Du cerveau tout particulièrement qui est riche en DHA C22:6 n-3 (docosahexénoïque), encore dénommé **acide cervonique** !

Concernant le métabolisme

lipidique, le deux AGPI AA et EPA jouent le rôle de « plaques tournantes », pour la synthèse des **prostaglandines** (ou **eicosanoïdes**). Ces dérivés sont des « endoperoxydes » formés par oxydation des « insaturations C=C » des chaînes carbonées des AGPI, véritables « régulateurs » physiologiques dénommés **prostaglandines, thromboxanes, prostacyclines et leucotriènes**. Ils participent à l'ensemble des réactions d'oxydation cellulaire qui gèrent tous les processus immunitaires, hormonaux et neuro-physiologiques de l'organisme. A la condition que leur production soit bien contrôlée, de façon à ne pas contribuer par excès au « **stress oxydant** » qui sous-tend le **processus fondamental de l'inflammation** ; avec une poussée d'activité respiratoire (PAR) où le recrutement des nombreux médiateurs entraîne des effets délétères sur les tissus. Le garant de cet équilibre est la présence de dérivés antioxydants

d'origine nutritionnelle (vitamines et oligoéléments) et d'origine endogène (les multiples enzymes, superoxyde dismutases, glutathion peroxydases, catalases), dont l'ensemble constitue le « **statut antioxydant** » de l'organisme.

La composition de l'extrait de *P. Canaliculus* (Murphy, 2002) -variable selon les saisons de vie animale- est complexe, sous forme d'un mélange de cinq classes de lipides comprenant des triglycérides, des acides gras libres, des stérols libres et estérifiés, des phospholipides polaires et des caroténoïdes. Concernant les acides gras libres à longue chaîne, on note la présence majoritaire des AGPI ω3, EPA (13%) et DHA (21%), ainsi qu'une proportion appréciable (de quelques %) d'autres AGPI ω3 (OTA, NTA et surtout ETA, 0,6 mg/capsule de Lyprinol®) (Figure 1), isologues des intermédiaires dans la synthèse de EPA à partir de ALA végétal. Ces « **nouveaux** » AGPI ω3 ont pu être purifiés par chromatographie et identifiés par spectrométrie GLC-MS (Threschow et al. 2007 ; Sing et al. 2008) afin d'analyser leur potentialités anti-inflammatoires ; celles-ci se sont révélées plus efficaces que celle des oméga-3 d'origine végétale (essentiellement ALA car le rendement pour accéder à EPA n'est que de 10%) (Chan & Cho, 2009).

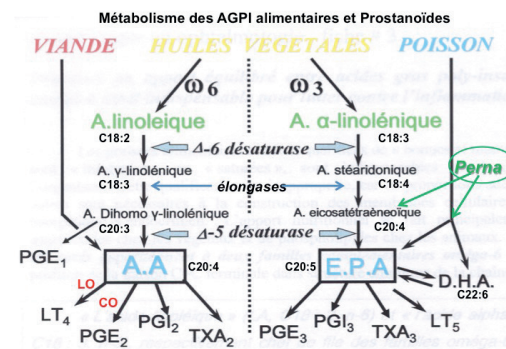


Figure 2 Métabolisme des AGPI et prostanoïdes

Leur action s'inscrit dans le cadre des effets physiologiques des acides gras polyinsaturés alimentaires, en termes d'action moléculaire sur les médiateurs lipidiques (eicosanoïdes) et protéiques (cytokines) de l'inflammation (James et al. 2000). Ainsi le rapport entre les dérivés d'oxydation de AA et de EPA (Figure 2) est optimisé par la supplémentation (cf. ci-dessus) ; il s'agit d'un « rééquilibrage » entre séries 6 et 3, avec de subtils effets antagonistes (ou synergiques) bénéfiques sur les cellules musculaires, neurologiques, sanguines (plaquettes et leucocytes) ou encore endocrines. Cette confrontation entre les prostanoïdes issus des deux séries oméga-6 et oméga-3 est à l'origine des multiples effets thérapeutiques nutritionnels.

Ainsi, à l'effet pro-inflammatoire des prostaglandines PGE2 et PGF2 $\alpha$  (famille  $\omega$ 6) s'oppose l'effet anti-inflammatoire des PGE3 et PGF3 $\alpha$  de la série  $\omega$ 3 ; l'effet agrégant plaquettaire et vasoconstricteur du thromboxane TXA2 est tempéré par la faible activité biologique de TXA3 ; l'effet anti-agrégant et vasodilatateur de la prostacycline PGI2 est synergique de celui des PGI3 ; à l'action pro-allergique avec bronchoconstriction des leucotriènes LT4 s'oppose celle des LT5, anti-allergiques et broncho-dilatateurs. Au

même titre que les huiles de poisson riches en EPA/DHA, l'extrait lipidique de *P. Canaliculus* contribue donc à la bonne physiologie de l'organisme par compensation des effets pro-inflammatoires des prostanoïdes de la série 6 (Figure 2); le risque d'un effet « fluidifiant sanguin » avec hémorragie (effets cumulés de PGI2 et PGI3) ne peut être retenu en raison de la modeste teneur en EPA (13%), pour une posologie de l'ordre de quelques dizaines de mg/j.

**Le mode d'action anti-inflammatoire de l'huile de moule verte repose principalement sur l'inhibition de la production des médiateurs de l'inflammation, en affectant les activités enzymatiques de la « cascade » de l'acide arachidonique (McPhee et al. 2007 ; MCPhee et al. 2010).** AA est en effet métabolisé selon les voies des enzymes cyclooxygénases (COX) et lipooxygénases (LO) de la série n-6 (Figure 3), conduisant respectivement aux agents pro-inflammatoires (prostaglandines) et à ceux qui ont un effet bronchoconstricteur (leucotriènes). [NB : issus de l'activité de la 5-LO ces derniers ont pour précurseur le 5-HPETE inducteur de prolifération tumorale ; le 12- HETE dérivé de AA par action de la 12-LO favorise la dissémination métastatique tumorale]. En raison de leur similitude structu-

rale avec AA, les AGPI de *P. Canaliculus* ETA et EPA se comportent comme des substrats compétiteurs de ces enzymes, réduisant la réponse inflammatoire ; par exemple la production de prostaglandine PGE2 est inhibée par le Lyprinol® avec un IC50 de 1,2  $\mu$ g/ml (Whitehouse et al. 1997). **Le cas particulier de la cyclooxygénase est particulièrement éloquent en faveur de ce complément, par comparaison avec la classique efficacité des Anti Inflammatoires Non Stéroïdiens AINS, entachée par des effets secondaires importants, au niveau de la muqueuse gastrique (la réduction de la sécrétion de mucus favorise l'érosion de la muqueuse en milieu très acide !).** La non-sélectivité des AINS classiques vis-à-vis de COX-I (constitutive) et de COX-II (inductible) inhibe en effet à l'excès la production de PGE2 et de PGI2, nécessaires -avec la vitamine C- à la synthèse des mucopolysaccharides. La mise au point d'AINS sélectifs anti-COX-II (famille des coxib) n'en fut pas pour autant un progrès décisif, en raison d'effets secondaires cardiaques!

Avec les extraits de *P. Canaliculus* point d'ulcère gastrique, ni de saignements! **Au contraire ces extraits montrent in vivo un effet « gastro-protecteur » (Rainsford et Whitehouse, 1980) ; Lyprinol® n'affecte ni l'agrégation plaquettaire ni**

la résistance naturelle de la muqueuse gastrique, en raison de son implication dans l'action de la COX-II plutôt que sur celle de la COX-I (Whitehouse et al. 1997). Ce que confirme une étude in vitro dans laquelle l'extrait lipidique de *P. Canaliculus* inhibe les enzymes COX-I et COX-II de 12% seulement et 25% respectivement (McPhee et al. 2007), permettant de considérer que l'effet anti-inflammatoire n'est pas accompagné exagérément d'inconvénients de l'hémostase (l'inhibition des COX est cependant fortement accrue après hydrolyse des constituants lipidiques (TG) qui accroît la teneur en AGPI libres, et laisse donc présager d'une préférence pour l'extrait naturel non modifié). L'effet anti-inflammatoire de *P. Canaliculus* a été par ailleurs comparé à celui des huiles de poisson riches en EPA/DHA pour le traitement d'ostéo-arthrites (Szechinski et al., 2011 ; Zawadzki et al., 2013); il se révèle bien plus efficace (200 fois plus !) mais sans effets indésirables, permettant de prôner la prescription du Lyprinol® dans le traitement de l'inflammation chronique au long cours.

Il faut noter également l'effet d'inhibition du Lyprinol® sur les Lipooxygénases LO (Figure 3), et à ce titre, son bénéfice pour la réduction de la production de leucotriènes dans

les pathologies de caractère allergique respiratoires (Emelyanov et al., 2002) (asthme chronique avec hyper sécrétion et bronchoconstriction). L'inhibition des 5- et 12-LO contribue aussi à réduire le risque de prolifération tumorale et de formation de métastases (Lee et al., 2008 ; Grienke et al., 2014) ! Nous noterons enfin que dans l'action globale de l'extrait de *P. Canaliculus* interviennent également des dérivés instables antioxydants à structure furanne en C12 sur le chaîne d'acides gras et en position F4 ou F6 du carbone terminal. Après stabilisation, l'un de ces furannes sous forme éthyl ester s'est révélé bien plus anti-inflammatoire que l'ester de EPA sur un modèle in vivo d'arthrite à adjuvant chez le rat (adjuvant-induced arthritis AIA) (Wakimoto et al., 2011). Enfin, compte tenu de la composition complexe des extraits de moules, un autre mécanisme d'action anti-inflammatoire a été analysé (Lee et al., 2008) sur le même modèle animal in vivo ; le Lyprinol® consommé oralement réduit l'activité de diverses protéines de l'immunité (cytokines inflammatoires, Figure 3 (James et al., 2000) ainsi que l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) permettant d'imaginer son application dans le traitement des maladies auto-immunes. A ce titre il peut être considéré comme un modulateur positif de

l'immunité (Calder, 1996).

Concernant les indications médicales de la supplémentation par les extraits de *P. Canaliculus*, elles remontent au tout début de la mise en évidence en 1976 de leurs propriétés anti-inflammatoires. Les domaines ostéoarticulaire (arthrose et arthrite rhumatoïde : Gibson et al., 1998 ; Lau et al., 2004), pneumo-respiratoire (asthme chronique : Lello et al., 2012 ; Mickleborough et al., 2013), psycho-comportemental (ADHD, Kean et al., 2013) et cancer (prostate et sein : Sukumaran et al., 2010) ont été les plus concernés. De même l'intérêt chez les sportifs pour le réconfort musculaire après l'effort (Mickleborough et al., 2015) est tout récent 2015. L'analyse détaillée de ces articles fait l'objet de documents promotionnels mis au point par le laboratoire distributeur de Lyprinol® en France (Health Prevent).

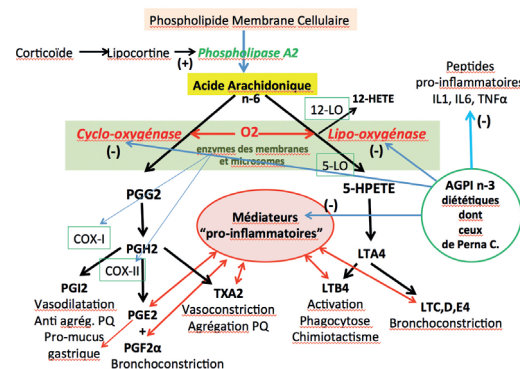


Figure 3 Endoperoxydes issus de l'acide arachidonique

## Résumé-Conclusion

Cet article tente d'apporter une vision globale, sur les mécanismes d'action plus que sur la description des applications thérapeutiques, de l'extrait naturel des moules aux orles verts élevées dans les eaux côtières de Nouvelle Zélande. Les études in vitro et in vivo montrent que la fraction lipidique obtenue à partir de poudre sèche et stabilisée (formulée sous forme du complément alimentaire breveté Lyprinol®) est un agent anti-inflammatoire efficace, mais d'action lente, en intervenant dans le métabolisme des Acides Gras Polyinsaturés. Outre le fait de corriger le déficit en AGPI oméga-3 d'une alimentation « moderne », dans la répartition des métabolites issus des deux acides gras essentiels des séries oméga-6 et oméga-3, ce complément module la production de tous les prostanoïdes de la famille 6, dont la plupart participent au processus moléculaire de l'inflammation cellulaire et tissulaire.

Les AGPI du Lyprinol® (EPA, DHA et OTA, ETA figure 1) agissent comme un double inhibiteur de l'oxydation de l'acide arachidonique, par action sur les enzymes cyclooxygénases COX et lipo-oxygénases LO. Puisque le Lyprinol®

ne semble pas réellement affecter la résistance naturelle de la muqueuse gastrique, non plus que l'agrégation plaquettaire, cet effet sur l'activité COX paraît plus dirigée sur la COX-II inductible (associée à l'inflammation) que sur la COX-I (constitutionnelle au niveau des muqueuses, plaquettes et synoviales). D'où son intérêt dans les pathologies chroniques inflammatoires sans les inconvénients des AINS médicamenteux, les Coxib. La multiplication des études cliniques avec supplémentation par ces extraits de *Perna Canaliculus* apportera sans nul doute tout le crédit souhaité à ce produit naturel, pour que soit adopté ce type de stratégie nutritionnelle anti-inflammatoire dans tous les secteurs de la médecine !

Septembre 2015.

## Bibliographie

- Chan, E. J., & Cho, L. (2009). What can we expect from omega-3 fatty acids? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 76(4), 245–251.
- Calder, P.C. (1996). Immunomodulatory and anti-inflammatory effects of n-3 polyunsaturated fatty acids. *Proc Nutr Soc*, 55, 737-74.
- Emelyanov, A., Fedoseev, G., Krasnoschekova, O., Abulimity, A., Trendeleva, T. & Barnes, P. J. (2002). Treatment of asthma with lipid extract of New Zealand green-lipped mussel: A randomised clinical trial. *The European Respiratory Journal*, 20(3), 596–600.
- Gibson, S. L. M., & Gibson, R. G. (1998). The treatment of arthritis with a lipid extract of *Perna canaliculus*: A randomized trial. *Complementary Therapies in Medicine*, 6(3), 122–126.
- Grienke, U., Silke, J. & Tasdemir, D. (2014). D. Bioactive compounds from marine mussels and their effects on human health. *Food Chemistry*, 142, 48-60.
- Halpern, G. M. (2000). Anti-inflammatory effects of a stabilized lipid extract of *Perna canaliculus* (Lyprinol). *Allergie et Immunologie*, 32(7), 272–278.
- James, M.J., Gibson, R.A. & Cleland, L.G. (2000). Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr* 71 (Suppl), 343S-8S.
- Kean, J.D., Camfield, D., Sarris, J., Kras, M., Silberstein, R., Scholey, A. & Stough, C. (2013). A randomized controlled trial investigating the effects of PCSO-524<sup>®</sup>, a patented oil extract of the New Zealand green lipped mussel (*Perna Canaliculus*), on the behavior, mood, cognition and neurophysiology of children and adolescents (aged 6-14 years) experiencing clinical and sub-clinical levels of the hyperactivity and inattention : study protocol ACTRN1260000978066. *Nutrition Journal*, 12:100.
- Lau, W. C. S., Chiu, P. K. Y., Chu, M. Y., Cheng, I. Y. W., Tang, W. M., Man, R. Y. K., et al. (2004). Treatment of knee osteoarthritis with Lyprinol, lipid extract of the green-lipped mussel - a double-blind placebo-controlled study. *Progress in Nutrition*, 6(1), 17–31.
- Lee, C. H., Butt, Y. K. C., Wong, M. S., & Lo, S. C. L. (2008). A lipid extract of *Perna canaliculus* affects the expression of pro-inflammatory cytokines in a rat adjuvant-induced arthritis model. *European Annals of Allergy and Clinical Immunology*, 40(4), 148–153.
- Lello, J., Liang, A., Robinson, E., Leutenegger, D. & Wheat, A. (2012). Treatment of children's asthma with a lipid extract of the New Zealand green lipped mussel (*Perna Canaliculus*) (Pyprinol<sup>®</sup>) - A double blind, randomized controlled trial in children with moderate to severe chronic obstructive asthma. *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology*, ISSN: 1532-0642.
- Macrides, T.A., Treschow, A.P., Kalafatis, N. & Wright PFA. (1997). The anti-inflammatory effects of omega-3 tetraenoic fatty acids isolated from a lipid extract (Lyprinol) from the New Zealand green lipped mussel. *Abstr. 88th American Oil Chemists Society Annual Meeting, Seattle, may 1997*.
- McPhee, S., Hodges, L. D., Wright, P. F., Wynne, P. M., Kalafatis, N., Harney, D. W., et al. (2007). Anti-cyclooxygenase effects of lipid extracts from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comparative Biochemistry and Physiology. Part B, Biochemistry & Molecular Biology*, 146(3), 346–356.
- Mickleborough, T.D., Vaughn, C.L., Shei, R.J., Davis E.M. & Wilhite, D.P. (2013). Marine lipid fraction PCSO-524TM (Lyprinol<sup>®</sup>/omega XL) of the New Zealand green lipped mussel attenuates hyperpnea-induced bronchoconstriction in asthma. *Respiratory Medicine*, ..., 1-12.
- Murphy, K., Mooney, B., Mann, N., Nichols, P., & Sinclair, A. (2002). Lipid, FA, and sterol composition of New Zealand green lipped mussel (*Perna canaliculus*) and Tasmanian blue mussel (*Mytilus edulis*). *Lipids*, 37(6), 587–595.
- Rainsford, K. D., & Whitehouse, M. W. (1980). Gastroprotective and anti-inflammatory properties of green lipped mussel (*Perna canaliculus*) preparation. *Arzneimittel-Forschung*, 30(12), 2128–2132.
- Singh, M., Hodges, L. D., Wright, P. F., Cheah, D. M., Wynne, P. M., Kalafatis, N., et al. (2008). The CO<sub>2</sub>-SFE crude lipid extract and the free fatty acid extract from *Perna canaliculus* have anti-inflammatory effects on adjuvant-induced arthritis in rats. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B*, 149(2), 251–258.
- Sukumaran, S., Pittman, K. B., Patterson, W. K., Dickson, J., Yeend, S., Townsend, A. et al. (2010). A phase I study to determine the safety, tolerability and maximum tolerated dose of green-lipped mussel (*Perna Canaliculus*) lipid extract, in patients with advanced prostate and breast cancer. *Annals of Oncology*, 21(5), 1089–1093.
- Szechinski, J. & Zawadzki, M. (2011). Measurement of pain relief resulting from the administration of *Perna canaliculus* lipid complex PCSO-524TM as compared to fish oil for treating patients suffering from osteoarthritis of knee and/or hip joints. *Reumatologia*, 49(4), 244-252.
- Treschow, A. P., Hodges, L. D., Wright, P. F., Wynne, P. M., Kalafatis, N., & Macrides, T. A. (2007). Novel anti-inflammatory omega-3 PUFAs from the New Zealand green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B*, 147(4), 645–656.
- Wakimoto, T., Kondo, H., Nii, H., Kimura, K., Egami, Y., Oka, Y., et al. (2011). Furan fatty acid as an anti-inflammatory component from the green-lipped mussel, *Perna canaliculus*. *Proceedings of the Academy of Sciences of the United States of America*, 108(42), 17533–17537.
- Whitehouse, M. W., Macrides, T. A., Kalafatis, N., Betts, W. H., Haynes, D. R., & Broadbent, J. (1997). Anti-inflammatory activity of a lipid fraction (lyprinol) from the NZ green-lipped mussel. *Inflammopharmacology*, 5(3), 237–246.
- Zawadzki, M., Janosch, C. & Szechinski, J., (2013). *Perna canaliculus* Lipid Complex PCSO-524TM demonstrated pain relief for osteoarthritis patients benchmarked against fish oil, a randomized trial, without placebo control. *Mar. Drugs*, 11, 1920-1935.

